

mgr inż. MAŁGORZATA
KUPCZEWSKA-DOBECKA
prof. dr hab. SŁAWOMIR CZERCZAK
Instytut Medycyny Pracy
im. prof. dr. med. Jerzego Nofera
90-950 Łódź
ul. św. Teresy 8

Terpentyna

Dokumentacja dopuszczalnych wielkości narażenia zawodowego*

NDS: 112 mg/m³
NDSCh: 300 mg/m³
NDSP: –
DSB: –
I – substancja o działaniu drażniącym
A – substancja o działaniu uczulającym

Data zatwierdzenia przez Zespół Ekspertów: 27.06.2002

Data zatwierdzenia przez Komisję ds. NDS i NDSCh: 30.10.2002

Słowa kluczowe: terpentyna, terpeny, wartości NDS, narażenie zawodowe.

Key words: turpentine, terpenes, MAC, OEL, occupational exposuse.

Terpentyna jest mieszaniną olejków eterycznych i żywic otrzymywanych z miękkich drzew iglastych. Zawiera głównie terpeny, które są powszechnie występującymi grupami naturalnych związków chemicznych z fragmentami szkieletu węglowego izoprenu (2-metylo-1,3-butadienu). Zidentyfikowano ponad 4000 terpenów. Główne składniki terpentyny to dwupierścieniowe monotereny: α -pinen, β -pinen i Δ^3 -karen o wzorze C₁₀H₁₆. Skład chemiczny terpentyny jest zmienny i zależy od źródeł pochodzenia i metod jej otrzymywania.

Terpentyna znalazła zastosowanie głównie w syntezie organicznej jako substrat do produkcji kamfory i mentolu oraz jako rozpuszczalnik do farb, żywic, wosków, środków polerujących i czyszczących, a także w przemyśle perfumeryjnym i w praktyce weterynaryjnej jako środek wykrztuśny oraz antyseptyczny. Terpentyna występuje jako produkt uboczny w produkcji papieru i masy celulozowej (terpentyna siarczanowa). Pary terpentyny wydzielają się z pyłem drewna podczas jego piłowania i obróbki.

Wartości medialnych stężeń śmiertelnych par terpentyny u szczurów wynoszą od 12 040 mg/m³ (w ciągu 6 h narażenia) do 20 104 mg/m³ (w ciągu 1 h narażenia). Dla myszy wartość CL₅₀ wynosi 29 000 mg/m³ (2 h). Wartość LD₅₀ dla szczurów po podaniu dożołądkowym wynosi 5760 mg/kg m.c. Wyznaczone wartości RD₅₀ dla monoterenów wynoszą: 7478,2 mg/m³ dla (+)- Δ^3 -karenu, 7560 mg/m³ dla terpentyny i 5854 mg/m³ dla (+)- α -pinenu oraz 7094 mg/m³ dla (+)- β -pinenu.

* Wartości normatywne terpentyny są zgodne z rozporządzeniem ministra gospodarki i pracy z dnia 10 października 2005 r. DzU nr 212, poz. 1769.

Metoda oznaczania stężenia terpentyny w powietrzu na stanowiskach pracy została opublikowana w „Podstawach i Metodach Oceny Środowiska Pracy” 1999, z. 22, a także jest zawarta w normach PN-75/Z-04059 oraz pr PN-Z-04333:2006.

Terpentyna nie jest klasyfikowana pod kątem działania rakotwórczego.

Terpentyna może wchłaniać się do organizmu z układu pokarmowego, przez skórę i z układu oddechowego. Wchłanianie przez płuca wynosiło 60 ÷ 70%. Główne metabolity terpentyny to *cis*- i *trans*-verbenole, których produktami hydroksylacji są następnie diole.

Rozpiętość oszacowanych dawek śmiertelnych po połknięciu terpentyny u ludzi jest duża i wynosi 15 ÷ 110 g. Pary terpentyny wykazują działanie drażniące na skórę, błony śluzowe i oczy, a także mogą powodować zmiany w parametrach spirometrycznych funkcji płuc. Skutkiem narażenia na terpentynę jest zarówno alergiczne, jak i niealergiczne kontaktowe zapalenie skóry.

Opisano przypadki wystąpienia skutków ostrego działania drażniącego na błony śluzowe nosa, oczu, skóry i dróg oddechowych, uszkodzenia nerek i śmierć po narażeniu zawodowym na pary terpentyny. Nie ma w dostępnym piśmiennictwie danych ilościowych charakteryzujących ostre narażenie inhalacyjne.

W tartakach i zakładach stolarskich objawy podrażnienia oczu występowały u ludzi narażonych zawodowo na mieszaninę terpenów już o stężeniach rzędu 70 mg/m³. Obserwowane skutki można przypisać łącznemu działaniu terpenów i pyłów drewna o stężeniach 0,1 ÷ 4,6 mg/m³, dlatego danych tych nie wykorzystano do wyliczenia wartości NDS.

Za wartość NOAEL terpentyny postanowiono przyjąć stężenie 225 mg/m³, które wyznaczono w eksperymencie na ochotnikach, podczas którego nie obserwowano objawów podrażnienia oczu, nosa, gardła i subiektywnych objawów ze strony ośrodkowego układu nerwowego (OUN) oraz statystycznie znamiennej zmian w parametrach funkcji płuc. Przyjmując współczynnik związany z wrażliwością osobniczą człowieka równy 2, proponuje się przyjąć stężenie 112 mg/m³ za wartość NDS terpentyny, a stężenie 300 mg/m³ za jej wartość NDSch, ze względu na działanie drażniące związku.

Wyznaczona wartość RD₅₀ dla terpentyny wynosi 7560 mg/m³, stąd proponowana wartość NDS stanowi około 0,01 wartości RD₅₀.

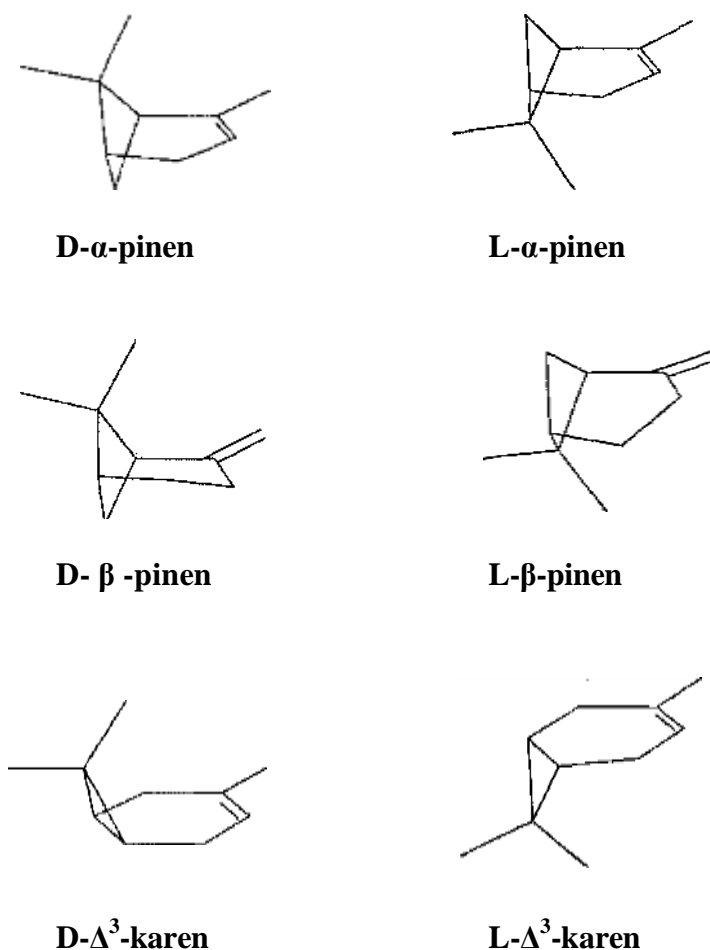
CHARAKTERYSTYKA SUBSTANCJI, ZASTOSOWANIE, NARAŻENIE ZAWODOWE

Ogólna charakterystyka substancji

Nazwa terpentyna obejmuje surową oleożywicę, tj. mieszaninę olejków eterycznych i żywic otrzymany z miękkich drzew iglastych. Terpentyna jest mieszaniną, głównie terpenów (58 ÷ 65%), które są powszechnie występującymi grupami naturalnych związków chemicznych zawierających fragmenty szkieletu węglowego izoprenu (2-metylo-1,3-butadienu). Zidentyfikowano ich ponad 4000. Główne składniki terpentyny to dwupierścieniowe monotereny: α -pinen (nr CAS: 80-56-8), β -pinen (nr CAS: 127-91-3) i Δ^3 -karen (nr CAS: 13466-78-9) o wzorze C₁₀H₁₆. Zidentyfikowano także niewielkie ilości d-limonenu i takich seskwiterpenów, jak: β -felandren, kadinen i longifolen. Skład chemiczny terpentyny jest zmienny i zależy od źródeł pochodzenia i metod jej otrzymywania (ACGIH 2003).

Ogólne informacje charakteryzujące terpentynę (ACGIH 2003):

– nazwa chemiczna	terpentyna
– wzór sumaryczny	terpeny o wzorze C ₁₀ H ₁₆
– wzory strukturalne	patrz. rys. 1
– nazwa CAS	turpentine
– numer CAS	8006-64-2
– numer WE	232-350-7
– numer indeksowy	650-002-00-6
– synonimy:	olej terpentynowy, terpentyna balsamiczna, terpentyna drzewna, spirytus terpentynowy i olej sosnowy.



Rys. 1. Wzory strukturalne wybranych monoterpenów

Klasyfikacja terpentyny jest zgodna z rozporządzeniem ministra zdrowia z dnia 28 września 2005 r. w sprawie wykazu substancji niebezpiecznych wraz z ich klasyfikacją i oznakowaniem (DzU nr 201/2005, poz. 1674): R10; Xn; R20/21/22-65, Xi; R36/38; R43; N; R51-53. Podane oznaczenia informują o tym, że: Xn jest to produkt szkodliwy; Xi – produkt drażniący; N – niebezpieczny dla środowiska; R10 – produkt łatwo palny; R20/21/22 – działa szkodliwie przez drogi oddechowe, w kontakcie ze skórą i po połknięciu; R36/38 – działa drażniąco na oczy i skórę; R43 – może powodować uczulenie w kontakcie ze skórą; R51 – działa toksycznie na organizmy wodne; R53 – może powodować długo utrzymujące się niekorzystne zmiany w środowisku wodnym; R65 – działa szkodliwie; może powodować uszkodzenie płuc w przypadku połknięcia.

Właściwości fizykochemiczne

Właściwości fizykochemiczne terpentyny (ACGIH 2003; IUCLID 2000)

- | | |
|-------------------------|---|
| – postać i wygląd | terpentyna balsamiczna jest żółtawą masą o charakterystycznym zapachu, natomiast terpentyna drzewna jest bezbarwną cieczą o aromatycznym, nieprzyjemnym zapachu |
| – masa cząsteczkowa | około 136 |
| – temperatura topnienia | (-60) ÷ (-40) °C |
| – temperatura wrzenia | 150 ÷ 180 °C (1013 hPa) |

– gęstość	0,85 g/cm ³
– prężność par:	5 mmHg (Pa) w temp. 25 °C; 5 hPa w temp. 20 °C; 100 mmHg w temp. 90,1 °C; 0,66 kPa w temp. 25 °C
– rozpuszczalność w wodzie	nie rozpuszcza się
– rozpuszczalność w innych rozpuszczalnikach:	rozpuszcza się w etanolu, eterze dietylowym, chloroformie i lodowatym kwasie octowym
– temperatura zapłonu	32,2 ÷ 46,1 °C (metoda tygła zamkniętego)
– temperatura samozapłonu	> 220 °C
– granice wybuchowości z powietrzem	0,8 ÷ 6 %
– współczynnik podziału:	log P _{ow} = 2,38 (OECD 107); log P _{ow} = 1,935 (cyt. za IUCLID 2000)
– lepkość	0,81 cP w temp. 25 °C
– współczynniki przeliczeniowe:	1 ppm odpowiada 5,56 mg/m ³ ; 1 mg/m ³ odpowia- da 0,18 ppm (temp. 25 °C, ciśn. 1013 hPa).

Otrzymywanie, zastosowanie, narażenie zawodowe

Terpentyna balsamiczna jest otrzymywana przez destylację z parą wodną balsamu terpentynowego, natomiast terpentyna drzewna jest otrzymywana przez ekstrakcję rozpuszczalnikami organicznymi lub destrukcyjną destylację drewna, głównie sosnowego i świerkowego (ACGIH 2003).

Główne zastosowania terpentyny:

- w syntezie organicznej jako substrat do produkcji kamfory i mentolu
 - jako rozpuszczalnik do farb, żywic i wosków, środków polerujących i czyszczących;
- w ostatnich latach jest zastępowana na dużą skalę tańszymi rozpuszczalnikami ropopochodnymi
- w przemyśle perfumeryjnym
 - w praktyce weterynaryjnej jako środek wykrztuśny i środek antyseptyczny.

Terpentyna występuje jako produkt uboczny w produkcji papieru i masy celulozowej (terpentyna siarczanowa). Pary terpentyny wydzielają się z pyłem drewna podczas piłowania i obróbki drewna. Pineny są także obecne w bawełnie, szaławii, bazylii i rozmarynie.

Według danych służb sanitarno-epidemiologicznych (dane IMP) w 2000 r. w Polsce nie zgłaszano narażenia na terpentynę o stężeniach ponadnormatywnych. Według danych NIOSH oszacowano, że 405 000 pracowników było narażonych na terpentynę w USA (ACGIH 2003). Według IARC około 31 000 osób było narażonych na terpentynę w przemyśle papierniczym, w tym 6% osób o stężeniach ponadnormatywnych. Za wartość wskaźnikową przyjęto normatyw higieniczny obowiązujący do 2002 r. w USA dla terpentyny, tj. 556 mg/m³ (100 ppm), (IARC 1995). W Finlandii w tartakach podczas obróbki drewna sosnowego i świerkowego zatrudnia się około 12 000 osób. *Kauppinen* (1986) monitorował zakres stężeń terpenów w 19 fińskich fabrykach produkujących sklejkę w latach 1960-1980. Stężenia te oznaczono na poziomie 3,9 ÷ 30,8 mg/m³ jako sumę α - i β -pinenów oraz Δ^3 -karenu. Podczas przetwórstwa masy celulozowej siarczanowej oznaczono terpeny o stężeniach 1,5 ÷ 18,8 mg/m³, a w trakcie piłowania i obróbki drewna sosnowego zawartość monoterpenów w wydzielających się parach przekraczała stężenie 150 mg/m³.

Rosenberg (1999) oceniał narażenie na monoterpeny wśród fińskich pracowników zatrudnionych przy piłowaniu drewna. Największe narażenie stwierdzono zimą podczas obróbki drewna sosnowego. Stężenia terpenów wynosiły wówczas 100 ÷ 150 mg/m³. Na stanowiskach

sortowania, układania, sezonowania, skrawania i pakowania drewna sosnowego stężenia były znacznie mniejsze i wynosiły $0,8 \div 34 \text{ mg/m}^3$. Dla drewna świerkowego stężenia terpenów oznaczono na poziomie odpowiednio $0,5 \div 19 \text{ mg/m}^3$ i $0,4 \div 8,4 \text{ mg/m}^3$. W skład monoterpenów wchodziło: 68% α -pinenu, 5% β -pinenu oraz 25% Δ^3 -karenu i 2% limonenu.

W innych badaniach przeprowadzonych w tartakach informowano o stężeniach monoterpenów, które wynosiły $10 \div 550 \text{ mg/m}^3$ (Levin 1978; Hedenstierna 1983; Ericksson i Levin 1990; Ericksson 1996; Dahlgvist 1996), natomiast w zakładach stolarskich $10 \div 214 \text{ mg/m}^3$ (Ericksson 1997), a w zakładach papierniczych – powyżej 193 mg/m^3 (Goyer 1994).

W Wielkiej Brytanii, w ramach programu Forest Industry Health Research (1999) oceniono narażenie na terpeny wśród pracowników 12 celulozowni. W 63 próbach pobranych w strefie oddychania pracowników oznaczano zwykle całkowite stężenie terpenów na poziomie poniżej 1 ppm ($5,56 \text{ mg/m}^3$). W nielicznych wypadkach stężenie terpenów wynosiło około 3 ppm (16 mg/m^3), a głównym składnikiem mieszaniny terpenów był α -pinen.

DZIAŁANIE TOKSYCZNE NA LUDZI

Obserwacje kliniczne. Działanie ostre

Narażenie drogą pokarmową

W piśmiennictwie opisano przypadki śmiertelnego zatrucia terpentyną na skutek połknięcia (omyłkowego lub samobójczego), a także podawania jej dzieciom w celu odrobaczenia. Rozpiętość oszacowanych dawek śmiertelnych po połknięciu terpentyny jest duża. W piśmiennictwie podano następujące wartości dawek letalnych:

- 110 g (Patty`s... 2000)
- 15 do 90 ml (*Grape* 1901; *Stanwell* 1901; *Maitland* 1931; *Craig* 1953; *Harbeson* 1936; *Jacobziner* 1961; *Bray* i in. 1998; *Troulakis* i in. 1997; *Pande* i in. 1994; *Chapman* 1941)
- 500 mg/kg m.c. (General... 1981, cyt. za IUCLID 2000)
- 441 mg/kg m.c. (Poisoning... 1970, cyt. za IUCLID 2000).

W dostępnym piśmiennictwie jest jednak opisany także wypadek zatrucia, bez skutku śmiertelnego, po spożyciu 120 g terpentyny (Patty`s... 2000).

Gosselin (1984) opisuje następujące objawy ostrego zatrucia terpentyną na skutek połknięcia:

- piekący ból w ustach i gardle, ból brzucha, wymioty i biegunka
- umiarkowane objawy ze strony układu oddechowego: kaszel, duszności i sinica
- przejściowe pobudzenie, niezdolność ruchowa, delirium, stupor, drgawki i śpiączka kilka godzin po narażeniu
- cukromocz, krwimocz, białkomocz i bezmocz.

Śmierć po zatruciu terpentyną następuje z powodu niewydolności oddechowej.

Wniknięcie terpentyny do płuc może prowadzić do chemicznego zapalenia płuc (*Bray* i in. 1998; *Darwish* 1974; *Beamon* i in. 1976; *Gurwitz* i in. 1978) z patognomicznymi dusznościami, ostrym obrzękiem płuc i sinicą.

α -Pinen w dużych dawkach może powodować stan delirium, ataksję i uszkodzenie nerek. Dawkę śmiertelną α -pinenu dla człowieka oszacowano na 180 g (Patty`s... 2000). Spożycie 15 ml α -pinenu spowodowało śmierć dziecka, ale w piśmiennictwie z początku XX w opisano także przypadki spożycia przez dzieci 60 lub 90 ml α -pinenu bez skutku śmiertelnego (Patty`s... 2000).

Wahlberg i Nyman (1969) opisali dwa przypadki płamicy małopłytkowej u dzieci po narażeniu inhalacyjnym i po spożyciu terpentyny. Przypadek pierwszy to 16-letni chłopiec, który wdychał pary terpentyny przez 2 dni, przebywając w pomieszczeniu, w którym podłoga była umyta terpentyną. Miał on krwawe wybroczyny na klatce piersiowej, twarzy, udach, języku i błonach śluzowych. Po zastosowaniu leczenia dziecko wyzdrowiało. Podobne objawy wystąpiły u 9-letniego chłopca, który połknął terpentynę w nieokreślonej ilości.

Narażenie drogą podskórną i dożylną

U 16-letniego chłopca po wstrzyknięciu podskórnym w ramię 1,5 ÷ 2 ml terpentyny stwierdzono zapalenie tkanki łącznej i ropień w miejscu wstrzyknięcia oraz wysoką temperaturę. Po zastosowaniu drenażu i po leczeniu antybiotykiem objawy ustąpiły (*Wedin, Jones* 1984).

Po wstrzyknięciu 5 ml terpentyny dożylnie u 22-letniego mężczyzny wystąpił obrzęk płuc, niedotlenienie, gorączka i ropień w miejscu wstrzyknięcia (*Wason, Greiner* 1986).

Narażenie inhalacyjne

Pary terpentyny wykazują działanie drażniące na skórę i błony śluzowe oraz oczy. *Lehmann i Flury* (1943) opisali przypadki wystąpienia skutków ostrego działania drażniącego na błony śluzowe nosa, oczu, skóry i dróg oddechowych, uszkodzenia nerek i śmierć po narażeniu zawodowym na pary terpentyny. *Sandmeyer* (1981) donosi o występowaniu anemii i uszkodzeniu szpiku kostnego po narażeniu na terpentynę. W piśmiennictwie nie ma danych ilościowych charakteryzujących narażenie.

Próg zapachu terpentyny drzewnej oznaczono na poziomie 560 ÷ 1120 mg/m³ (100 ÷ 200 ppm), (ACGIH 2003). Próg zapachu α -pinenu w wodzie wynosi 60 ppb (Patty`s... 2000).

Cometto-Muniz stwierdził, że ludzie narażeni na pary α -pinenu przez 1 ÷ 3 s wyczuwali jego zapach o stężeniu 55,6 ÷ 105,64 mg/m³ (10 ÷ 19 ppm), natomiast dla Δ^3 -karenu próg zapachu wynosił 9,45 mg/m³ (1,7 ppm), (*Cometto-Muniz* i in. 1998).

Kasanen wyznaczył próg działania drażniącego α -pinenu na poziomie 190 mg/m³ (34 ppm), a Δ^3 -karenu – 450 mg/m³ (40 ppm), (*Kasanen* i in. 1999).

Według *Sperlinga* (1969) terpentyna o stężeniu 400,32 mg/m³ (72 ppm) powoduje podrażnienie nosa i gardła po krótkotrwałym narażeniu, a terpentyna o stężeniu 995,24 mg/m³ (179 ppm) po krótkim czasie nie jest tolerowana.

Terpentyna o stężeniu 3947,6 ÷ 6032,6 mg/m³ (710 ÷ 1085 ppm) powodowała podrażnienie oczu, ból głowy, zawroty głowy, nudności, bóle w klatce piersiowej oraz zaburzenia widzenia (*Gerarde* 1963, cyt. za *Kasanen* i in. 1999).

Dane dotyczące narażenia zawodowego wskazują, że ostre narażenie na pary terpentyny o stężeniu 5521 mg/m³ (993 ppm) powodowało podrażnienie błon śluzowych górnych dróg oddechowych (*Sandmeyer* 1981), a o stężeniu > 122,3 mg/m³ (22 ppm) wywołało u narażonych uczucie podrażnienia, bóle głowy i nudności (*Levin* 1978, cyt. za *Kasanen* i in. 1999).

Nelson i in. (1943) narażali 10 ochotników przez 3 do 5 min na pary terpentyny o stężeniach: 420; 700 lub 980 mg/m³ (81; 125 lub 175 ppm). U niektórych badanych narażonych na terpentynę o stężeniu 81 ppm (420 mg/m³) stwierdzono podrażnienie gardła i nosa, podczas gdy terpentyna o stężeniu 125 ppm (700 mg/m³) powodowała podrażnienie gardła u większości badanych, a o stężeniu 175 ppm (980 mg/m³) – także oczu i nosa u większości badanych. W tym badaniu stężenie 100 ppm (560 mg/m³) terpentyny było największym stężeniem tolerowanym w ciągu 8-godzinnego narażenia.

U 37 z 74 pracowników destylatorni terpentyny stwierdzono zmiany w osadzie moczu oraz zapalenie nerek (US NCI, cyt. za ACGIH 2003). Nie podano wielkości stężenia terpentyny w powietrzu środowiska pracy. Przypadki zapalenia kłębuszków nerkowych opisano u

pracowników, którzy byli narażeni na terpentynę podczas jej używania jako rozpuszczalnika do farb (Patty`s... 2000; Chapman 1941).

Falk i in. (1990) narażali przez 2 h 8 zdrowych, niepalących i wcześniej nienarażanych zawodowo na rozpuszczalniki organiczne mężczyzn ochotników (24 ÷ 39 lat, średnio 31 lat), którzy byli narażeni na (+) α -pinen o stężeniach: 10; 225 lub 450 mg/m³ (2; 40 lub 81 ppm) lub (-) α -pinen o stężeniu 450 mg/m³ (81 ppm). Dodatkowo narażeni wykonywali próbę wysiłkową z obciążeniem 50 W. Podczas badania ochotnicy opisywali w skali 10-stopniowej swoje odczucia i ich intensywność związane z działaniem drażniącym związku i z jego działaniem na ośrodkowy układ nerwowy przed narażeniem, podczas narażenia i po jego zakończeniu. Subiektywne objawy podrażnienia oczu, nosa i gardła podczas narażenia na terpentynę o największym stężeniu odczuwało 5 narażonych. Były to zmiany statystycznie znamienne ($p < 0,001$). Nie obserwowano znaczących różnic w takich subiektywnych wskaźnikach OUN, jak: bóle i zawroty głowy oraz zmęczenie.

Mierzono także parametry funkcji płuc przed narażeniem i po jego zakończeniu: FEV_{1,0}; VC; PEF (natężona objętość wydechowa jednosekundowa, pojemność całkowita, pikowa pojemność życiowa), RV (objętość zalegająca), MEF50 (średni przepływ wydechowy po wykonaniu ½ nasilonego wydechu), Raw (całkowity opór dróg oddechowych), sGaw (przewodność) oraz pobierano próbki krwi i moczu. Nie obserwowano statystycznie znamienych zmian w parametrach funkcji płuc przed narażeniem i po jego zakończeniu.

W podobnym badaniu Falk i in. (1991) narażali w komorze przez 2 h 8 zdrowych niepalących mężczyzn ochotników, którzy wcześniej nie byli narażeni zawodowo na rozpuszczalniki organiczne, na Δ^3 -karen o stężeniach: 10; 225 lub 450 mg/m³ (2; 40 lub 81 ppm). Następnie przez kolejne 2 h narażeni wykonywali jednocześnie próbę wysiłkową z obciążeniem 50 W. Podczas badania ochotnicy opisywali swoje odczucia i ich intensywność związane z działaniem drażniącym związku i z jego działaniem na ośrodkowy układ nerwowy przed narażeniem, podczas narażenia i po jego zakończeniu, odpowiadając na 10 pytań, które dotyczyły:

- dyskomfortu w oczach: pieczenia, podrażnienia, łzawienia
- dyskomfortu w nosie: pieczenia, podrażnienia, wycieku
- dyskomfortu w gardle i górnych drogach oddechowych
- występowania bólów głowy
- zmęczenia, znużenia
- samopoczucia
- zawrotów głowy
- odurzenia, oszołomienia
- trudności w oddychaniu
- zaburzeń węchu.

Obserwowano statystycznie znamieny wzrost działania drażniącego terpentyny o największym stężeniu ($p < 0,05$) na oczy i nos. Mierzono także parametry funkcji płuc przed narażeniem i po jego zakończeniu: FEV_{1,0}, VC, PEF, RV, TLC, MEF50 i Raw (natężona objętość wydechowa jednosekundowa, pojemność życiowa, szczytowy przepływ wydechowy, objętość zalegająca, całkowita pojemność płuc, średni przepływ wydechowy po wykonaniu ½ nasilonego wydechu, całkowity opór dróg oddechowych) oraz pobierano próbki krwi i moczu. Stwierdzono wzrost oporu dróg oddechowych po narażeniu na terpentynę o największym stężeniu, ale różnice nie były statystycznie znamienne w porównaniu z osobami z grupy kontrolnej ($p = 0,2$).

W innym badaniu przeprowadzonym w komorze Falk i in. (1990) oraz Filipsson (1996) przez 2 h narażali 8 zdrowych, niepalących mężczyzn ochotników w wieku 18 ÷ 37 lat (średnio

28), którzy nie byli wcześniej narażeni zawodowo na rozpuszczalniki – na terpentynę o średnim stężeniu 449 mg/m^3 (81 ppm). Skład terpentyny: α -pinen 54%, β -pinen 11% i Δ^3 -karen 35%. Następnie narażeni przez kolejne 2 h wykonywali jednocześnie próbę wysiłkową z obciążeniem 50 W. Podczas badania ochotnicy opisywali swoje odczucia i ich intensywność, związane z działaniem drażniącym związku oraz z jego działaniem na ośrodkowy układ nerwowy przed narażeniem, podczas narażenia i po jego zakończeniu, odpowiadając na 10 pytań (jak w badaniu Falk i in. 1991 opisanym wcześniej). Mierzono także parametry funkcji płuc: FEV_{1,0}, VC, PEF, RV, TLC, MEF₅₀ i Raw (natężona objętość wydechowa jednosekundowa, pojemność życiowa, szczytowy przepływ wydechowy, objętość zalegająca, całkowita pojemność płuc, średni przepływ wydechowy po wykonaniu ½ nasilonego wydechu, całkowity opór dróg oddechowych) przed narażeniem i po jego zakończeniu, a także pobierano próbki krwi i moczu. Narażeni odczuwali dyskomfort gardła i dróg oddechowych w porównaniu z osobami z grupy kontrolnej ($p = 0,48$). Nie obserwowano znaczących różnic we wskaźnikach OUN i parametrach funkcji płuc. Całkowity opór dróg oddechowych dla przepływu powietrza – bezpośrednia miara zwężenia dróg oddechowych (Raw) był statystycznie znamienne większy ($p = 0,021$) w porównaniu z wynikami osób z grupy kontrolnej pod koniec narażenia.

Johard i in. (1993) narażali w ciągu 2 tygodni 8 zdrowych i niepalących ochotników (w tym 7 kobiet), na terpeny o stężeniu 450 mg/m^3 (81 ppm), (mieszanka α -pinenu, β -pinenu, Δ^3 -karenu w proporcji 10: 1: 5) 4 razy, łącznie 12 h. Dodatkowo narażeni wykonywali próbę wysiłkową z obciążeniem 50 W, w ciągu połowy czasu narażenia. Płuczyny oskrzelowo-płucne badano przed narażeniem i po jego zakończeniu. Po 20 h od ostatniego narażenia obserwowano statystycznie znamienne wzrost ($p < 0,05$) całkowitej liczby komórek (makrofagów, limfocytów, polimorfojądrowych neutrofilii, eosynofili) z $76 \cdot 10^6$ do $126 \cdot 10^6$, w następstwie wzrostu liczby makrofagów (z $72 \cdot 10^6$ do $121 \cdot 10^6$). Wzrost liczby innych badanych komórek nie był statystycznie istotny. Jednak wzrost liczby komórek tucznych w polu widzenia był znamienne i wynosił 5/10 (przed narażeniem 1/10). Nie obserwowano wzrostu poziomu białka, fibronektyny, kwasu hialuronowego i tryptazy. Autorzy sugerują, że narażenie na terpeny może wywoływać ostrą reakcję komórkową w pęcherzykach płucnych. U wszystkich badanych nie obserwowano zmniejszenia FEV_{1,0} poniżej 20% wartości należnej.

Narażenie przez skórę

Terpentyna wykazuje działanie drażniące na skórę (Patty`s... 2000) i może powodować zarówno alergiczne, jak i niealergiczne kontaktowe zapalenie skóry (Rundberg 1937). W 1926 r. opublikowano pierwsze raporty dotyczące występowania zapalenia skóry w wyniku narażenia zawodowego na terpentynę (Patty`s... 2000; McCord 1926; Pirila 1982; Cronin 1979). Terpentyna była stosowana jako rozpuszczalnik zamiast produktów na bazie ropopochodnych. Przypadki zawodowego kontaktowego zapalenia skóry występowały u pracowników przemysłu chemicznego, gumowego i wśród spawaczy (Patty`s... 2000; Gosselin 1984; Sandmeyer 1981). Opisano także występowanie chorób skóry u malarzy narażonych na olej terpentynowy wchodzący w skład rozpuszczalników do farb (Pirila i in. 1964; Pirila 1982).

W naskórkowych testach okluzyjnych potwierdzono zdolność terpentyny do wywoływania kontaktowego alergicznego zapalenia skóry (Patty`s... 2000; McCord 1926; Pirila 1982; Cronin 1979). Rutynowe testy płatkowe przeprowadzone wśród 5558 pacjentów kliniki skandynawskiej wykazały, że u 3,3% badanych uzyskano pozytywne wyniki testów w przypadku terpentyny (Magnusson i in. 1966). U 332 pacjentów ze zdiagnozowanym OACD (*occupational allergic contact dermatitis*) wykonano testy płatkowe z użyciem 10-procentowego roztworu terpentyny i pozytywne wyniki uzyskano u 2% badanych (Kieć-Świerczyńska 1996). U 24 pracowników przemysłu garncarskiego, u których wystąpiły zmiany skórne na rękach i przedramionach, wyniki okluzyjnych testów płatkowych wykazały, że u 17 osób uzyskano

dodatni wynik testu w przypadku terpentyny, u 8 osób w przypadku α -pinenu i u 4 osób w przypadku Δ^3 -karenu (Lear i in. 1996).

Alergie skórne, które potwierdzono pozytywnymi wynikami testów płatkowych, występowały także u pracowników przemysłu perfumeryjnego i ceramicznego narażonych na terpentynę (Patty`s... 2000; Lear i in. 1996; Vente, Fuchs 1997; Rudzki i in. 1991).

Pirila i in. (1969) oraz Hellestrom i in. (1963) stwierdzili, że terpentyna o mniejszej zawartości Δ^3 -karenu powodowała znacznie mniejsze zmiany skórne niż terpentyna, która nie została poddana oczyszczaniu. Pirila i Siltanen (1958) przeprowadzili naskórkowe testy okluzyjne z zastosowaniem oleju terpentynowego oraz z produktami autoutleniania terpentyny. Stwierdzono, że forma nadtlenkowa α -pinenu ma najsilniejsze właściwości uczulające, natomiast im wyższa zawartość Δ^3 -karenu w terpentynie, tym łatwiej zachodzi autoutlenianie α -pinenu zawartego w terpentynie.

Działanie podprzewlekłe i przewlekłe

W warunkach pracy zawodowej układ oddechowy, oczy i skóra są głównymi drogami narażenia na terpentynę. Monoterpeny działają drażniąco na oczy, błony śluzowe dróg oddechowych i skórę (Sandmeyer 1981; Kasanen 1999) i mogą być przyczyną alergicznego, kontaktowego zapalenia skóry (Cronin 1979, cyt. za Kasanen 1999). Narażeni na pineny uskarżali się na kołatanie serca, nerwowość, ból w klatce piersiowej, bóle i zawroty głowy, senność, kaszel oraz przewlekłe stany zapalne oskrzeli (Sandmeyer 1981; Kasanen 1999). Przewlekły kontakt ze skórą może powodować alergiczny rumień (Patty`s... 2000).

W piśmiennictwie nie ma danych ilościowych charakteryzujących narażenie zawodowe wyłącznie na mieszaninę terpenów. Dostępne badania zostały przeprowadzone wśród pracowników przemysłu drzewnego i dotyczą łącznego narażenia zawodowego na terpeny i pył drewna. Wyniki tych badań opisano w rozdziale: Działanie łączne.

Badania epidemiologiczne

W dostępnym piśmiennictwie nie znaleziono danych dotyczących badań epidemiologicznych.

DZIAŁANIE TOKSYCZNE NA ZWIERZĘTA

Toksyczność ostra

Wartości medialnych stężeń śmiertelnych par terpentyny u szczurów wynoszą w ciągu 6 h narażenia od 12 040 mg/m³ (2150 ppm) do 20 104 mg/m³ (3590 ppm) w ciągu 1 h narażenia (Sperling, Marcus 1967). Wartość CL₅₀ dla myszy wyznaczono na poziomie 29 000 mg/m³ (2 h), (IUCLID 2000). Objawy narażenia inhalacyjnego obejmowały niezdolność do ruchu, drgawki, przyspieszony oddech, zmniejszenie pojemności życiowej płuc i padnięcie zwierzęcia spowodowane nagłym bezdechem. W badaniu sekcyjnym nie stwierdzano zmian w płucach. Analiza tkanek wykazała największe stężenia składników terpentyny w śledzionie i w mózgu.

Domansky (1989) wyznaczył najkrótszy czas, w którym badane terpeny powodowały padnięcie zwierząt. U zwierząt narażonych na α -pinen z terpentyny drzewnej o stężeniu 25 942,96 mg/m³ (4666 ppm) czas ten wynosił: 24 min dla szczura, 14 min dla myszy i 22 min dla świnki morskiej. Po 5 h stwierdzono padnięcie 100% zwierząt we wszystkich gatunkach.

W przypadku narażenia na β -pinen o stężeniu $19\,554\text{ mg/m}^3$ (3517 ppm) okresy te wynoszą odpowiednio: 32 min (szczur), 32 min (mysz) i 31 min (świnka morska). Po 5 h stwierdzono padnięcie 100% zwierząt badanych gatunków.

Ponadto w piśmiennictwie są cytowane wartości medialnych dawek śmiertelnych terpentyny dla szczurów po podaniu dożołądkowym na poziomie 5760 mg/kg m.c. (IUCLID 2000).

Wartość LDL_0 dla królika po podaniu na skórę wynosi 5010 mg/kg (zmniejszenie masy ciała, zapalenie płuc i bezdech), (IUCLID 2000). Śródskórne podanie terpentyny powodowało wytworzenie się ropnia w miejscu podania u szczurów (Patty`s... 2000). U królików śródskórna iniekcja terpentyny w oleju arachidowym powodowała zaczerwienienie, które nie ustępowało w ciągu 48 h (Patty`s... 2000).

Po aplikacji terpentyny do worka spojówkowego obserwowano zmętnienie rogówki z uszkodzeniem nabłonka i naciekiem leukocytów u kotów (Patty`s... 2000).

Pary terpentyny o stężeniach $3024 \div 4032\text{ mg/m}^3$ ($540 \div 720\text{ ppm}$) powodują podrażnienie błon śluzowych i oczu u kotów (Patty`s... 2000). U kotów narażonych na terpentynę o stężeniach $4100 \div 4300\text{ mg/m}^3$ przez $3,5 \div 4\text{ h}$ wystąpiły nudności i brak koordynacji ruchów. Po narażeniu na terpentynę o stężeniu 6000 mg/m^3 przez 3 h obserwowano ogólne osłabienie i wyczerpanie w ciągu 20 min po zakończeniu narażenia. Narażenie na terpentynę o stężeniu 8000 mg/m^3 przez $1 \div 1,5\text{ h}$ spowodowało brak koordynacji ruchów, podczas gdy narażenie na terpentynę o stężeniu $16\,000 \div 24\,000\text{ mg/m}^3$ przez $40\text{ min} \div 1,5\text{ h}$ było śmiertelne dla 4 z 5 kotów (Patty`s... 2000).

Niezborność ruchowa, skurcze, paraliż i konwulsje obserwowano u świnek morskich i królików narażonych co najmniej przez 1 h na pary terpentyny o stężeniach $3992 \div 6000\text{ mg/m}^3$ ($718 \div 1077\text{ ppm}$), (Sperling 1969; Lehmann, Flury 1943).

U psów obserwowano przez 8 dni następujące skutki narażenia na terpentynę $3,5\text{ h/dziennie}$ o stężeniach (Patty`s... 2000):

- 1008 mg/m^3 (180 ppm) nie stwierdzono zmian związanych z narażeniem
- 4500 mg/m^3 – nudności
- 6000 mg/m^3 – nudności, brak koordynacji ruchów, osłabienie i porażenie ruchowe.

Po zakończeniu narażenia zwierzęta szybko powracały do zdrowia.

Kasanen i in. (1999) wyznaczyli wartość RD_{50} dla terpentyny i monoterpenu w standardowym teście na myszach OF1 (100 zwierząt). Zastosowana terpentyna miała następujący skład: Δ^3 -karen (53,1%), β -pinen (14,7%), α -pinen (14,4%) i limonen (5,8%). Wartość RD_{50} dla terpentyny wyznaczono na poziomie 6537 mg/m^3 (1173 ppm), natomiast dla Δ^3 -karenu 7497 mg/m^3 (1345 ppm). Bardzo dobrą korelację obserwowano między niektórymi właściwościami fizykochemicznymi (szczególnie prężnością pary i współczynnikiem podziału oktanol-woda) oraz wartością RD_{50} . Obliczono wartości RD_{50} wyznaczone doświadczalnie i obliczone z równania Alari (1998) na podstawie prężności pary i współczynnika podziału oktanol-woda:

- $\log RD_{50}\text{ (ppm)} = -0,855 \log L_{ow} + 6,250$
- $\log RD_{50}\text{ (ppm)} = 0,887 \log p\text{ (mmHg)} + 2,693$.

Autorzy obliczyli także wartości dopuszczalnych stężeń terpentyny w środowisku pracy jako 0,03 wartości RD_{50} dla monoterpenu i terpentyny (tab.1).

Produkty utleniania terpentyny i monoterpenu (szczególnie nadtlenu karenu) wykazują silniejsze działanie drażniące niż terpentyna *per se* (Thrysin 1937; Pirila i in. 1964). Autoutlenianie terpenów następowało na skutek dodatku hydrochinonu i pyrogallolu. Testy skórne wykazały, że produkty utleniania terpentyny wykazywały właściwości uczulające u świnek i innych zwierząt doświadczalnych (Hellerstrom 1963; Pirila, Siltanen 1958; Pirila i in. 1969). Stwierdzono, że produkty utlenienia Δ^3 -karenu są głównym źródłem działania uczulającego (Pirila, Siltanen 1958).

Tabela 1.

Wartości dopuszczalnych stężeń monoterpenów i terpentyny w zależności od wartości RD₅₀ (Alari 1998)

Monoterpen	Wyznaczona wartość RD ₅₀ , Ppm	Prężność pary p, mmHg	Współczynnik podziału oktanol-woda, Low	Obliczona wartość RD ₅₀ , ppm		Proponowane dopuszczalne stężenie, ppm
				P	Low	
(+)- Δ^3 -Karen	1345	3,417 2,787 1,980	5000	1467 1224 904	1223	40
(-)- Δ^3 -Karen	–	3,417 2,787 1,980	5000	1467 1224 904	1223	27 ÷ 44
Terpentyna	1173	4,951	–	2038	–	35
(+)- α -Pinen	1053	4,25	2900	1780	1948	32
(+)- β -Pinen	1279	2,925	4300	1278	1391	38

Lastbom i in. (2000) badali grupę 15 świnek morskich, samic Dunkin Hartley, uczulanych 50-procentowym Δ^3 -karenem, który podawano w iniekcji śródskórnej (metoda CCET). Następnie płuca 8 świnek z grupy uczulanej i 8 z grupy kontrolnej zostały poddane perfuzji rozcieńczoną krwią pochodzącą z tego samego organizmu (13 ml krwi na 87 ml roztworu buforującego) i narażane w komorze przez 4 tygodnie od zakończenia uczulania na Δ^3 -karen o stężeniu 3000 mg/m³ (640 ppm). W obu grupach obserwowano zmniejszenie przepływu w płucach, ale redukcja ta była statystycznie znamienne u zwierząt uczulanych ($p < 0,05$). Ci sami autorzy w innym badaniu zastosowali do perfuzji roztwór buforowy zamiast rozcieńczonej krwi i nie wykazali statystycznie znamiennej redukcji przewodnictwa w płucach zwierząt (1998). Autorzy sugerują, że uczulenie w kontakcie ze skórą może powodować wzrost reaktywności płuc na Δ^3 -karen, a ważnymi czynnikami pośredniczącymi w tym procesie są czynniki zawarte we krwi.

α -Pinen powoduje wzrost produkcji porfiryn w kulturach komórek wątroby embrionów kurczaka. W obecności desferioksaminy (czynnik chelatujący żelazo, który hamuje syntezę hemu) terpeny powodowały 5 ÷ 20-krotny wzrost kumulacji porfiryn. Terpeny indukują także syntezę enzymu syntazy kwasu 5-aminolewulinowego, dlatego uważa się, że α -pinen jest porfirogeny i niebezpieczny dla osób mających problemy z syntezą hemu (*Bonkovsky* 1992).

Toksyczność podprzewlekła i przewlekła

Smyth i *Smyth* (1928) oceniali działanie toksyczne na świnki morskie par terpentyny o stężeniu 4004 mg/m³ (715 ppm), przez 4 h dziennie w ciągu 45 ÷ 58 dni. Nie obserwowano zmniejszenia dynamiki przyrostu masy ciała, zmian hematologicznych i żadnych patologii związanych z narażeniem. W badaniu sekcyjnym stwierdzono niewielkiego stopnia zmiany zwyrodnieniowe nerek.

U świnek morskich, psów i szczurów narażonych przez 12 tygodni na pary terpentyny o stężeniu 4987 mg/m³ (897 ppm) obserwowano niezdolność ruchową i objawy depresji OUN (*Sperling* 1969).

Terpentyna jest efektywnym induktorem aktywności enzymów mikrosomalnych w wątrobie (US NCI 1985). *Jarvisalo* i *Vainio* (1980) narażali szczury samce przez 6 h

dziennie, 5 dni w tygodniu przez 4 do 8 tygodni na terpentynę o stężeniu 1680 mg/m^3 (300 ppm). Obserwowano podwyższenie poziomu aktywności hydratazy epoksydowej i glukuronozylotransferazy UDP. Aktywność reduktazy NADPH cytochrom C, 7-etoksykumarynodetylazy oraz zawartość mikrosomalna cytochromu P-450 wzrosły $35 \div 60\%$ podczas 1. tygodnia narażenia, a następnie powoli osiągały wartości kontrolne. Autorzy sugerują, że narażenie na terpentynę może modyfikować biotransformację niektórych leków.

Savolainen i Pfaffli (1978) narażali 40 dorosłych szczurów samców Wistar przez 6 h dziennie, 5 dni w tygodniu, przez 8 tygodni na handlową terpentynę o stężeniu 1680 mg/m^3 (300 ppm). Nie obserwowano zmian w zachowaniu szczurów w porównaniu ze zwierzętami z grupy kontrolnej. Stwierdzono kumulację α -pinenu w tłuszczu okołonerkowym i w mózgu. Aktywność cholinoesterazy w osoczu była mniejsza niż w grupie kontrolnej w czasie 2 pierwszych tygodni, a następnie powoli osiągała taki poziom jak w grupie kontrolnej. Zawartość protein w mózgu była podobna w obu grupach, ale zawartość RNA w mózgu była początkowo zmniejszona i osiągnęła poziom jak w grupie kontrolnej w ciągu 4 tygodni.

ODLEGŁE SKUTKI DZIAŁANIA TOKSYCZNEGO

Działanie mutagenne

Nie obserwowano działania mutagennego α -pinenu w teście Ames na *Salmonella typhimurium* bez systemu aktywności metabolicznej i w obecności frakcji metabolicznej S9 (Connot 1985).

Działanie rakotwórcze

Na podstawie wyników badań epidemiologicznych niektórych grup pracowników tartaków (Albracht 1989; Kauppinen i in. 1986; Miller i in. 1989) stwierdzono znamienne podwyższenie wskaźnika umieralności (SMR) z powodu takich nowotworów, jak: białaczka (SMR = 2,0), nowotwory nosa i zatok przynosowych (SMR = $2,5 \div 4,7$). Na podstawie wyników większości badań kohortowych oraz badań kliniczno kontrolnych wykazano, że podwyższone ryzyko nowotworów nosa i zatok przynosowych jest związane z narażeniem na pyły drewna. Badacze obserwujący te przypadki łączą przyczyny ich powstawania ze złożonym narażeniem na czynniki szkodliwe w środowisku pracy, np. na: chlorofenole obecne w środkach grzybobójczych stosowanych do zabezpieczania drewna, rozpuszczalniki organiczne oraz oleożywice (zawierające monoterpény) wydzielające się podczas obróbki drewna z pyłem drewna. Międzynarodowa Agencja Badań nad Rakiem (IARC) uznała, że istnieją wystarczające dowody działania rakotwórczego pyłu drewna u ludzi i zaliczyła pył drewna do grupy 1. czynników kancerogennych (IARC 1995). W Polsce pył drewna twardego jest uznany za czynnik rakotwórczy (Wytyczne... 2000).

Kauppinen (1986) przeprowadził od 1981 r. badania 3805 mężczyzn, którzy pracowali przynajmniej rok przy obróbce płyt wiórowych i sklejk w tartakach, w latach 1944-1965, pod kątem występowania u nich nowotworów dróg oddechowych. Zidentyfikowano 57 przypadków nowotworów dróg oddechowych. Podano, że średnie stężenie pyłów drewna wynosiło $1 \div 2 \text{ mg/m}^3$, a średni okres zatrudnienia 10 lat. Meta analiza danych dostarczyła następujących wyników:

– pestycydy OR^{**} = 4,37 95% CI: 1,45 \div 21,9 (statystycznie znamienne)

** OR oznacza iloraz szans.

- pestycydy w pyłach drewna OR = 11,8 95% CI: 2,22 ÷ 71 (statystycznie znamienne)
- fenole OR = 3,98 95% CI: 1,82 ÷ 13,3 (statystycznie znamienne)
- fenole w pyłach drewna OR = 4,05 95%CI: 1,46 ÷ 12,8 (statystycznie znamienne)
- pyły drewna OR = 1,60 95% CI: 0,52 ÷ 2,02 (brak statystycznej znamienności)
- terpeny OR = 2,27 95% CI: 0,66 ÷ 3,64 (brak statystycznej znamienności).

W przypadku 5-letniego narażenia na terpeny i inne produkty termicznej obróbki drewna iglastego OR = 9,71 95% CI: 1,59 ÷ 56,7 (statystycznie znamienne).

ACGIH (2003) zaliczyła terpeny do grupy A4, tj. czynników nieklasyfikowanych pod kątem działania rakotwórczego dla ludzi.

W Niemczech zaliczono terpentynę do kategorii 3A.

Działanie embriotoksyczne, teratogenne oraz wpływ na rozrodczość

Domaciczne wstrzyknięcie 24-letniej kobiecie terpentyny z wodą (około 400 ml) było przyczyną poronienia i spowodowało zapalenie otrzewnej, zapalenie narządów w obrębie miednicy oraz obrzęk płuc (*Bingham, Cutler 1936; Quander, Moseley 1964*).

U kobiety z jednomiesięczną ciążą, która wstrzyknęła terpentynę do macicy w celu wywołania poronienia, wystąpiły silne bóle brzucha. Ciążę udało się utrzymać, a dziecko o wadze 3810 g urodziło się zdrowe (*Martini 1957*).

Narażano przez 10 min 5 samic szczurów Sprague-Dawley na pary terpentyny o stężeniach nieznanych, 2 razy dziennie między 17. a 21. dniem ciąży. Obserwowano wzrost padnięć szczurzych noworodków: 59% u szczurów narażonych na terpentynę, w porównaniu z 20% u 5 szczurów narażonych na benzynę (*mineral spirit*) o nieznanym stężeniu i 0% u szczurów w grupie kontrolnej. Narażenie na terpentynę powodowało u matek bezład, ślinotok, niezdolność ruchową oraz zwiększoną częstość oddechów 5 min po rozpoczęciu narażenia (*Garcia-Estrada, Garzon 1998*).

TOKSYKOKINETYKA

Wchłanianie i rozmieszczenie

Terpentyna może wchłaniać się do organizmu z układu pokarmowego, przez skórę i z układu oddechowego (US NCI 1985; Patty `s... 2000). α -Pinen jest łatwo absorbowany przez skórę, maksymalne stężenie we krwi jest osiągnięte w ciągu 10 min, a stężenie we krwi jest funkcją dawki podawanej na skórę (Scientific... 1987).

Falk i in. (1990) oraz *Levin* i in. (1992) narażali 8 mężczyzn ochotników na (+) α -pinen o stężeniach: 10; 225 i 450 mg/m³ (2; 40 i 81 ppm) i (-) α -pinen o stężeniu 450 mg/m³ (81 ppm) przez 2 h. Dodatkowo narażeni wykonywali próbę wysiłkową z obciążeniem 50 W. Wchłanianie przez płuca wynosiło 60% po narażeniu na związki o największych stężeniach. Wraz ze wzrostem wielkości narażenia wchłanianie liniowo wzrastało.

W podobnym badaniu *Falk* i in. (1991) narażali w komorze 8 mężczyzn ochotników w wieku 18 ÷ 37 lat (średnio 28 lat) na Δ^3 -karen o stężeniach: 10; 225 i 450 mg/m³ (2; 40 i 81 ppm) przez 2 h. Narażeni wykonywali jednocześnie próbę wysiłkową z obciążeniem 50 W przez 2 h. Wchłanianie przez płuca wynosiło 70% po narażeniu na związek o dwóch największych stężeniach i 61% o najmniejszym stężeniu. Wraz ze wzrostem wielkości narażenia wchłanianie liniowo wzrastało.

W innym badaniu w komorze *Falk* i in. (1990) oraz *Filipsson* (1996) przez 2 h narażali na terpentynę o stężeniu 450 mg/m³ (81 ppm) 8 zdrowych mężczyzn ochotników, a następnie narażeni wykonywali próbę wysiłkową z obciążeniem 50 W w ciągu kolejnych 2 h. Skład terpentyny był następujący: α-pinen 54%, β-pinen 11% i Δ³-karen 35%. Wchłanianie przez płuca wynosiło 62% dla α-pineny, 66% dla β-pineny i 68% dla Δ³-karenu.

Sperling (1969) oznaczał terpentynę w narządach mięszoowych i mózgu u szczurów po 1-godzinnym narażeniu na terpentynę o stężeniach odpowiednio 10 000 ÷ 12 000 mg/m³ lub 2-godzinnym po narażeniu na terpentynę o stężeniach 11 000 ÷ 13 000 mg/m³. Największe stężenie terpentyny po 60 min od zakończenia narażenia oznaczono w mózgu i śledzionie. W tabeli 2. przedstawiono wyniki oznaczenia terpentyny.

Tabela 2.

Rozmieszczenie terpentyny we krwi oraz w narządach szczurów po narażeniu inhalacyjnym

Objekt badany	Stężenie terpentyny po 1 h narażeniu, µg/g				Stężenie terpentyny po 2 h narażenia, µg/g			
	0	15	30	60	0	15	30	60
Mózg	160	63	49	20	127	47	21	15
Śledziona	214	127	39	19	94	32	15	17
Nerki	146	58	26	0	97	26	8	12
Wątroba	167	43	33	0	157	34	17	8
Płuca	101	0	26	0	54	20	25	7
Krew	24	16	8	1	4	0,4	0,7	0,9

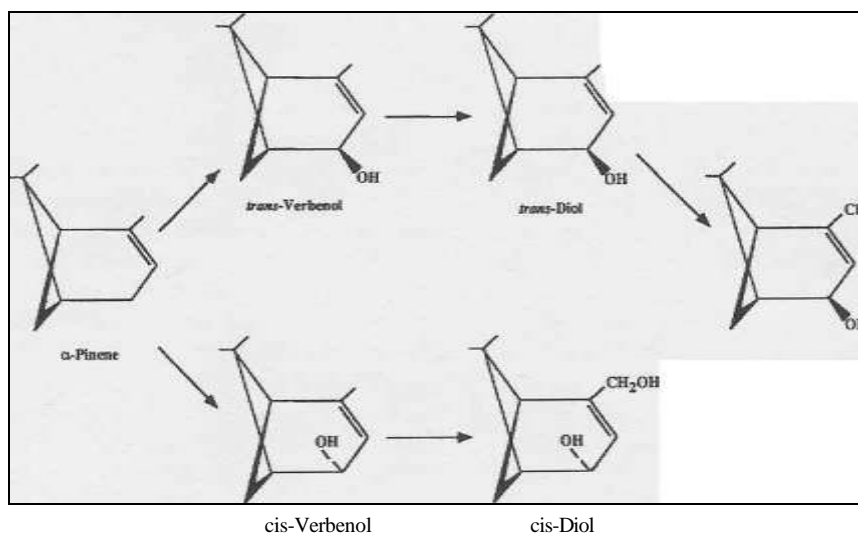
Metabolizm i wydalanie

Ericksson i *Levin* (1990) zbadali mocz 2 pracowników tartaku narażonych na α- i β-pinen oraz Δ³-karen. Średnie stężenia terpenów w ciągu 3 dni wynosiły 178 mg/m³ (39 ÷ 278 mg/m³) i 258 mg/m³ (214 ÷ 306 mg/m³). W moczu zidentyfikowano za pomocą GC-MS *cis*- i *trans*-verbenol (główne piki). Autorzy sugerują, że te metabolity tworzą się na skutek hydroksylacji α-pineny. Stężenia tych *cis*- i *trans*-verbenoli w moczu 2 pracowników wynosiły odpowiednio: 18,9 i 25,2 µg/ml i 2,6 oraz 3,4 µg/ml. Znaleziono śladowe ilości myrtenolu (0,6 µg/ml). Nie oznaczono borneolu i octanu bornylu (< 0,3 µg/ml) jak w przypadku olejku sosnowego.

Ericksson ocenił zależność między narażeniem na terpeny a parametrami funkcji płuc u 48 pracowników tartaku w Szwecji. Oznaczone stężenia terpenów w strefie oddychania wynosiły 11 ÷ 158 mg/m³ (2 ÷ 28 ppm). Współczynnik korelacji między narażeniem na α-pinen a stężeniem verbenoli w moczu wynosił 0,84. Eliminacja verbenoli przebiegała dwuetapowo. Okresy półtrwania wynosiły odpowiednio dla każdej fazy 0,6 i 6 h (*Ericksson* i in. 1996).

Inne dodatkowe metabolity (2 diole i alkohol z grupą aldehydową) zidentyfikowali w moczu *Ericksson* i *Levin* (1996). Badani ochotnicy byli narażani na terpeny podczas zmiany roboczej. Próbkę moczu były poddane hydrolizie enzymatycznej przez 24 h, w temp. 37 °C. Autorzy sugerują, że diole (*cis*- i *trans*-) są produktami hydroksylacji verbenoli. Utlenianie pierwszorzędowej grupy alkoholowej w diolach powoduje powstanie metabolitów

z grupą aldehydową z konfiguracją *trans*-. Podczas narażenia kontrolowano stężenie metabolitów w moczu. Na rysunku 2. przedstawiono przewidywany szlak metaboliczny α -pinenu u ludzi.



Rys. 2. Proponowany szlak metaboliczny α -pinenu u ludzi

Falk i in. (1990) oraz *Levin* i in. (1992) narażali przez 2 h 8 zdrowych mężczyzn ochotników, w wieku średnio 31 lat na (+) α -pinen o stężeniach: 10; 225 lub 450 mg/m³ (2; 40 lub 81 ppm) i (-) α -pinen o stężeniu 450 mg/m³ (81 ppm). Dodatkowo narażeni wykonywali próbę wysiłkową z obciążeniem 50 W. Podczas badania pobierano próbki krwi, moczu i powietrza wydychanego. Pinen jest łatwo metabolizowany. Całkowity klirens z krwi był duży i wynosił 1,1 l/h/kg. Po zakończeniu narażenia mniej niż 0,001% całkowitej dawki wchłoniętej było wydalone w postaci niezmienionej z moczem w ciągu 0,5 h, a 8% z powietrzem wydychanym. Badania wykonane po 0,5 h wykazały, że poziom terpenów w moczu był poniżej granicy oznaczalności (10 nmol/l). Zależnie od wielkości narażenia 1÷4% całkowitej dawki wchłoniętej było wydalone jako *cis*- i *trans*-verbenol w moczu. Wydalanie przez nerki pinenu w postaci verbenoli jest bardzo szybkie. Większość verbenoli była wydalona w ciągu pierwszych 20 h po 2-godzinnym narażeniu. Poziom verbenoli w moczu wynosił 10 ÷ 50 μ g/ml po 3 dniach narażenia. Wydalanie przebiegało tak samo we wszystkich badanych stężeniach. Czas połowicznego wydalania wchłoniętego przez płuca (+) α -pinenu z krwi wynosił podczas 3 faz odpowiednio: 4,8 (faza początkowa), 39 (faza szybka) i 695 min (faza wolna), natomiast (-) α -pinenu odpowiednio: 5,6; 40 i 555 min. Na podstawie otrzymanych wyników, autorzy stwierdzili, że długi półokres wydalania wskazuje na duże powinowactwo α -pinenu do tkanek tłuszczowych.

W podobnym badaniu *Falk* i in. (1991) narażali w komorze przez 2 h 8 zdrowych mężczyzn ochotników w wieku 18 ÷ 37 lat (średnio 28 lat) na Δ^3 -karen o stężeniach: 10; 225 lub 450 mg/m³ (2; 40 lub 81 ppm). Narażani mężczyźni wykonywali jednocześnie próbę wysiłkową z obciążeniem 50 W przez 2 h. Wydalanie karenu z krwi przebiegało w 3 fazach: faza początkowa 0 ÷ 15 min po zakończeniu narażenia, faza szybka 16 ÷ 319 min po narażeniu i faza wolna 320 ÷ 1300 min po narażeniu. Czasy półtrwania Δ^3 -karenu dla poszczególnych faz wynosiły: 4,5 min; 35 min i 30 h. Klirens z krwi wynosił 0,9 ÷ 1/h/kg. Około 3% całkowitej dawki Δ^3 -karenu było wydalone w postaci niezmienionej przez płuca, a z moczem mniej niż 0,001% w ciągu 0,5 h po zakończeniu narażenia. Długi czas półtrwania wskazuje na duże powinowactwo Δ^3 -karenu do tkanek tłuszczowych.

W innym badaniu *Falk* i in. (1990) oraz *Filipsson* (1996) narażali przez 2 h w komorze inhalacyjnej 8 zdrowych mężczyzn ochotników na terpentynę o stężeniu 450 mg/m³

(81 ppm), a następnie narażeni wykonywali próbę wysiłkową z obciążeniem 50 W przez kolejne 2 h. Skład terpentyny: α -pinen 54%, β -pinen 11%, Δ^3 -karen 35%. Podczas badania pobierano próbki krwi, moczu i powietrza wydychanego. Stwierdzono, że 2 ÷ 8% dawki wchłoniętej zostało wydalone z powietrzem wydychanym po zakończeniu narażenia. Wydalanie terpentyny przebiegało w 3 fazach: faza początkowa 0 ÷ 15 min, faza umiarkowana 16 ÷ 197 min i faza ostatnia 3,3 ÷ 21,3 h. Średnie klirensy z krwi po 21 h od zakończeniu narażenia wynosiły odpowiednio: 0,8; 0,5 i 0,4 l/h/kg. Czasy półtrwania α -pinenu, β -pinenu, Δ^3 -karenu dla ostatniej fazy wynosiły: 32; 25 i 42 h.

Ericksson i in. (1997) przeprowadzili badania 38 pracowników zatrudnionych w 4 zakładach stolarskich w Szwecji. Badania obejmowały pomiary w strefie oddychania zawartości: α -pinenu, β -pinenu i Δ^3 -karenu oraz identyfikację metabolitów α -pinenu w moczu. Wyznaczono duży współczynnik korelacji, tj. 0,69 między narażeniem na α -pinen a poziomem verbenoli w moczu. Autorzy zalecają przyjęcie wyniku badania poziomu verbenoli w moczu za wskaźnik narażenia na terpentynę i proponują przyjęcie dla terpenów wskaźnika narażenia na poziomie 60 $\mu\text{mol}/\text{mmol}$ kreatyniny.

MECHANIZM DZIAŁANIA TOKSYCZNEGO

W dostępnym piśmiennictwie nie znaleziono danych na temat mechanizmu działania toksycznego terpenów.

DZIAŁANIE ŁĄCZNE

Ericksson i in. (1996) oceniali zależność między narażeniem na terpeny a parametrami funkcji płuc u 48 pracowników tartaku. Wśród osób badanych 20 paliło papierosy, 20 nie było palaczami, a 8 to eks-palacze. Stężenie terpenów, na które pracowników narażano w ciągu 4 kolejnych zmian roboczych, wynosiło 11 ÷ 158 mg/m^3 (1,9 ÷ 28 ppm); średnia geometryczna 36 ÷ 85 mg/m^3 (6,5 ÷ 15,3 ppm). Badani pracownicy byli zatrudnieni przy obróbce drewna sosnowego (piłowanie, obróbka krawędzi, sortowanie, usuwanie pyłów ze stanowiska pracy); średni okres ich zatrudnienia wynosił 11,8 lat. Stężenie pyłów wynosiło 0,1 ÷ 1,1 mg/m^3 .

Pracowników podzielono na dwie grupy w zależności od wielkości narażenia na średnie dzienne stężenie terpenów:

- $\leq 50 \text{ mg}/\text{m}^3$ ($N = 18$) (*low exposure*)
- $> 50 \text{ mg}/\text{m}^3$ ($N = 30$) (*high exposure*).

Po zakończeniu zmiany roboczej oceniano następujące subiektywne objawy: bóle głowy, zmęczenie, ucisk w klatce piersiowej, kaszel, podrażnienie oczu, podrażnienie nosa, podrażnienie gardła i podrażnienie skóry. Jedynie w przypadku występowania objawów podrażnienia oczu u badanych stwierdzono znamienność statystyczną ($p < 0,05$; test Wilcoxon).

Przeprowadzono dynamiczne badania spirometryczne oraz badania tlenkowęglowej pojemności dyfuzyjnej płuc (DL_{CO}). Testy spirometryczne obejmowały pomiar FVC (zalegająca nasilona pojemność życiowa płuc), $FEV_{1,0}$ (zalegająca natężona objętość wydechowa jednosekundowa) i maksymalny przepływ wydechowy po wykonaniu: $\frac{1}{4}$; $\frac{1}{2}$ i $\frac{3}{4}$ nasilonego wydechu. Nie stwierdzono statystycznie znamiennych zmian w parametrach funkcji płuc między grupą narażoną na małe stężenia terpenów, a grupą narażoną na duże stężenia ($p > 0,05$). Nie znaleziono korelacji między narażeniem na różne stężenia terpenów a zmianami w parametrach funkcji płuc. Średnie wartości mierzonych parametrów funkcji

wynosiły $91,9 \div 100,9\%$. U 4 badanych wielkość FVC była poniżej 80%, a u 6 pracowników FEV_{1,0} oznaczono na poziomie $< 80\%$ wartości przewidywanej. Nie obserwowano wzrostu FVC lub FEV_{1,0} w ciągu zmiany roboczej, stwierdzono znaczące obniżenie tlenkowej pojemności dyfuzyjnej płuc ($p < 0,05$). Pracownicy zatrudnieni > 5 lat ($N = 33$) w tartaku wykazywali większą reaktywność na metacholinę od tych, którzy byli zatrudnieni < 5 lat ($N = 15$). Metacholinowy test przeprowadzano dzień po badaniach spirometrycznych. W odstępach 6 min następowało zainhalowanie metacholiny w dawkach: 0,5; 2,8 lub 32 mg/ml. Dawka skumulowana powodowała 20-procentowy spadek FEV_{1,0}.

Ericksson i in. (1997) przeprowadzili badania 38 (28 mężczyzn i 10 kobiet) pracowników w 4 zakładach stolarskich w Szwecji. Badania obejmowały pomiary w strefie oddychania zawartości: α -pinenu, β -pinenu i Δ^3 -karenu, identyfikację metabolitów α -pinenu – verbenoli w moczu oraz badanie za pomocą kwestionariusza osobowego i spirometrię. Populacja 579 zdrowych ludzi między 20 a 59 rokiem życia stanowiła grupę referencyjną do badań spirometrycznych. W pracy nie podano informacji, jak długo badani byli zatrudnieni. Oznaczono stężenie monoterpenu na poziomie $9 \div 214$ mg/m³ ($1,6 \div 38,5$ ppm). Stężenia pyłów drewna wynosiły $0,1 \div 4,6$ mg/m³. Nie obserwowano statystycznie znamiennych zmian w FEV_{1,0} lub FVC po zakończeniu zmiany roboczej w porównaniu do wartości należnych, nie obserwowano także zmian związanych z narażeniem. Zaobserwowano jednak statystycznie znamienne zmniejszenie parametrów funkcji płuc przed rozpoczęciem kolejnej zmiany: pojemności życiowej płuc, FEV_{1,0} i FEV_{1,0}/VC w porównaniu z grupą referencyjną ($p < 0,01$ i $p < 0,05$). Nie stwierdzono statystycznie znamiennych objawów działania drażniącego na podstawie kwestionariusza osobowego.

Hedenstierna i in. (1983) przeprowadzili badania wśród pracowników 2 tartaków w Szwecji: 48 osób narażonych na terpeny i 47 osób nienarażonych na terpeny. Maksymalne stężenie terpenów wynosiło 550 mg/m³ (99 ppm), minimalne 100 mg/m³ i średnie 254 mg/m³. Badani byli systematycznie narażeni na terpeny przez co najmniej 1 rok. Średni okres zatrudnienia wynosił 10,5 lat. Pracownicy byli zatrudnieni przy piłowaniu i rąbaniu drewna. Średnie stężenie pyłów drewna wynosiło 0,85 mg/m³ ($0,4 \div 1,1$ mg/m³). Obserwowano znaczący wzrost skutków działania drażniącego terpenów na błony śluzowe dróg oddechowych i nosa u 37% badanych. Zmniejszenie FEV_{1,0} ze wzrostem CV% o 1,7% notowano w poniedziałek rano po 2 dniach przerwy w narażeniu i przed rozpoczęciem kolejnego narażenia na terpeny. Nie obserwowano zwiększenia FEV_{1,0} po zakończeniu jednej zmiany roboczej. *Dahlqvist* i in. (1994) wytypowali 30 osób z badanej grupy 48 osób narażonych oraz 24 osoby z grupy kontrolnej do kontynuowania badania funkcji płuc po 8 latach od zakończenia prac przez *Hedenstierna* (1983). Średni czas zatrudnienia pod koniec okresu badawczego wynosił 20 lat ($8 \div 43$ lat). Podczas trwania eksperymentu podjęto działania korygujące polegające na zmniejszeniu narażenia na terpeny w tartakach: stężenia α -pinenu, β -pinenu i Δ^3 -karenu zmniejszono odpowiednio z 137 do 35 mg/m³ ($24,7 \div 6,3$ ppm) w tartaku A i z 245 do 45 mg/m³ ($44 \div 8$ ppm) w tartaku B. Działania korygujące podjęto w tartaku B po roku od pierwszego badania, a w tartaku A po 4 latach od zakończenia pierwszego badania. U narażonych w fabryce A obserwowano statystycznie znamienne wzrost CV% (139% wartości należnej). W porównaniu z osobami z grupy kontrolnej i narażonymi w tartaku B były to wartości znamienne większe (odpowiednio 109 i 110%). U 13% osób wystąpiły objawy podrażnienia błon śluzowych i nosa w porównaniu z 37% osób w badaniu *Hedenstierna* przeprowadzonym 8 lat wcześniej. U osób niepalących stwierdzono znaczącą korelację między czasem zatrudnienia a wzrostem FEV% ($r^2 = 0,28$; $p = 0,001$).

W badaniach przeprowadzonych u zatrudnionych w fabrykach mebli w Danii obserwowano zwiększoną częstość występowania przewlekłych zapaleń oskrzeli po narażeniu na terpeny o stężeniach $50 \div 239$ mg/m³ ($9 \div 43$ ppm), (średnio 122,32 mg/m³, tj. 22 ppm) (*Larsen* i in. 1997).

Otto i in. (1990) przeprowadzili testy neurobehawioralne u 66 zdrowych osób narażonych na mieszaninę VOCs (*volatile organic compounds*) około 21 substancji, których średnie stężenia wynosiły 25 mg/m³ przez 2,75 h. Mieszanina VOCs zawierała α -pinen o stężeniu 825 μ g/m³. Badani uskarżali się na nieprzyjemny zapach, bóle głowy i dyskomfort. Nie stwierdzono jednak różnic w testach behawioralnych w porównaniu z osobami z grupy nienarażanej.

ZALEŻNOŚĆ EFEKTU TOKSYCZNEGO OD WIELKOŚCI NARAŻENIA

Zależność efektu toksycznego od wielkości narażenia na terpentynę u zwierząt i u ludzi przedstawiono w tabelach 3 i 4.

Tabela 3.

Skutki narażenia inhalacyjnego na terpentynę u zwierząt

Gatunek zwierząt	Dawka/ stężenie, czas narażenia	Skutek	Piśmiennictwo
Szczur Mysz Świnka morska	25 942,96 mg/m ³ α -pinen z terpentyny drzewnej 24 min 14 min 22 min	padnięcie zwierząt	<i>Domansky</i> 1989, cyt. za <i>Kasanen</i> 1999
Szczur Mysz	20 104 mg/m ³ /1 h 12 040 mg/m ³ /6 h 29 000 mg/m ³ /2 h	wartość LC ₅₀ ; niezbornosc ruchowa, tremor, drgawki, przyspieszony oddech, zmniejszenie pojemności oddechowej płuc, padnięcie zwierzęcia spowodowane nagłym bezdechem wartość LC ₅₀	<i>Sperling</i> 1967 IUCLID 2000
Kot	16 000 ÷ 24 000 mg/m ³ /40 min ÷ 1,5 h	padnięcie 4 z 5 zwierząt	Patty`s... 2000
Kot	8000 mg/m ³ /1 ÷ 1,5 h	brak koordynacji ruchów, śpiączka	Patty`s...2000
Kot	6000 mg/m ³ /3 h	ogólne osłabienie, wyczerpanie w ciągu 20 min po zakończeniu narażenia	Patty`s...2000
Pies	6000 mg/m ³ /3,5 h/dzień/ 8 dni	nudności, brak koordynacji ruchów, osłabienie, porażenie ruchowe	Patty`s...2000
Mysz	6537 ÷ 11 331 mg/m ³ /30 min 5026 ÷ 8156 mg/m ³ /30 min 5855 ÷ 10 830 mg/m ³ /30 min 7111 ÷ 7734 mg/m ³ /30 min	RD ₅₀ – terpentyna RD ₅₀ – Δ^3 -karen RD ₅₀ – α -pinen RD ₅₀ – β -pinen	<i>Kasanen</i> i in. 1999
Świnka morska, królik	3992 ÷ 6000 mg/m ³ , co najmniej przez 1 h	niezbornosc ruchowa, skurcze, paraliż i konwulsje	<i>Sperling</i> 1969; <i>Lehmann</i> , <i>Flury</i> 1943
Świnka morska Pies, szczur	4987 mg/m ³ /12 tygodni	niezbornosc ruchowa, objawy depresji OUN	<i>Sperling</i> 1969

cd. tab. 3.

Gatunek zwierząt	Dawka/ stężenie, czas narażenia	Skutek	Piśmiennictwo
Pies	4500 mg/m ³ /3,5 h/dzień/8 dni	nudności	Patty`s... 2000
Kot	4100 ÷ 4300 mg/m ³ /3,5 ÷ 4 h	nudności, brak koordynacji ruchów	Patty`s... 2000
Świnka morska	4004 mg/m ³ /4 h dziennie, 45 ÷ 58 dni	nie obserwowano zmniejszenia dynamiki przyrostu masy ciała, zmian hematologicznych i żadnych patologii związanych z narażeniem; badaniem sekcyjnym stwierdzono niewielkiego stopnia zmiany zwyrodnieniowe nerek	<i>Smyth, Smyth</i> 1928
Kot	3024 ÷ 4032 mg/m ³	podrażnienie błon śluzowych i oczu	Patty`s... 2000
Pies	1008 mg/m ³ /3,5 h/dzień/8 dni	nie stwierdzono zmian związanych z narażeniem	Patty`s... 2000

Tabela 4.

Skutki inhalacyjnego narażenia ludzi na terpentynę

Terpen	Stężenie, mg/m ³	Czas narażenia (miejsce narażenia)	Skutek	Piśmiennictwo
Terpentyna	3947,6 ÷ 6032,6	nie podano	podrażnienie oczu, ból głowy, zawroty głowy, nudności, bóle w klatce piersiowej i zaburzenia widzenia	<i>Gerarde</i> 1963, cyt. za <i>Kasanen</i> 1999
Terpentyna	5521	ostre narażenie zawodowe	podrażnienie błon śluzowych górnych dróg oddechowych i oczu	<i>Sandmeyer</i> 1981
Terpentyna	995,24	–	nie jest tolerowana po krótkim czasie	<i>Sperling</i> 1969
Terpentyna	980	3 ÷ 5 min	podrażnienie oczu i nosa u wszystkich badanych	<i>Nelson i in.</i> 1943
Terpentyna	700	3 ÷ 5 min	podrażnienie gardła u wszystkich badanych	<i>Nelson i in.</i> 1943
Terpentyna	560	8 h	związek o największym stężeniu tolerowanym	<i>Nelson i in.</i> 1943
(+) α -Pinen	450	2 h + 50 W	5 z 8 narażonych odczuwało subiektywne objawy podrażnienia oczu, nosa i gardła; były to zmiany statystycznie znamienne ($p < 0,001$); nie obserwowano takich znaczących różnic w subiektywnych wskaźnikach ze strony OUN, jak bóle i zawroty głowy, zmęczenie; nie obserwowano statystycznie znamiennych zmian w parametrach funkcji płuc przed narażeniem i po jego zakończeniu	<i>Falk i in.</i> 1990

cd. tab. 4.

Terpen	Stężenie, mg/m ³	Czas narażenia (miejsce narażenia)	Skutek	Piśmiennictwo
(-) α -Pinen	450	2 h + 50 W	nie stwierdzono subiektywnych znamienych objawów podrażnienia oczu, nosa i gardła oraz ze strony OUN; nie obserwowano statystycznie znamienych zmian w parametrach funkcji płuc przed narażeniem i po jego zakończeniu	<i>Falk i in.</i> 1990
Δ^3 -Karen	450	2 h + 2 h 50 W	obserwowano statystycznie znamieny wzrost działania drażniącego na oczy i nos terpentyny o największym stężeniu ($p < 0,05$)	<i>Falk i in.</i> 1991
Mieszanina α -pinenu, β -pinenu i Δ^3 -karenu (10: 1: 5)	450	3 h/dzień, 4 dni, w ciągu 2 tygodni, +50 W w ciągu połowy czasu narażenia	statystycznie znamieny wzrost ($p < 0,05$) całkowitej liczby komórek (makrofagów, limfocytów, polimorfojadrowych neutrofilii, eosynofili) w popłuczynach oskrzelowo-płucnych	<i>Johard i in.</i> 1993
Terpentyna α -pinen 54%, β -pinen 11%, Δ^3 -karen 35%	449	2 h + 2 h 50 W	odczuwanie dyskomfortu w gardle i drogach oddechowych w porównaniu z grupą kontrolną ($p = 0,48$); nie obserwowano znaczących różnic we wskaźnikach OUN i parametrach funkcji płuc; całkowity opór dróg oddechowych dla przepływu powietrza (Raw) był statystycznie znamienne większy ($p = 0,021$) w porównaniu z grupą kontrolną pod koniec narażenia	<i>Falk i in.</i> 1990; <i>Filipsson</i> 1996
Terpentyna	420	3 do 5 min	u niektórych badanych obserwowano podrażnienie gardła i nosa	<i>Nelson i in.</i> 1943
Terpentyna	400	–	podrażnienie nosa i gardła po krótkotrwałym narażeniu	<i>Sperling</i> 1969
Terpeny*	maks. 550 min. 100 śr. 254	narażenie zawodowe; śr. 10,5 lat (tartak)	znaczący wzrost objawów działania drażniącego na błony śluzowe dróg oddechowych i nosa u 37% badanych; zmniejszenie parametrów czynności płuc (FEV _{1,0})	<i>Hedenstierna i in.</i> 1983
Δ^3 -Karen	225	2 h + 2 h 50W	nie stwierdzono subiektywnych znamienych objawów podrażnienia oczu, nosa i gardła oraz ze strony OUN; nie obserwowano statystycznie znamienych zmian w parametrach funkcji płuc przed narażeniem i po jego zakończeniu	<i>Falk i in.</i> 1991
(+) α -Pinen	225	2 h + 2 h 50W	nie stwierdzono subiektywnych znamienych objawów podrażnienia oczu, nosa i gardła oraz ze strony OUN; nie obserwowano statystycznie znamienych zmian w parametrach funkcji płuc przed narażeniem i po jego zakończeniu	<i>Falk i in.</i> 1990

cd. tab. 4.

Terpen	Stężenie, mg/m ³	Czas narażenia (miejsce narażenia)	Skutek	Piśmiennictwo
Terpeny*	> 122,3 maks. 300	narażenie zawodowe	odczucie podrażnienia, bóle głowy i nudności	<i>Levin 1978, cyt. za Kasanen 1999</i>
Terpeny*	50 ÷ 239 śr. 122,3	narażenie zawodowe (obróbka drewna, mebli)	zwiększona częstość występowania przewlekłych zapaleń oskrzeli; objawy podrażnienia oczu	<i>Larsen i in. 1997, cyt. za Kasanen 1999</i>
Terpeny*	11 ÷ 158 śr. 72,3	narażenie zawodowe; śr. 11,8 lat (tartak)	objawy podrażnienia oczu u badanych ($p < 0,05$; test Wilcoxona); zmniejszenie parametrów czynności płuc (znaczące zmniejszenie tlenkowej pojemności dyfuzyjnej płuc, $p < 0,05$)	<i>Ericksson i in. 1996</i>
Terpeny*	9 ÷ 214 śr. 61	narażenie zawodowe (zakład stolarski)	zmniejszenie parametrów czynności płuc (pojemności życiowej płuc, FEV _{1,0} i FEV _{1,0} /VC w porównaniu z grupą referencyjną ($p < 0,01$ i $p < 0,05$); nie stwierdzono statystycznie znamiennych objawów działania drażniącego na podstawie kwestionariusza osobowego	<i>Ericksson i in. 1997</i>
(+) α-Pinen	10	2 h +50 W	nie stwierdzono subiektywnych znamiennych objawów podrażnienia oczu, nosa i gardła oraz ze strony OUN; nie obserwowano statystycznie znamiennych zmian w parametrach funkcji płuc przed narażeniem i po jego zakończeniu	<i>Falk i in. 1990</i>
Δ ³ -Karen	10	2 h +2 h 50 W	nie stwierdzono subiektywnych znamiennych objawów podrażnienia oczu, nosa i gardła oraz ze strony OUN; nie obserwowano statystycznie znamiennych zmian w parametrach funkcji płuc przed narażeniem i po jego zakończeniu	<i>Falk i in. 1991</i>

* Oznaczone stężenia pyłów drewna wynosiły 0,1 ÷ 4,6 mg/m³.

U ludzi narażonych zawodowo na mieszaninę terpenów o średnim stężeniu 61 mg/m³ obserwowano zmniejszenie parametrów czynności płuc (pojemności życiowej płuc, FEV_{1,0} i FEV_{1,0}/VC) w porównaniu z osobami z grupy referencyjnej ($p < 0,01$ i $p < 0,05$), (*Ericksson i in. 1997*). Po narażeniu na terpeny o średnim stężeniu 72,3 mg/m³ występowały już objawy podrażnienia oczu u badanych ($p < 0,05$; test Wilcoxona), (*Ericksson, Levin 1996*), a o stężeniu 122,3 mg/m³ stwierdzono zwiększoną częstość występowania przewlekłych zapaleń oskrzeli (*Larsen i in. 1997*). We wszystkich tych przypadkach pracownicy byli dodatkowo narażeni na pyły drewna o stężeniach 0,1 ÷ 4,6 mg/m³. Obserwowane skutki po narażeniu na terpeny o tak małych stężeniach można przypisać łącznemu działaniu terpenów i pyłów drewna.

W eksperymencie na ochotnikach narażenie na terpeny o stężeniu 225 mg/m³ przyjęto za najmniejsze stężenie zarówno Δ³-karen, jak i α-pinenu, po którym nie obserwowano objawów podrażnienia oczu, nosa i gardła oraz subiektywnych objawów ze strony OUN, a także statystycznie znamiennych zmian w parametrach funkcji płuc (*Falk i in. 1990; 1991*). Dodatkowo narażeni wykonywali podczas eksperymentu próbę wysiłkową z obciążeniem 50 W.

Wyznaczone wartości RD₅₀ dla monoterpenów wynoszą: 7478,2 mg/m³ dla (+)-Δ³-karenu, 7560 mg/m³ dla terpentyny, 5854 mg/m³ dla (+)-α-pinenu oraz 7094 dla (+)-β-pinenu (*Kasanen i in. 1999*).

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

Istniejące wartości NDS i DSB

W Polsce dotychczas obowiązują następujące wartości normatywów higienicznych dla terpentyny: NDS – 300 mg/m³ i NDSh – 840 mg/m³.

W większości państw nie ustalono wartości NDS dla poszczególnych monoterpenów, tj. pinenów i karenu, natomiast zaproponowano normatyw dla terpentyny.

Zestawienie istniejących wartości normatywów higienicznych terpentyny w poszczególnych państwach przedstawiono w tabeli 5.

Tabela 5.

Wartości normatywów higienicznych terpentyny w poszczególnych państwach (RTECS 2003; TLVs... 2003; Dyrektywa 2000/39/EC; ACGIH 2003; List of MAK ... 2003)

Państwo/organizacja/ Instytucja	Wartość NDS, mg/m ³ (ppm)	Wartość NDSh, mg/m ³ (ppm)
Australia	560 (100)	–
Austria	560 (100)	–
Belgia	560 (100)	–
Dania	140 (25)	–
UE	–	–
Finlandia	560 (100)	840 (150) SKIN
Francja	560 (100)	–
Niemcy	–	– Sh, 3A
Węgry	300 (54)	600 (107)
Japonia	280 (50)	
Szwecja	150 (25)	300 (50) SKIN
Holandia	560 (100)	–
Rosja	–	300 (54)
USA:		
– ACGIH* (2003)	112 (20)	SEN; A4
– NIOSH/OSHA	560 (100)	–
Wielka Brytania	560 (100)	840 (150)
Polska	300 (54)	840 (150)

Sh, SEN – substancja o działaniu uczulającym.

SKIN – substancja wchłania się przez skórę.

* – oznacza terpentynę i wybrane monoterpeny (CAS: 80-56-8; 127-91-3; 13466-78-9).

Kategorie rakotwórczości:

– A4 (ACGIH) – substancje nie są klasyfikowane jako rakotwórcze dla ludzi.

– 3 (Niemcy) – substancje, które powinny być rozważane jako potencjalnie rakotwórcze dla ludzi, jednak nie mogą być ocenione docelowo z powodu braku danych. Klasyfikacja do kategorii 3. jest tymczasowa.

– 3A – substancje, dla których kryteria klasyfikacji do kategorii 4. lub 5. są spełnione, ale nie ma wystarczających danych do ustalenia wartości MAK.

– 4 – substancje potencjalnie rakotwórcze, w przypadku których brak jest jednak działania genotoksycznego lub działanie to jest niewielkiego stopnia.

– 5 – substancje powodujące rakotwórcze lub genotoksyczne skutki, ale których potencjał jest rozważany jako zbyt mały, aby można było oczekiwać znaczącego wzrostu ryzyka występowania nowotworów u ludzi, gdy wielkość narażenia równa jest wartościom stężeń MAK i BAT.

Podstawy proponowanej wartości NDS i DSB

Głównym skutkiem działania terpentyny u ludzi po narażeniu drogą inhalacyjną jest działanie drażniące na błony śluzowe i oczy, a także działanie uczulające.

U ludzi narażonych zawodowo na mieszaninę terpenów już o stężeniach rzędu 70 mg/m^3 występowały objawy podrażnienia oczu u badanych (Ericksson i in. 1996). Obserwowane skutki po narażeniu na terpeny o tak małych stężeniach można przypisać łącznemu działaniu terpenów i pyłów drewna o stężeniach $0,1 \div 4,6 \text{ mg/m}^3$ i dlatego danych tych nie wykorzystano do wyliczenia wartości NDS terpentyny.

Za wartość NOAEL dla terpentyny postanowiono przyjąć stężenie 225 mg/m^3 , które wyznaczono w eksperymencie na ochotnikach, po którym nie obserwowano objawów podrażnienia oczu, nosa i gardła oraz subiektywnych objawów ze strony OUN, a także statystycznie znamiennej zmian w parametrach funkcji płuc osób narażanych (Falk i in. 1990; 1991).

Wartość NDS terpentyny obliczamy na podstawie wzoru:

$$\text{NDS} = \frac{\text{NOAEL}}{A} = \frac{225 \text{ mg/ m}^3}{2} = 112,5 \text{ mg/ m}^3.$$

$$\text{NDSCh} = \text{NDS} \cdot S_g^{u(P)}$$

$$\log \text{NDSCh} = \log \text{NDS} + u(P) \cdot \log S_g,$$

gdzie:

- $A = 2$, – współczynnik związany z wrażliwością osobniczą człowieka
- $u(P)$ – współczynnik związany z prawdopodobieństwem przekroczenia wartości krótkoterminowej równy 1,86 dla 15-minutowego czasu narażenia
- S_g – standardowe geometryczne odchylenie (w granicach $1,5 \div 2,0$)
- $\log S_g$ – w granicach $0,18 \div 0,30$.

$$\text{NDSCh} = 2,126 \cdot \text{NDS} \div 3,63 \cdot \text{NDS} = 2,126 \cdot 112,5 \text{ mg/m}^3 \div 3,63 \cdot 112,5 \text{ mg/m}^3.$$

$$\text{NDSCh} = 239 \div 408 \text{ mg/m}^3.$$

Na podstawie przedstawionych obliczeń proponuje się przyjęcie wartości NDS terpentyny równej 112 mg/m^3 oraz wartości NDSCh równej 300 mg/m^3 ze względu na działanie drażniące związku. Wyznaczona wartość RD_{50} dla terpentyny wynosi 7560 mg/m^3 , dlatego proponowana wartość NDS stanowi około 0,01 wartości RD_{50} . Proponuje się także oznakowanie terpentyny literami: „I”, co oznacza, że jest to substancja o działaniu drażniącym oraz „A” – substancja o działaniu uczulającym.

Nie ma podstaw do ustalenia wartości dopuszczalnego stężenia w materiale biologicznym (DSB) terpentyny.

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

lek. BOŻENA NOWAKOWSKA
specjalista medycyny pracy
Instytut Medycyny Pracy
90-950 Łódź
ul. św. Teresy 8

Zakres badania wstępnego

Ogólne badanie lekarskie ze zwróceniem uwagi na układ oddechowy, spojówki i skórę. Badanie laryngologiczne, spirometria i testy naskórkowe w zależności od wskazań, zdjęcie rtg płuc.

Zakres badania wstępnego

Ogólne badanie lekarskie ze zwróceniem uwagi na układ oddechowy, spojówki i skórę. Badanie laryngologiczne, spirometria, zdjęcie rtg płuc w zależności od wskazań.

Częstotliwość badań okresowych: co 2 ÷ 3 lata.

Zakres ostatniego badania okresowego przed zakończeniem aktywności zawodowej

Ogólne badanie lekarskie ze zwróceniem uwagi na układ oddechowy, spojówki i skórę. Badanie laryngologiczne, zdjęcie rtg płuc, spirometria oraz testy naskórkowe w zależności od wskazań.

U w a g a

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

Narządy (układy) krytyczne

Układ oddechowy, spojówki i skóra.

Przeciwwskazania lekarskie do zatrudnienia

Przewlekła obturacyjna choroba płuc, astma oskrzelowa, przewlekłe przerostowe i zanikowe nieżyty błony śluzowej górnych dróg oddechowych, przewlekłe nieżyty spojówek oraz stany zapalne skóry, szczególnie na tle alergicznym.

U w a g a

Wymienione przeciwwskazania dotyczą kandydatów do pracy. O przeciwwskazaniach podczas trwania zatrudnienia powinien decydować lekarz sprawujący opiekę profilaktyczną, biorąc pod uwagę wielkość i okres trwania narażenia zawodowego oraz ocenę stopnia zaawansowania i dynamikę zmian chorobowych.

PIŚMIENNICTWO

ACGIH (2003) Documentation. Turpentine and selected monoterpens.

Albracht G. (1989) Bericht zum Gefarstoff Holztaub. Hessische Sozialministerium (cyt. za Wytyczne... 2000).

Beamon R.F. i in. (1976) Hydrocarbon ingestion in children; a six-year retrospective study. *J. Am. Coll. Emerg. Phys.* 5, 771-775.

- Bingham E.M., Cutler O.* (1936) Chemical peritonitis following intra-uterine injection. *Calif. Med.* 44, 45-46.
- Bonkovsky H.I.* (1992) *Biochem. Pharmacol.* 43(11), 2359-2368.
- Bray A., Pirroni T., Marano P.* (1998) Pneumatoceles following hydrocarbon aspiration. *European Radiol.* 8(2), 262-263.
- Chapman E.M.* (1941) Observations of the effect of paint on the kidneys with particular reference to the role of turpentine. *J. Ind. Hyg. Toxicol.* 23, 277-289.
- Cometto-Muniz J.E.* i in. (1998) Trigeminal and olfactory chemodensory impact of selected terpenes. *Pharmacol. Biochem. Behav.* 60, 765-770.
- Connot T.H.* (1985) *Toxicol. Lett.* 25, 33-40.
- Craig J.O.* (1953) Poisoning by the volatile oils in childhood. *Arch. Dis. Child.* 28, 475-483.
- Cronin E.* (1979) Oil of turpentine – a disappearing allergen. *Contact Dermatology* 5, 308-311.
- Dahlqvist M., Alexandersson R., Ulfvarson U.* (1994) Pulmonary function changes in sawmill workers – a prospective study of occupational exposure to saw fumes. *Occup. Hyg.* 1,17-26.
- Dahlqvist M.* (1996) Acute effects of exposure to air contaminants in a sawmill on healthy volunteers. *Occup. Environ. Med.* 53, 586- 590.
- Dyrektywa 2000/39/EC.
- Domanski J.J.* (1989) *Toxicology. W: Naval stores – production, chemistry, utilization.* New York, Pulp Chemicals Association 895-933 (cyt. za *Kasanen* 1999).
- Ericksson K.A.* i in. (1997) Terpene exposure and respiratory effects among workers in Swedish joinery shops. *Scand. J. Work Environ. Health* 23, 114-120.
- Ericksson K., Levin J.O.* (1996) Gas chromatographic mass spectrometric identification of metabolites from a pinene in human urine after occupational exposure to sawing fumes. *J. Chromatogr. B. Biomed. Appl.* 677(1), 85-98.
- Ericksson K., Levin J.O.* (1990) Identification of cis and trans vergenol in human urine after occupational exposure to terpenes. *Occup. Environ. Health* 62(5), 379-383.
- Ericksson K.* i in. (1996) Terpene exposure and respiratory effects among sawmill workers. *Scand. J. Work Environ. Health* 22(3), 182- 190.
- Falk A.* i in. (1991) Human exposure to 3 carene by inhalation: toxicokinetics, effects on pulmonary function and occurrence of irritative and CNS symptoms. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 110, 198- 205.
- Falk A.A.* i in. (1990) Uptake, distribution, and elimination of a pinene in man after exposure by inhalation. *Scand. J. Work Environ. Health* 16, 372-378.
- Filipsson A.F.* (1996) Short-term inhalation exposure to turpentine: toxicokinetics and acute effects in man. *Occup. Environ. Med.* 53, 100-105.
- FIHRP, Forest Industry Health Research Program (1999) Pulp mill workers' exposure to terpenes. Vancouver, Analytical Service Laboratories, BC, February.
- Garcia Estrada J.A., Garzon P.* (1998) Cerebral cortex and body growth development of progeny of rats exposed to thinner and turpentine inhalation. *Gen. Pharmacol.* 19(3), 467-470.
- General Electric Co (1981) Material Safety Data Sheet #375 (cyt. za IUCALID 2000).
- Gerarde H.W.* (1963) The alicyclic hydrocarbons. W: *Patty's Industrial hygiene and toxicology. T. II. Toxicology.* 2 ed. 1207-1217.
- Gosselin R.E.* (1984) *Clinical toxicology of commercial products.* 5th ed. Baltimore, Williams and Wilkins, III-394.

- Goyer N.* (1994) Chemical emissions in a thermomechanical pulp production plant. *Appl. Occup. Environ. Hyg.* 9, 428-432.
- Grapel F.* (1901) Turpentine poisoning. *Br. Med. J.* 1, 340.
- Gurwitz D.* i in. (1978) Pulmonary function abnormalities in asymptomatic children after hydrocarbon pneumonitis. *Pediatrics* 62(5), 789-794.
- Harbeson A.E.* (1936) A case of turpentine poisoning. *Can. Med. Assoc. J.* 35, 549-55.
- Hedenstierna G.* (1983) Exposure to terpenes: effects on pulmonary function. *Int. Arch. Occup. Environ. Health* 51, 191-198.
- Hellerstrom S.* i in. (1963) Sensitization of pigs with 3 carene. *Acta Dermato-Venereologica* 43(4), 311-323.
- IARC, International Agency for Research on Cancer (1995) Monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans. T. 62. Wood dust and formaldehyde. Lyon, IARC.
- IUCLID (2000) [Komputerowa baza danych].
- Jacobziner H., Raybin H.W.* (1961) Turpentine poisoning. *Arch. Pediatr.* 78, 357-364.
- Jarvisalo J., Vainio H.* (1980) Enhancement of hepatic drug biotransformation by short-term intermittent turpentine exposure in the rat. *Acta Pharm. Toxicol.* 46, 32-36.
- Johansson A., Lundborg M.* (1997) Effects of low concentrations of 3 carene on alveolar macrophages in vitro. *Toxicology* 120, 99-104.
- Johard U.* i in. (1993) Controlled short term terpene exposure induces an increase of the macrophages and the mast cells in bronchoalveolar lavage fluid. *Am. J. Ind. Med.* 23, 793- 79.
- Kasanen J.P.* i in. (1999) Evaluation of sensory irritation of A³ carene and turpentine, and acceptable levels of monoterpenes in occupational and indoor environment. *J. Toxicol. Environ. Health Part A* 56, 89-114.
- Kauppinen T.* (1986) Occupational exposure to chemical agents in the plywood industry. *Ann. Occup. Hyg.* 30(1), 19-29.
- Kauppinen T.P.* i in. (1986) Respiratory cancers and chemical exposures in the wood industry: a nested case control study. *Br. J. Ind. Med.* 43, 84-90.
- Kieć-Świerczyńska M.* (1996) Occupational allergic contact dermatitis in Lodz 1990-1994. *Occup. Med.* 46(3), 205-208.
- Larsen A.* i in. (1997) Emissions of volatile organic compounds from wood and wood-based materials, furniture and fixtures. App. 7. Danish Environmental Protection Agency (cyt. za *Kasanen* 1997).
- Lastbom L.* i in. (1998) Does airway responsiveness increase after skin sensitization to 3 carene: a study in isolated guinea pig lungs. *Toxicology* 125, 59-66.
- Lastbom L.* i in. (2000) Increased airway responsiveness after skin sensitization to 3 carene, studied in isolated guinea pig lungs. *Toxicology* 147, 209-214.
- Lear T.J.* i in. (1996) Transient reemergence of oil of turpentine allergy in the pottery industry. *Contact Dermatitis* 25, 169-172.
- Lehmann K.B., Flury F.* (1943) Toxicology and hygiene of industrial solvents. Baltimore, Williams & Wilkins, 295.
- Levin J.O.* (1978) Exposition for Sagangor – Identifiering och Kvalitifiering av Terpenekomponenter. Arbetskyddsstyrelsen Utersokningsrapport 36. Stocholm (cyt. za *Kasanen* 1999).
- Levin J.O.* i in. (1992) Renal elimination of verbenols in man following experimental a pinene inhalation exposure. *Occup. Environ. Health* 63(8), 571-573.

List of MAK and BAT Values (2003) Deutsche Forschungsgemeinschaft. Commission for the Investigation of Health Hazards of Chemical Compounds in the Work Area. Report No 39.

Scientific Basis for Swedish Occupational Standards VIII. (1987) [Red.] P. Lundberg. Criteria Group for Occupational Standards. Solna, National Institute of Occupational Health.

Maitland F.B. (1931) Toxicity and fatal dose of turpentine. *Br. Med. J.* 2, 77.

Martini A.P. (1957) Peritonitis following intrauterine injection of turpentine. *Obstet. Gynecol.* 9, 523.

McCord C.P. (1926) Occupational dermatitis from wood turpentine. *JAMA* 86,1979

Miller B.A. i in. (1989) Cancer and other mortality patterns among United States furniture workers. *Br. J. Ind. Med.* 46, 508-51.

Nelson K.W. (1943) Sensory response to certain industrial solvent vapors. *J. Ind. Hyg. Toxicol.* 25, 282-285.

Ng RC., Darwish H., Stewart D.A. (1974) Emergency treatment of petroleum distillate and turpentine ingestion. *Can. Med. Assoc. J.* 111, 537-538.

Otto D. i in. (1990) Neurobehavioral and sensory irritant effects of controlled exposure to a complex mixture of volatile organic compounds. *Neurotoxicol. Teratol.* 12(6), 649-652.

Pande T.K. (1994) Turpentine poisoning: a case report. *Forensic. Sci. Int.* 65, 47-49.

Patty's Toxicology (2000) Baxter CS. Alicyclic hydrocarbons. [Red.] E. Bingham, B. Cohrssen, C.H. Powell. New York, John Wiley & Sons.

Pirila V. (1982) Dermatitis from paints and oil of turpentine. *W: Occupational and industrial dermatology.* Chicago, Year Book Medical Publishers 333-337.

Pirila V. i in. (1969) On the chemical nature of the eczematogens in oil of turpentine. *Dermatologica* 139, 183-194.

Pirila V., Siltanen E. (1958) On the chemical nature of the eczematogenic agent in oil of turpentine. *Dermatologica* 117, 1-8.

Pirila V., Siltanen E., Pirila L. (1964) On the chemical nature of the eczematogenic agent in oil of turpentine. *Dermatologica* 128, 16-21.

Poisoning. Toxicology. Symptoms. Treatments (1970) 2nd ed. T. 2. [Red.] J.M. Arena, C.C. Thomsa. Springfield I.L., 73.

Quander M.F., Moseley J.E. (1964) Abortion, chemical peritonitis and pulmonary edema following intrauterine injection of turpentine. *Obstet Gynecol.* 24, 572-574.

Rosenberg C. i in. (1999) Exposure to monoterpenes in Finnish sawmills. *Am. J. Ind. Med. Suppl.* 1, 149-151.

Rosenkranz H.S., Klopman G. (1990) Natural pesticides present in edible plants are predicted to be carcinogenic. *Carcinogenesis* 11(2), 349-354.

Rudzki E. i in. (1991) Contact allergy to oil of turpentine: a 10 year retrospective. *Contact Dermatitis* 26, 317-318.

Rundberg G. (1937) Turpentine eczema in Swedish painters. An occupational hygiene investigation. *Hygiea* 99, 209-249.

RTECS (2003) [komputerowa baza danych].

Sandmeyer E.E. (1981) Alicyclic hydrocarbons. *W: Patty's Industrial hygiene and toxicology.* 3rd rev. ed. T. 2B. Toxicology [Red.] G.D. Clayton, F.E. Clayton. New York, John Wiley & Sons, 3244-3246.

Savolainen H., Pfaffli P. (1978) Effects of long term turpentine inhalation on rat brain protein metabolism. *Chem. Biol. Interactions* 21, 271-276.

- Smyth H.F., Smyth Jr H.F.* (1928) Inhalation experiments with certain lacquer solvents. *J. Ind. Hyg. Toxicol.* 10, 261- 271.
- Sperling F.* (1969) in vivo and in vitro toxicology of turpentine. *Clin. Toxicol.* 2, 21-35.
- Sperling F., Ewenike H.* (1972) Changes in LD₅₀ of parathion and heptachlor following turpentine pre-treatment. *Environ. Res.* 5, 164-171.
- Sperling F., Marcus W.L., Collins C.* (1967) Acute effects of turpentine vapor on rats and mice. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 10, 8-20.
- Stanwell F.S.* (1901) Turpentine poisoning. *Br. Med. J.* 1, 640- 641.
- Thrysin E.* (1937) Turpentine eczema in Swedish painters. *Hygiea* 99, 268-287.
- Troulakis G.* i in. (1997) Acute intoxication and recovery following massive turpentine ingestion: clinical and toxicological data. *Vet Human Toxicol.* 39(3), 155-157.
- U.S. National Cancer Institute(1985) Monograph on the potential carcinogenic risk to humans: turpentine. Contract NO1-CP-26002-03. NCI, Bethesda, MD.
- Vente C., Fuchs T.* (1997) Contact dermatitis due to oil of turpentine in a porcelain painter. *Contact Dermatitis* 37,187.
- Wahlberg P., Nyman D.* (1969) Turpentine and thrombocytopenic purpura [Letter]. *Lancet* 215-216.
- Wason S., Greiner P.T.* (1986) Intravenous hydrocarbon abuse. *Am. J. Emer. Med.* 4(6), 543-544.
- Wedin G.P., Jones R.R.* (1984) Parenteral administration of hydrocarbons. *Clin. Toxicol.* 22(5), 485-492.
- Wytyczne Szacowania Ryzyka Zdrowotnego dla Czynników Rakotwórczych. *Pyły drewna* 2000, z. 10.
- Zarrabian S.* i in. (1999) Effects of alimentary intact proteins and their oligopeptide hydrolysate on growth, nitrogen retention, and small bowel adaptation in inflammatory turpentine rat. *Nutrition* 15(6), 474-480.

MAŁGORZATA KUPCZEWSKA-DOBECKA, SŁAWOMIR CZERCZAK

Turpentine

A b s t r a c t

Turpentine is a general term for crude oleoresin obtained from soft wood conifers. Turpentine is a mixture of substances, mostly terpenes (58%.65). Terpenes are an ubiquitous group of natural compounds, with over 4000 identified, derived from units of isoprene (2-methyl-1,3-butadiene). Major components of turpentine are α -pinene, β -pinene, Δ^3 -carene, which are bicyclic monoterpenes with the molecular formula of C₁₀H₁₆.

Turpentine is a by-product in the paper and pulp industry. Terpene vapors are also released with the dust during the process of sawing and treating timber and boards. Turpentine was formerly the most widely used paint thinner. It is also used as a solvent for various resins, polishes, and waxes. Turpentine is used in veterinary practice as an expectorant, rubifacient, and antiseptic, owing to its anti-microbial properties. Turpentine is increasingly being used as a raw material for making chemicals; turpentine and its monoterpenes are employed in liniments, perfumery, and in the synthesis of camphor and menthol.

LC₅₀ values for turpentine vapor in rats of 20,104 mg/m³ for 1-hour exposure and 12,040 mg/m³ for 6-hour exposure have been established. Signs of acute turpentine intoxication included ataxia, tremor, convulsions, tachypnea, decreased tidal volume, and death due to sudden apnea. Turpentine has an RD₅₀ of 7560 mg/m³.

Turpentine is a skin and mucous membrane irritant and sensitiser, and in high concentrations, a CNS depressant.

Various chamber studies in healthy volunteers have shown that there is significant reporting of eye, nose, and throat irritation from turpentine, pinenes and Δ^3 -carene for 2-hour exposures with light exercise at 450 mg/m^3 , as well as an increase of airway resistance. In occupational exposure study with healthy volunteers, it has been found that TLco and alveolar volume decrease after exposure. This study showed that healthy volunteers exposed to sawmill air contaminants experienced an acute inflammatory reaction in the upper airways. In occupational studies, the association between exposure to terpenes and acute effects on lung function with personal exposures ranging from 11 to 158 mg/m^3 of terpenes has been evaluated. A significant decrease in the carbon monoxide lung diffusing capacity was identified.

In setting exposure limits, chamber studies were considered. Based on the NOAEL value of 225 mg/m^3 and the relevant uncertainty factors, a MAC (TWA) value was calculated at 112 mg/m^3 for turpentine to minimize the potential for upper respiratory tract irritation. MAC (STEL) value of 300 mg/m^3 is recommended.

Notations "I" (irritating substance) and "A" (sensitising substance) are recommended.

