

dr KRYSZYNA SITAREK
doc. dr hab. WIESŁAW SZYMCZAK
Instytut Medycyny Pracy
im. prof. dr. med. Jerzego Nofera
91-348 Łódź
ul. św. Teresy od Dzieciątka Jezus 8

Epoksyetan

Dokumentacja dopuszczalnych wielkości narażenia zawodowego*

NDS: 1 mg/m³

NDSch: -

NDSP: -

DSB: -

Ft (repro. Kat. 2.) – substancja działająca toksycznie na płód

I – substancja o działaniu drażniącym

Data zatwierdzenia przez Zespół Ekspertów: 29.09.2006

Data zatwierdzenia przez Komisję ds. NDS i NDSCh: 4.04.2007

Słowa kluczowe: epoksyetan (tlenek etylenu), narażenie zawodowe, NDS, NDSCh.

Keywords: epoxyethane (ethylene oxide), occupational exposure, TWA, STEL.

Epoksyetan (tlenek etylenu) jest bezbarwnym gazem o słodkawym zapachu przypominającym zapach eteru, który został zaklasyfikowany pod względem rakotwórczości i mutagenności do kategorii 2. grupy produktów niebezpiecznych. Epoksyetan jest substancją działającą drażniąco na skórę i błony śluzowe. W przeszłości epoksyetan był powszechnie stosowany jako środek do sterylizacji materiałów medycznych, sprzętu i narzędzi chirurgicznych, a także do fumigacji produktów spożywczych, ubrań, kosmetyków i mebli.

Następstwem ostrego narażenia inhalacyjnego ludzi na ten związek są: bóle głowy, nudności, wymioty, senność, brak koordynacji oraz podrażnienie błon śluzowych. Epoksyetan w kontakcie ze skórą powoduje: pęcherze, obrzęki, zaczerwienie, oparzenia lub odmrożenia, natomiast skutkiem narażenia przewlekłego mogą być zaburzenia neurologiczne w postaci neuropatii obwodowej, zaburzeń pamięci oraz uszkodzenia wzroku w postaci zmętnienia soczewki.

Medialna dawka śmiertelna po podaniu epoksyetanu do żołądka szczurów wynosi 330 mg/kg, a wartość medialnego stężenia śmiertelnego w następstwie 4-godzinnej narażenia wynosi powyżej 2500 mg/m³.

* Wartość NDS epoksyetanu jest zgodna z rozporządzeniem ministra pracy i polityki społecznej z dnia 16 czerwca 2009 r. DzU nr 105, poz. 873.

Metoda oznaczania wielkości stężenia epoksyetanu w powietrzu na stanowiskach pracy jest zawarta w normie PN-Z-04300:2002 „Ochrona czystości powietrza – Oznaczanie epoksyetanu na stanowiskach pracy metodą chromatografii gazowej”.

Narażenie zwierząt na epoksyetan o stężeniach zbliżonych do śmiertelnych powoduje: podrażnienie błon śluzowych, zaburzenia koordynacji ruchowej oraz depresję ośrodkowego układu nerwowego i paraliż tylnych łap. Objawy trwającego kilkanaście tygodni narażenia inhalacyjnego zwierząt doświadczalnych są podobne do obserwowanych u zwierząt narażanych krótkotrwale na ten związek.

Epoksyetan jest czynnikiem powodującym wzrost częstości mikrojąder, aberracji chromosomowych, wymian chromatyd siostrzanych zarówno u narażanych ludzi, jak i u zwierząt. Epoksyetan tworzy addukty z makrocząsteczkami, w tym z hemoglobina, co jest wykorzystywane do monitorowania skutków narażenia zawodowego na tę substancję. Epoksyetan wykazuje również działanie mutagenne w różnych modelach doświadczalnych.

Stwierdzono, że narażenie na epoksyeten jest przyczyną wzrostu częstości nowotworów: międzybłoniaka otrzewnej, glejaka mózgu i raka płuca u zwierząt oraz raka żołądka i białaczek u ludzi.

Epoksyetan wywiera niekorzystny wpływ na przebieg i wynik ciąży u kobiet, ponieważ często prowadzi do wzrostu częstości poronień samoistnych, a u zwierząt laboratoryjnych powoduje zaburzenia rozrodu.

Epoksyetan dobrze wchłania się w drogach oddechowych i w układzie pokarmowym, a główną drogą jego wydalania jest układ moczowy. U większości gatunków ssaków związek ten jest metabolizowany do glikolu etylowego.

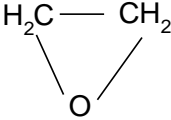
W większości państw najwyższe dopuszczalne stężenie (NDS) epoksyetanu wynosi 1,8 mg/m³, a obowiązujące w Polsce normatywy wynoszą 1 mg/m³ wartość NDS i 3 mg/m³ wartość NDSCh.

Proponuje się pozostawienie wartości NDS etoksyetanu na poziomie 1 mg/m³ i nieustalenie wartości NDSCh, gdyż skutki działania drażniącego u ludzi występują w następstwie narażenia na epoksyetan o dużym stężeniu, powyżej 6 mg/m³. Proponuje się także oznakowanie normatywu informacjami o tym, że jest to związek: „Rakotw. Kat. 2.”, „Muta. Kat. 2.” i „Ft” – substancja działająca toksycznie na płód oraz „I” – substancja o działaniu drażniącym.

CHARAKTERYSTYKA SUBSTANCJI, ZASTOSOWANIE, NARAŻENIE ZAWODOWE

Ogólna charakterystyka substancji

Ogólna charakterystyka epoksyetanu (IARC 1985):

– nazwa chemiczna	epoksyetan
– wzór sumaryczny	C ₂ H ₄ O
– wzór strukturalny	
– nazwa CAS	ethylene oxide
– numer CAS	75-21-8
– nazwa IUPAC	oxirane
– numer WE	200-849-9
– numer indeksowy	603-023-00-X
– synonimy:	tlenek etylenu, tlenek dimetylenu, tlenek etenu, oksacyklopropan, EtO, ETO, EO, α,β-oksidoetan i oksiran

- nazwy handlowe: Anprolene, Oxyfume, T-Gas, Oxyfume 12, Sterillizing Gas i Ethylene Oxide 100%.

Właściwości fizykochemiczne substancji

Właściwości fizykochemiczne epoksyetanu (IARC 1985; ACGIH 2006):

– postać i wygląd	bezbarwny gaz o charakterystycznym słodkawym zapachu przypominającym zapach eteru
– masa cząsteczkowa	44,1
– temperatura wrzenia	10,4 °C (ciśn. 101,3 kPa)
– temperatura krzepnięcia	-112,5 °C
– temperatura zapłonu	<-18 °C (pary są palne i wybuchowe)
– temperatura samozapłonu	429 °C
– gęstość	0,8969 g/cm ³ (w temp. 0 °C ciecz)
– względna gęstość par	1,5 (powietrze = 1)
– prężność par	145,6 kPa (w temp. 20 °C)
– współczynnik podziału oktanol/woda	logP = -0,30
– dolny próg stężeń wybuchowych par	2,6 ÷ 3%
– reaktywność	bardzo reaktywny (w podwyższonej temperaturze lub w obecności wody, kwasów, zasad i tlenków metali może szybko polimeryzować lub gwałtownie reagować)
– rozpuszczalność	rozpuszczalny w wodzie, etanolu i eterze dietylowym oraz w wielu innych rozpuszczalnikach organicznych
– próg wyczuwania zapachu	470 mg/m ³
– granice rozpoznawania zapachu	900 ÷ 1260 mg/m ³
– współczynniki przeliczeniowe (w temp. 20 °C i ciśn. 101,3 kPa)	1 ppm ≈ 1,83 mg/m ³ i 1 mg/m ³ ≈ 0,546 ppm.

Klasyfikacja epoksyetanu – 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 oraz mieszanin, zmieniającego i uchylającego dyrektywę 67/548/EWG i 1999/45/WE oraz zmieniającego rozporządzenie (WE) nr 1907/2006 (DzUrz WE L 353 z dnia 31.12.2008 r., 1–1355; ze zm. DzUrz WE L 235 z dnia 5.9.2009 r., 1–439 [30. i 31. poprawka ATP]) – jest następująca:

- F+; R12
- R6
- Rakotwórczy Kat. 2. R45
- Mutagenny Kat. 2. R46
- T; R23
- Xi; R36/37/38.

Symbole te i zwroty rodzaju zagrożenia oznaczają:

- F+ – produkt skrajnie łatwopalny
- R12 – produkt skrajnie łatwopalny

- R6 – produkt wybuchowy z dostępem i bez dostępu powietrza
- Rakotwórczy Kat. 2. – substancje, które rozpatruje się jako rakotwórcze dla człowieka. Są to substancje, dla których istnieją wystarczające dowody pozwalające na przyjęcie założenia, że narażenie człowieka na te substancje może w rezultacie prowadzić do powstania raka
- R45 – może powodować raka
- Mutagenne Kat. 2. – substancje, które rozpatruje się jako mutagenne dla człowieka. Są to substancje, dla których istnieją wystarczające dowody pozwalające na przyjęcie założenia, że narażenie człowieka na te substancje może w rezultacie prowadzić do uszkodzeń genetycznych, które mogą być dziedziczne
- R46 – może powodować dziedziczne wady genetyczne
- T – produkt toksyczny
- R23 – działa toksycznie przez drogi oddechowe
- Xi – produkt drażniący
- R36/37/38 – działa drażniąco na oczy, drogi oddechowe i skórę.

Klasyfikację substancji stwarzających zagrożenie i ich oznakowanie zgodnie z rozporządzeniem Parlamentu Europejskiego i Rady (WE) przedstawiono w tabeli 1. i na rysunku 1.

Tabela 1.

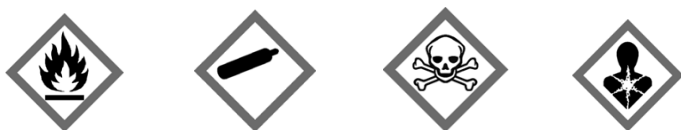
Klasyfikacja oraz oznakowanie substancji stwarzających zagrożenie w WE

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 haseł ostrzegawczych	Kody zwrotów wskazujących rodzaj zagrożenia		
603-023-00-X	ethylene oxide; oxirane	200-849-9	75-21-8	Press. Gas Flam. Gas 1 Carc. 1B Muta. 1B Acute Tox. 3 * Eye Irrit. 2 STOT SE 3 Skin Irrit. 2	H220 H350 H340 H331 H319 H335 H315	GHS02 GHS04 GHS06 GHS08 Dgr	H220 H350 H340 H331 H319 H335 H315		

Wyjaśnienie klasy zagrożeń i kodów zwrotów wskazujących rodzaj zagrożenia:

- Press. Gas – gaz pod ciśnieniem
- Flam. Gas 1 – gaz łatwopalny
- H220 – skrajnie łatwopalny gaz.
- Carc. 1B – rakotwórczość, kategoria zagrożeń 1B
- H350 – może powodować raka (podać drogę narażenia, jeżeli definitywnie udowodniono, że inna droga narażenia nie powoduje zagrożenia)
- Muta. 1B – działanie mutagenne na komórki rozrodcze, kategoria zagrożeń 1B
- H340 – może powodować wady genetyczne (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
- Eye Irrit. 2 – poważne uszkodzenie oczu/działanie drażniące na oczy, kategoria zagrożenia 2.
- H319 – działa drażniąco na oczy
- STOT SE 3 – działanie toksycznie na narządy docelowe – narażenie jednorazowe, kategoria zagrożenia 3., działanie drażniące na drogi oddechowe
- H335 – może powodować podrażnienie dróg oddechowych
- Skin Irrit. 2 – działanie żrące/drażniące na skórę, kategoria zagrożenia 2.
- H315 – działa drażniąco na skórę.

HHS02: symbol GHS04: symbol GHS06: symbol GHS08: symbol



Dgr: kod hasła ostrzegawczego: „Niebezpieczeństwo”



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

Otrzymywanie, zastosowanie, narażenie zawodowe

Epoksyetan jest otrzymywany na skalę przemysłową przez bezpośrednie utlenianie etylenu tlenem na katalizatorze srebrowym. Większość produkowanego na skalę przemysłową epoksyetanu wykorzystuje się w wielu procesach chemicznych, m.in. do produkcji glikolu etylenowego, a także stosuje się go do produkcji eterów glikolowych, etanoloaminy i akrylonitrylu. W przeszłości epoksyetan był stosowany bardzo powszechnie do sterylizacji gazowej narzędzi medycznych i materiałów opatrunkowych (IARC 1985).

Epoksyetan jest używany również do fumigacji takich produktów spożywczych, jak np.: chleb, kakao, proszek jajeczny, ryby, suszone owoce, warzywa, a także do sterylizacji, np.: ubrań, futer, skór, kosmetyków, leków, tytoniu, papieru, mebli, wnętrz wagonów kolejowych oraz autobusów (IARC 1985).

W Unii Europejskiej epoksyetan znajduje się na liście substancji wielkotonażowych. Według niezweryfikowanych danych z 2005 r. do prowadzonego w Instytucie Medycyny Pracy w Łodzi Centralnego Rejestru Danych o Narażeniu na Substancje, Preparaty, Czynniki lub Procesy Technologiczne o Działaniu Rakotwórczym lub Mutagennym zgłoszono 271 zakładów, w których są zatrudnione osoby narażone na epoksyetan. Spośród 2302 osób narażonych na epoksyetan większość (1847) stanowią kobiety.

W 1977 r. oceniono w NIOSH, że około 75 000 pracowników ochrony zdrowia było zatrudnionych w sterylizatorniach, gdzie stosowano epoksyetan, a 25 000 stanowili pracownicy potencjalnie narażeni na ten związek w innych zakładach (ACGIH 2006).

W latach 1997-1998 w kilkunastu szpitalach w Łodzi i okolicach przeprowadzono badania, których celem była ocena narażenia zawodowego personelu medycznego na epoksyetan stosowany do sterylizacji (*Wesołowski, Sitarek 1999*). Zanalizowano ponad 220 prób powietrza pobranych na stanowiskach pracy z użyciem dozymetrów indywidualnych i stacjonarnych. Stwierdzono, że w około 12% prób indywidualnych i 35% prób stacjonarnych przekroczone były wartości stężeń dopuszczalnych (NDS). Ten niepokojący wynik był z jednej strony rezultatem różnego stopnia zużycia sterylizatorów, ale także w znacznej mierze dość niefrasobliwym podejściem do zagadnień bezpieczeństwa pracy i małą świadomością personelu. Stężenia epoksyetanu w analizowanych pomieszczeniach wahały się w bardzo szerokim zakresie $68,4 \div 0,13 \text{ mg/m}^3$, osiągając niekiedy stężenia wynoszące nawet 1057 mg/m^3 (*Wesołowski, Sitarek 1999*).

DZIAŁANIE TOKSYCZNE NA LUDZI

Obserwacje kliniczne. Toksyczność ostra

Następstwa narażenia ostrego ludzi na epoksyetan charakteryzują takie objawy, jak: ból głowy, nudności, wymioty, osłabienie, senność, brak koordynacji oraz podrażnienie błony śluzowej nosa, oczu, gardła i płuc. Objawy te obserwowano, gdy średnie stężenia epoksyetanu wynosiły poniżej 6 mg/m^3 , ale mogły na krótko osiągać wartość nawet do 1800 mg/m^3 (*Toxicological... 1990*).

Kontakt skóry ze stężonymi i rozcieńczonymi roztworami epoksyetanu powodował: zapalenia skóry, pęcherze, obrzęki, zaczerwienienia oraz oparzenia i odmrożenia od łagodnego do umiarkowanego stopnia (ACGIH 2006). Podrażnienia skóry oraz zapalenia skóry występowały u personelu medycznego w następstwie wielokrotnego kontaktu z materiałami sterylizowanymi epoksyetanem, a nawet u pacjentów z powodu kontaktu ze zużytymi materiałami lub odzieżą lekarską sterylizowaną tym gazem (IARC 1985).

Obserwacje kliniczne. Toksyczność przewlekła

Dane na temat skutków długotrwałego narażenia na epoksyetan wskazują, że związek ten może powodować zaburzenia układu nerwowego. Opisano przypadek trwającego 2 miesiące narażenia

czterech operatorów obsługujących uszkodzony sterylizator. Obserwowano u nich: bóle głowy, nudności, wymioty, zaburzenia precyzji ruchów, osłabienie reakcji narządów zmysłów i senność. Stężenia epoksyetanu nie były mierzone, jednakże biorąc pod uwagę fakt, iż narażeni nie odczuwali jego zapachu, uznano, że stężenia te nie przekraczały 1260 mg/m^3 (górną granicę progu identyfikacji zapachu). Badanie przewodnictwa nerwowego wskazywały na neuropatię czuciowo-ruchową. Wszystkie wymienione zmiany ustąpiły u jednego z operatorów, który zmienił pracę i nie był narażony na epoksyetan. U dwóch z trzech pozostałych pracowników zaburzenia przewodnictwa w nerwach nie ustąpiły, nadal pracowali oni w narażeniu na działanie epoksyetanu, lecz o stężeniach około 90 mg/m^3 lub mniejszych (Gross i in. 1979).

W wielu innych opracowaniach (Estrin i in. 1987; Finelli i in. 1983; Crystal i in. 1988) wskazano także na możliwość powstania zaburzeń neurologicznych w postaci: neuropatii obwodowej, zaburzeń koordynacji, zaburzeń pamięci u pracowników narażonych na epoksyetan, nawet wówczas, gdy stężenia tego związku były względnie małe (około 6 mg/m^3). Zdarzały się jednakże krótkotrwałe wzrosty stężeń sięgające nawet powyżej 1800 mg/m^3 . Na podstawie badań biopsyjnych nerwów łydki pacjentów z polineuropatią ujawniono zmiany zwyrodnieniowe i regeneracyjne aksonów (Kuzuhara i in. 1983; Schroeder i in. 1985).

Epoksyetan może wywierać działanie uczulające, o czym świadczą pozytywne wyniki testu wykonanego u pacjentów z alergicznym kontaktowym zapaleniem skóry (Alomar i in. 1981) oraz badania ochotników poddanych dermalnej ekspozycji na epoksyetan (Sexton, Henson 1950; Shupack i in. 1981). Długotrwałe narażenie na epoksyetan może powodować uczulenia skóry, utratę powonienia i wzrost podatności na infekcje dróg oddechowych (ACGIH 2006).

Badania epidemiologiczne

Przewlekłe narażenie na epoksyetan może prowadzić do uszkodzeń narządu wzroku. Przeprowadzono badania epidemiologiczne u 55 osób zatrudnionych w sterylizatorniach sześciu szpitali. Stwierdzono u 19 osób zmętnienie soczewki, ale nie wykazano zależności stopnia zmętnienia soczewki od wielkości narażenia na epoksyetan. Wykazano natomiast, że częstość zaćmy w grupie pracowników narażonych na epoksyetan była istotnie większa niż w grupie osób nienarażonych (odpowiednio 6/21 vs 0/16), jednak nie wykazano zależności częstości występowania zaćmy od wielkości narażenia. Autorzy stwierdzili, że istnieje ryzyko wzrostu częstości zmętnienia soczewki w następstwie przewlekłego narażenia na epoksyetan, nawet o małych stężeniach (Deschamps i in. 1990).

DZIAŁANIE TOKSYCZNE NA ZWIERZĘTA

Toksyczność ostra i przedłużona

Wartości medialnych dawek i stężeń śmiertelnych (LD_{50} i LC_{50}) epoksyetanu dla różnych gatunków zwierząt podano w tabeli 2. Narażenie inhalacyjne zwierząt na epoksyetan o stężeniach zbliżonych do śmiertelnych powoduje: podrażnienie błon śluzowych, łzawienie, ślinienie, wymioty, biegunkę, zaburzenia koordynacji ruchowej oraz depresję ośrodkowego układu nerwowego i drgawki. Zwierzęta, które przeżywają narażenie na działanie epoksyetanu o takim stężeniu, tracą apetyt, są apatyczne oraz rozwija się u nich zapalenie górnych dróg oddechowych i zapalenie płuc, paraliż, zwłaszcza kończyn tylnych, a także mają okresowe napady drgawek. Padnięcia zwierząt

występujące w krótkim czasie po narażeniu na związek o dużym stężeniu były konsekwencją obrzęku płuc, a opóźnione padnięcia występowały w następstwie wtórnych infekcji układu oddechowego (ACGIH 2006). Ocena patomorfologiczna narządów zwierząt, które padły po narażeniu na epoksyetan (myszy, szczurów i świnek morskich), ujawniła zastoinowe zapalenia płuc, przekrwienie wątroby i nerek oraz szare zabarwienie wątroby. U zwierząt, które padły po kilkudziesięciu godzinach lub kilku dniach po narażeniu, stwierdzono: rozedmę płuc, stłuszczenie wątroby, obrzmienie miedniczek nerkowych oraz przekrwienie mózgu i śledziony. U królików narażanych na związek o stężeniach letalnych obserwowano przekrwienie wszystkie narządów wewnętrznych (ACGIH 2006).

Tabela 2.

Medialne dawki/stężenia śmiertelne epoksyetanu dla zwierząt laboratoryjnych (ACGIH 2006)

Gatunek zwierząt	Droga podania	Wartość LD ₅₀ /LC ₅₀ , mg/kg (ppm)
Szczur, świnka morska, królik	do żołądka	330
		270
		631
Królik, szczur	dożylna	178
		355
Szczur, mysz, królik	do jamy otrzewnej	178
		178
		251
Królik	podskórna	200
Szczur, szczur, mysz, pies	inhalacyjna 4 h	2672 (1460)
		7320 (4000)
		1528 (835)
		1757 (960)

Skóra królików, na którą nakładano płatki gazy nasączonej 10- lub 50-procentowym roztworem epoksyetanu w ciągu od 1 do 60 min była przekrwiona i obrzęknięta. Nie stwierdzono reakcji uczuleniowej u świnek morskich, którym trzy razy w tygodniu przez 3 tygodnie наносono na skórę i podawano śródskórnie 0,5 ml 1-procentowego roztworu epoksyetanu (ACGIH 2006).

Roztwory epoksyetanu w 0,9% NaCl (stężenia roztworów od 0,1- do 21-procentowych) podawane wielokrotnie do worka spojówkowego królika powodowały, zależnie od wielkości stężenia: przekrwienie, obrzęk spojówek oraz wydzielinę z worka spojówkowego. Zmiany świadczące o działaniu drażniącym obserwowano także w tęczówce oczu królików. Stężenie 0,1-procentowe było największym stężeniem nie działającym drażniąco na oko królika (ACGIH 2006).

Epoksyetan podawany zgłębnikiem do żołądka samic szczura 5 dni w tygodniu przez 3 tygodnie w dawce 100 mg/kg m.c spowodował: zmniejszenie masy ciała zwierząt, podrażnienie błony śluzowej żołądka i niewielkie zmiany patomorfologiczne wątroby (Hollingsworth i in. 1956). Natomiast mniejsze dzienne dawki tego związku (3; 10 lub 30 mg/kg m.c.) podawane także do żołądka szczurów, ale przez 30 dni (5 dni w tygodniu) nie wywierały działania toksycznego u narażanych zwierząt (Hollingsworth i in. 1956).

Toksyczność podprzewlekła i przewlekła

Skutki podprzewlekłego i przewlekłego narażenia inhalacyjnego zwierząt laboratoryjnych na epoksyetan przedstawiono w tabeli 3. Objawy i skutki trwającego kilkanaście tygodni narażenia są podobne do następstw ostrego narażenia na epoksyetan. Dominują objawy działania drażniącego układ oddechowy. Stwierdzono ponadto: zmiany patomorfologiczne w nerkach i gonadach samców, uszkodzenia wątroby oraz zmniejszenie wskaźników hematologicznych (liczby erytrocytów, hematokrytu i stężenia hemoglobiny).

Tabela 3.

Skutki podprzewlekłego inhalacyjnego narażenia zwierząt laboratoryjnych na epoksyetan

Gatunek zwierząt	Liczba zwierząt	Czas narażenia	Stężenie, mg/m ³	Skutki narażenia	Piśmiennictwo
Szczur, mysz	po 10 zwierząt każdej płci 5 samic	7 h /dzień 5 dni/tydz. 8 narażeń	1540	wszystkie zwierzęta padły; zmiany patologiczne w płucach, wątrobie, nerkach (przekrwienie, podrażnienie błon śluzowych i rozedma płuc)	<i>Hollingsworth i in. 1956</i>
Szczur, mysz	po 20 samców w grupie 30 samic w grupie	6 h/dzień 5 dni/tydz. 30 narażeń	730	zmniejszenie masy ciała, przekrwienie błony śluzowej nosa, utrudniony oddech, osłabienie tylnych kończyn, padnięcia szczurów 13/20 vs 0/20 w grupie kontrolnej, padnięcia myszy 24/30 vs 3/30 w grupie kontrolnej; hemosideroza w śledzionie w końcowym okresie narażenia (szczury)	<i>Jacobson i in. 1956</i>
Szczur, mysz	po 10 zwierząt każdej płci 10 samic	7 h/dzień 5 dni/tydz. 33 ÷ 38 narażeń	653	padnięcia zwierząt: szczury 18/20 po 38 narażeniach; myszy 10/10 po 33 narażeniach z powodów wtórnych infekcji układu oddechowego; osłabienie funkcji czuciowych i ruchowych u szczurów (w okresie poprzedzającym padnięcia zwierząt) z powodu paraliżu kończyn tylnych i atrofii mięśni	<i>Hollingsworth i in. 1956</i>
Szczur	20 zwierząt	7 h/dzień 5 dni/tydz. 127 ÷ 133 narażeń	373	zmniejszenie masy ciała, padnięcia zwierząt z powodu uszkodzenia płuc (przekrwienie, krwotoki, rozedma, niedodma), nerek i gonad (zwyrodnienie kanalików)	<i>Hollingsworth i in. 1956</i>
Mysz	po 30 zwierząt każdej płci	6 h/dzień 5 dni/tydz. 50 ÷ 55 narażeń	457	objawy toksyczności neuromięśniowej, zmniejszenie liczby erytrocytów, stężenia hemoglobiny; nie stwierdzono zmian patomorfologicznych	<i>Snellings i in. 1984a</i>
Szczur	20 zwierząt	7 h/dzień 5 dni/tydz. 122 ÷ 157 narażeń	207	zmniejszenie przyrostu masy ciała, wzrost masy płuc	<i>Hollingsworth i in. 1956</i>
Mysz	po 30 zwierząt każdej płci	6 h/dzień 5 dni/tydz. 50 ÷ 55 narażeń	183	zmniejszenie aktywności ruchowej, „zgarbiona” pozycja ciała; zmian patomorfologicznych nie stwierdzono	<i>Snellings i in. 1984a</i>

cd. tab.3.

Gatunek zwierząt	Liczba zwierząt	Czas narażenia	Stężenie, mg/m ³	Skutki narażenia	Piśmiennictwo
Szczur, mysz	20 samców 30 samic	6 h/dzień 5 dni/tydz. 130 narażeń	183	nie stwierdzono objawów zatrucia, padnięcia zwierząt: szczury 3/20 vs 3/20 w grupie kontrolnej; myszy 8/30 vs 4/30 w grupie kontrolnej; nie stwierdzono zmian patomorfologicznych narządów wewnętrznych w dodatkowej grupie 60 myszy i szczurów	<i>Jacobson i in.</i> 1956
Szczur	po 120 zwierząt każdej płci	6 h/dzień 5 dni/tydz. 145 narażeń	183	zmniejszenie przyrostu masy ciała od 4. tygodnia narażenia; padnięcia pojedynczych zwierząt po 4 tygodniach narażenia	<i>Snellings i in.</i> 1984b
Mysz	po 30 zwierząt każdej płci	6 h/dzień 5 dni/tydz. 50 ÷ 55 narażeń	92	zmniejszenie aktywności ruchowej samic, „zgarbiona” pozycja ciała samców; zmian histopatologicznych nie stwierdzono	<i>Snellings i in.</i> 1984a
Szczur, mysz	20 zwierząt 10 samic	7 h/dzień 5 dni/tydz. 127 ÷ 131 narażeń	90	bez zmian	<i>Hollingsworth i in.</i> 1956
Szczur	po 120 zwierząt każdej płci	6 h/dzień 5 dni/tydz. 145 narażeń	60	mniejszy przyrost masy ciała od 10. tygodnia narażenia	<i>Snellings i in.</i> 1984b
Mysz	po 30 zwierząt każdej płci	6 h/dzień 5 dni/tydz. 50 ÷ 55 narażeń	18	bez zmian	<i>Snellings i in.</i> 1984a
Szczur	po 120 zwierząt każdej płci	6 h/dzień 5 dni/tydz. 145 narażeń	18	bez zmian	<i>Snellings i in.</i> 1984b

Narażenie na epoksyetan o dużych stężeniach może prowadzić także do atrofii mięśni i paraliżu kończyn tylnych zwierząt. Szczególnie wyraźnie objawy ze strony układu nerwowego występowały u małą (samic i samców), które były narażane 2 ÷ 4 miesiące na epoksyetan o stężeniu 653 mg/m³, ale także około 6 ÷ 7 miesięcy o stężeniu 373 mg/m³ (*Hollingsworth i in.* 1956).

Stwierdzono, że 2-letnie narażenie szczurów na epoksyetan o stężeniach 92 lub 183 mg/m³ powodowało, zależny od wielkości narażenia, wzrost częstości zaćmy. U zwierząt narażanych stwierdzono ponadto zwyrodnieniowe i rozrostowe zmiany w korze nadnerczy, jedno- lub wieloogniskowe zwłóknienia oraz pozaszpikowe ogniska hematopoezy w śledzionie (*Toxicological... 1990*).

ODLEGŁE SKUTKI TOKSYCZNE

Działanie mutagenne i genotoksyczne

Ocena mutagennego i genotoksycznego działania epoksyetanu u ludzi zawodowo narażonych na tę substancję była przedmiotem wielu opracowań. Oceniano częstość wymian chromatyd siostrza-

nych (SCE) u pracowników zakładu pracujących w narażeniu na epoksyetan o stężeniach nieprzekraczających wartości NDS, a w przeszłości o stężeniach większych niż wartość NDS. Grupę kontrolną dobrano pod względem wieku, płci i nałogu palenia tytoniu. Na podstawie wyników badania ujawniono, że istotny wzrost częstości SCE obserwowano u palących tytoń w porównaniu z częstością SCE u niepalących. Nie wykazano natomiast związku częstości SCE z narażeniem na epoksyetan. Nie wykazano także różnic w częstości mutacji komórek somatycznych między palącymi i niepalącymi papierosy oraz między narażonymi i nienarażonymi na epoksyetan (*Tomkins i in.* 1993).

Oceniano częstość SCE i aberracji chromosomowych (CA) we krwi obwodowej pracowników szpitala stosujących epoksyetan do styrylizacji. Stężenia epoksyetanu wahały się w granicach $110 \div 126 \text{ mg/m}^3$. Średnia częstość SCE u narażonych była prawie dwukrotnie większa i wynosiła 13,27, a w grupie kontrolnej (dobrani pod względem wieku, nałogów i płci) – 6,05. Podobnie częstość aberracji chromosomowych była także większa u osób narażonych. Nie ujawniono natomiast różnic między narażonymi a nienarażonymi na epoksyetan w zakresie wielu wskaźników biochemicznych (mocznika, kreatyniny, kwasu moczowego, transaminazy i hormonów), (*Lerda, Rizzi* 1992).

Większą częstość mikrojąder i aberracji chromosomowych ujawniono we krwi obwodowej dwóch grup pracowników zawodowo narażonych na epoksyetan. Grupy narażonych zróżnicowano na podstawie pomiaru adduktów hemoglobiny. Pierwszą grupę stanowili montażyści narażeni na związek o mniejszym stężeniu, a drugą grupę – sterylizatorzy narażeni na związek o większym stężeniu epoksyetanu. Niezależnie od wielkości narażenia, w obu grupach pracowników stwierdzono większą częstość występowania mikrojąder w limfocytach oraz aberracji chromosomowych (*Högstedt i in.* 1990).

W latach 80. przeprowadzono wiele badań, których celem była ocena genotoksyczności epoksyetanu. U osób narażonych zawodowo na tę substancję oceniano częstość wymian chromatyd siostrzanych (SCE) w limfocytach krwi obwodowej. W analizach uwzględniano nałóg palenia tytoniu. Ujawniono, że częstość SCE u narażonych na epoksyetan o stężeniach poniżej $1,8 \text{ mg/m}^3$ wynosiła $10,2 \div 11,4$ i była podobna do częstości SCE w jednocześnie badanej grupie kontrolnej $10 \div 8,5$ (*Högstedt i in.* 1983). W innym badaniu, gdzie ocenę przeprowadzono u narażonych na znaczne większe stężenia epoksyetanu (66 mg/m^3), częstość SCE wynosiła 8,7, a w grupie kontrolnej – 6,4. Zauważyć należy, że wśród osób narażonych na najwyższą częstość wymiany chromatyd siostrzanych SCE obserwowano wyraźne następstwa narażenia w postaci zaburzeń neurologicznych i zaburzeń czynności układu oddechowego (*Garry i in.* 1979).

Wyraźne różnice częstości występowania SCE u osób z grup narażonych i z grupy kontrolnej wykazano w badaniu *Laurenta i in.* (1984). Narażonych przez 2 lata na epoksyetan podzielono na dwie grupy. W pierwszej grupie częstość SCE wynosiła 12,14 ($9,61 \div 16,02$), a w równoległej grupie kontrolnej – 7,52 ($5,74 \div 8,54$), natomiast w drugiej grupie wynosiła 13,67 ($10,52 \div 17,57$), a w grupie kontrolnej – 8,24 ($7,2 \div 9,86$).

Epoksyetan indukuje dominujące mutacje letalne u myszy narażanych inhalacyjnie na tę substancję o stężeniach: 549; 732 lub 915 mg/m^3 ($300 \div 500 \text{ ppm}$) 6 h dziennie przez cztery dni. Modyfikując narażenie przez skrócenie czasu i zwiększenie stężenia epoksyetanu, wykonano ponownie ocenę częstości mutacji letalnych. W badaniu tym wykazano, że wzrost stężenia epoksyetanu przy skróceniu czasu narażenia powoduje wzrost częstości dominujących mutacji letalnych, mimo że łączna dawka epoksyetanu jest taka sama jak w pierwszym etapie badania (*Generoso i in.* 1986).

Właściwości mutagenne epoksyetanu wykazano w wielu testach z zastosowaniem różnych modeli doświadczalnych, np. z użyciem bakterii *Salmonella Typhimurium* (*Embreei* i in. 1977), grzybów *Neurospora crassa* (*Kilbey, Kolmark* 1968), owadów *Drosophila melanogaster* (*Bird* 1952; *Fahmy, Fahmy* 1956) oraz roślin (*Hussain, Eherenberg* 1975; *Jordy* i in. 1975).

Genotoksyczne działanie epoksyetanu wykazano także na podstawie wyników badań przeprowadzonych na zwierzętach. Ujawniono wzrost częstości SCE w limfocytach krwi obwodowej szczurów narażanych przez trzy dni na ten związek o stężeniach 92 mg/m³ i większych (*Kligerman* i in. 1983). W limfocytach małych narażanych na epoksyetan o stężeniach 91,5 lub 183 mg/m³ większą częstość SCE obserwowano jeszcze po 6 latach od narażenia (*Kelsey* i in. 1988).

Monitorowanie narażenia zawodowego na epoksyetan na podstawie pomiaru adduktów hemoglobiny

W zakładach, gdzie produkowano epoksyetan i gdzie używano go do syntezy glikolu etylenowego, monitorowano narażenie, mierząc addukt hemoglobiny, którym była 2-hydroksyetylowalina. Poziom tego adduktu mierzono po zakończeniu pracy, w czasie konserwacji i po uruchomieniu systemu. Na podstawie poziomu adduktu oceniono, że średnie stężenie epoksyetanu w okresie 4 miesięcy (czas życia erytrocytów) poprzedzających badanie wynosiło poniżej 0,9 mg/m³. Uznano, że jest to właściwa metoda do monitoringu narażenia indywidualnego (*van Sittert* i in. 1993).

Markerami przedklinicznych skutków narażenia na epoksyetan mogą być u narażonych wymiany chromatyd siostrzanych oraz addukty hemoglobiny, których częstość jest skorelowana z wielkością stężeń epoksyetanu w powietrzu środowiska (*Perera* i in. 1992).

Tates i in. (1991) przeprowadzili badania osób narażonych na epoksyetan w szpitalach i zakładach, gdzie sterylizuje się sprzęt medyczny. Do obu grup narażonych dobrano odpowiednie grupy osób nienarażonych stanowiących grupę kontrolną. Wielkość narażenia szacowano na podstawie pomiaru *N*-(2-hydroksyetylo)waliny, adduktu hemoglobiny. Częstość adduktów u narażonych w szpitalach odpowiadała średniej ważonej epoksyetanu mierzonej 40-godzinnym okresem narażenia na poziomie 0,05 mg/m³, a w drugim zakładzie 9,2 mg/m³. W okresie kiedy miały miejsce prace związane z przelewaniem epoksyetanu stężenia wzrastały i wynosiły odpowiednio 40 ÷ 132 mg/m³ w szpitalu i 26 ÷ 732 mg/m³ w zakładzie sterylizacji narzędzi. Częstość występowania aberracji chromosomowych u pracowników narażanych była większa niż w grupie kontrolnej i osiągała nawet 130% u pracowników szpitala i 260% u pracowników drugiego zakładu, częstość mikrojąder u pracowników szpitala nie wzrastała, a u zatrudnionych w zakładzie sterylizacji narzędzi wynosiła 217%. Natomiast częstości SCE wzrosły odpowiednio o 20 i 100%. Autorzy pracy (*Tates* i in. 1991) stwierdzili, że najczulszą miarą pozwalającą ocenić narażenie na epoksyetan są w kolejności: addukty hemoglobiny, SCE, aberracje chromosomowe oraz występowanie mikrojąder w komórkach krwi.

Wyniki wielu badań wskazują, że epoksyetan jest czynnikiem mutagennym i wywiera działanie genotoksyczne.

Działanie rakotwórcze na ludzi

Teta i in. (1993) oceniali w latach 1940-1988 umieralność w populacji dwóch zakładów pracy. Kohorta liczyła 1896 osób. Średni czas narażenia pracowników wynosił 5 lat w pierwszej części badania zakończonej w 1978 r., a w całym badaniu – 27 lat, przy czym przez ostatnie 10 lat wszyscy poddani badaniu byli narażeni na epoksyetan. Nie stwierdzono zależności między narażeniem

na epoksyetan a częstością nowotworów ocenianych łącznie, białaczką, chłoniakiem, rakami mózgu, żołądka i trzustki. Nie ujawniono także trendu obrazującego zależność czas narażenia-odpowiedź. Standaryzowany wskaźnik umieralności na nowotwory ogółem wynosił 0,86 (95% CI 0,71 ÷ 1,04).

Wykonano retrospektywne badanie epidemiologiczne, którego celem była ocena zgonów z powodu nowotworów w kohorcie 1971 pracowników narażonych na epoksyetan. Ilościowe dane na temat narażenia populacji były niedostępne dla wykonujących badanie. Standaryzowany wskaźnik umieralności (SMR) z powodu wszystkich nowotworów łącznie wynosił 1,30 (95% CI 0,94 ÷ 1,75), jednakże różnice w częstości stwierdzonych nowotworów w stosunku do częstości oczekiwanej były istotne statystycznie tylko w przypadku dwóch lokalizacji: chłoniako-mięsaka (*lymphosarcoma*) i siatkowiako-mięsaka (*reticulosarcoma*) SMR 6,82 (95% CI 1,86 ÷ 17,45). Obserwowano ponadto większą częstość zgonów z powodu wszystkich nowotworów tkanki krwiotwórczej niż w populacji referencyjnej SMR 2,50 (95% CI 0,91 ÷ 5,44), (*Bisanti i in.* 1993).

Przeprowadzono analizę częstości zgonów w kohorcie liczącej 18 728 osób, pracowników 14 zakładów w USA produkujących sprzęt sterylizowany epoksytanem. W kohorcie tej oceniano przyczyny 1353 przypadków zgonów. Umieralność w tej grupie z powodu wszystkich nowotworów, niezłośliwych nowotworów i wszystkich chorób była istotnie mniejsza niż w populacji generalnej. Nie ujawniono wzrostu częstości zgonów z powodu nowotworów żołądka, białaczek, nowotworów trzustki i mózgu. W grupie mężczyzn częstość zgonów z powodu chłoniaka była większa niż w populacji generalnej. Nie ujawniono jednak zależności częstości tych chłoniaków od wielkości narażenia na epoksyetan i od rodzaju pracy, którą wykonywali mężczyźni (*Wong, Trent* 1993).

Nie ujawniono także związku przyczynowo-skutkowego między narażeniem na epoksyetan a zapadalnością na nowotwory w kohorcie liczącej ponad 2100 osób narażonych zawodowo na tę substancję (*Hagmar i in.* 1991). Podobnie w innym badaniu, w którym analizowano przyczyny zgonów w ponad 18-tysięcznej kohorcie pracowników narażonych na epoksyetan w USA. Wskaźnik SMR z powodu białaczek w tej kohorcie wynosił 0,97 (95% CI 0,52 ÷ 1,67), a z powodu nowotworów układu krwiotwórczego u mężczyzn – 1,55. Umieralność w kohorcie z powodu białaczek w latach 1985-1987 była istotnie większa (SMR 3,45). Ocena całej kohorty, jak podają autorzy badania, nie wskazuje na istotny wzrost częstości zgonów z powodu nowotworów tkanki krwiotwórczej, jednakże w grupie mężczyzn częstość nowotworów była istotnie większa. Łączna ocena częstości zgonów z powodu nowotworów o tej lokalizacji u kobiet i mężczyzn wskazuje na istnienie tendencji wyjaśnienia wzrostu ryzyka zgonu z powodu nowotworów tkanki krwiotwórczej z wydłużeniem czasu od pierwszego narażenia na epoksyetan (*Steenland i in.* 1991).

Dokonano analizy ilościowej zależności między umieralnością z powodu nowotworów a przebytem narażeniem na epoksyetan. Kohorta była złożona z pracujących w narażeniu na tę substancję w latach 1938-1969. Ujawniono pozytywny trend w zakresie zgonów z powodu nowotworów układu limfatycznego i tkanki krwiotwórczej. Trend ten jest wyraźniejszy, jeśli w analizie nie uwzględnia się faktu narażenia 10 lat przed zgonem i kiedy analizy są ograniczone do nowotworów komórek limfoidalnych. Podsumowując wyniki badań, autorzy opracowania stwierdzili, że kohorta powinna być nadal obserwowana, gdyż jest ona względnie młoda (*Stayner i in.* 1993).

W badaniu kohortowym analizowano umieralność grupy liczącej 2658 osób narażonych co najmniej rok na epoksyetan w zakładach w Niemczech w latach 1928-1981. Standaryzowany wskaźnik umieralności w tej kohorcie z powodu wszystkich chorób wynosił 0,87, a z powodu wszystkich nowotworów – 0,97. Analiza poszczególnych przyczyn zgonów ujawniła następujące

wskaźniki umieralności: z powodu białaczki SMR = 0,85, z powodu raka przełyku SMR = 2 i raka żołądka SMR = 1,38. Różnice te nie były jednakże istotne statycznie (Kiesselbach i in. 1990).

Przeprowadzono metaanalizę umieralności z powodu nowotworów w 10 niezależnych kohortach liczących łącznie 29 800 pracowników zatrudnionych w narażeniu na epoksyetan i 2540 przypadków zgonów. Metaanaliza obejmowała umieralność z powodu: białaczki, chłoniaka, raka żołądka, trzustki, mózgu i układu nerwowego. Standaryzowane wskaźniki umieralności (SMR) oceniono w każdym z badań i we wszystkich łącznie, uwzględniając wielkość i częstość narażeń, czas trwania narażenia i latencję nowotworów oraz wpływ czynników zakłócających. W trzech branych pod uwagę badaniach początkowo sugerowano związek między narażeniem na epoksyetan a występowaniem białaczek, ale w dalszych siedmiu badaniach wskaźnik SMR z powodu białaczek był bardzo mały. Wskaźnik SMR oceniany w połączonych badaniach wynosił 1,06 (CI 0,73 ÷ 1,48). Wykazano ponadto słabo zaznaczony trend związany z czasem narażenia ($p = 0,19$) i sugerowany wzrost wraz z wydłużeniem okresu narażenia ($p = 0,07$). Nie wykazano jednakże zależności ryzyka białaczki od wielkości lub częstości narażenia oraz skumulowanego narażenia w całym badaniu. Analiza częstości chłoniaka ujawniła w złożonej kohorcie wskaźnik SMR = 1,35 (CI 0,93 ÷ 1,9) i SMR raka żołądka 1,28 (CI 0,98 ÷ 1,65). Nie wykazano także zależności narażenie-odpowiedź w zakresie wzrostu ryzyka zgonu z powodu raka trzustki – SMR = 0,98, mózgu i układu nerwowego – SMR = 0,89 oraz łącznie wszystkich nowotworów – SMR = 0,94. W podsumowaniu autorzy pracy stwierdzili, że dostępne dane epidemiologiczne nie dostarczają przekonujących dowodów na to, że epoksyetan indukuje białaczki i chłoniaki, a więc problem ten wymaga podjęcia dalszych badań (Shore i in. 1993).

Wyniki badań rakotwórczości epoksyetanu dla ludzi nie są jednoznaczne w ocenie związku między narażeniem na tę substancję a wzrostem częstości nowotworów u narażonych osób. Autorzy badań epidemiologicznych zwracają jednak uwagę na możliwy wzrost częstości zgonów z powodu białaczek i chłoniaków u osób narażonych na epoksyetan.

Działanie rakotwórcze na zwierzęta

Częstość i rodzaj nowotworów, które wywołano narażeniem na epoksyetan podawany szczurom lub myszom do żołądka, na skórę lub podskórną, przedstawiono w tabeli 4.

Tabela 4.

Częstość, rodzaj i lokalizacja nowotworów u zwierząt doświadczalnych narażonych na epoksyetan

Gatunek zwierząt	Liczba zwierząt	Dawka/stężenie	Okres narażenia/ obserwacji	Skutki	Piśmiennictwo
Droga dożołądkowa					
Szczur	po 25 samic i 25 samców w grupie	grupa kontrolna pasza fumigowana epoksyetylenem o stężeniach $900 \div 1300 \text{ mg/m}^3$; stężenie epoksyetanu 1. dnia $500 \div 1400 \text{ mg/kg}$, a po 6 dniach $53 \div 400 \text{ mg/kg}$	2 lata – narażenie w paszy	przeżywalność: grupa kontrolna po 13/50 (samice i samce), narażane 16/50 (samice i samce); nie stwierdzono nowotworów u zwierząt, które padły, i u tych, które sekcjonowano po zakończeniu 2-letniego narażenia	Bär, Griepentrog 1969

cd. tab.4.

Gatunek zwierząt	Liczba zwierząt	Dawka/stężenie	Okres narażenia/ obserwacji	Skutki	Piśmiennictwo
Szczur Sprague-Dawley	po 50 samic w grupie	grupa kontrolna, olej (<i>vehiculum</i>) 7,5 mg/kg w oleju; łącznie 30 mg/kg w oleju odpowiednio: 1186 i 5112 mg/kg m.c.	<i>per os</i> – zglębni- kiem do żołądka 2 razy/ tydz. przez 107 tygodni	w grupie narażanej na mniej- szą dawkę i w grupie kontro- lnej nie odnotowano padnięć szczurów; w grupie narażonej na dawkę 30 mg/kg zwierzęta padały przed pojawieniem się nowotworów; rak płaskona- błonkowy przedżołądka: 0/50 grupa kontrolna, 0/50 <i>vehicu- lum</i> , 8/50 i 29/50 w grupach narażanych na małą i dużą dawkę; dodatkowo w grupie otrzymującej 30 mg/kg stwierdzono 2 przypadki włókniakomięsaka (jeden w części gruczołowej żołądka), 4/50 raki <i>in situ</i> i 11/50 bro- dawczaków oraz przerost lub rogowacenie nabłonka wielo- warstwowego przedżołąd- ka; w grupie otrzymującej 7,5 mg/kg stwierdzono 4 raki <i>in situ</i> i 9 brodawczaków, przerost lub rogowacenie nabłonka wielowarstwowego przedżołądka	<i>Dunkelberg</i> 1982
Droga dermalna					
Mysz ICR/Ha Swiss	30 samic	10-procentowy roztwór epoksyetanu w acetonie około 100 mg/aplikację	3 razy/tydz. przez całe życie zwi- erząt	przeżywalność: około 493 dni; nie stwierdzono nowotworów	<i>van Duuren</i> i in. 1965
Droga podskórna					
Myszy NMRI	po 100 samic narażanych w grupie i po 200 w grupach kontrolnych	<i>vehiculum</i> 0,1 mg/mysz 0,3 mg/mysz 1 mg/mysz w trikaprylinie	1 raz/tydz. przez 95 tygodni	nowotwory, głównie włók- niakoraki w miejscu iniekcji, pierwsze nowotwory po 50 tygodniu narażenia; raki tkanki podskórnej 0/200 – grupa kontrolna, 4/200 – <i>vehiculum</i> , 5/100 – grupa 0,1 mg, 8/100 – grupa 0,3 mg, 11/100 – grupa 1 mg; wzrost częstości istotny staty- stycznie	<i>Dunkelberg</i> 1981

Nie stwierdzono nowotworów u zwierząt narażanych na epoksyetan podawany w paszy lub drogą dermalną. Ujawniono natomiast raki płaskonabłonkowe przedżołądka i włókniakomięsaki u szczurów, którym związek ten podawano zglębniakiem do żołądka. Epoksyetan indukował także nowotwory, głównie włókniakomięsaki, w następstwie podskórnych iniekcji myszom.

Przeżywalność zwierząt oraz częstość i rodzaj nowotworów u myszy B6C3F1 narażanych na epoksyetan 6 h dziennie, 5 dni w tygodniu przez 102 tygodnie przedstawiono w tabeli 5. Narażenie na ten związek powodowało nowotwory układu oddechowego i chłoniaki.

Tabela 5.

Przeżywalność, rodzaj i częstość nowotworów u samic i samców myszy narażanych inhalacyjnie na epoksyetan (NTP 1987)

Stężenie, mg/m ³	Przeżywalność		Nowotwory płuca (łącznie)		Rak płuca lub oskrzeli		Gruźlica płuca lub oskrzeli		Chłoniak złośliwy	
	samice	samce	samice	samce	samice	samce	samice	samce	samice	samce
0	28/50	25/50	2/49	11/50	0/49	6/50	2/49	5/50	7/49	1/50
92	24/50	31/50	5/48	19/50	1/48	10/50	4/48	11/50	3/48	1/50
183	31/50	34/50	24/49	26/50	7/49	16/50	17/49	11/50	19/49	1/50

Wzrost częstości nowotworów płuc (gruźlic) stwierdzono w innym badaniu (*Adkins i in.* 1986), w którym myszy narażano na epoksyetan o stężeniach 128 lub 366 mg/m³ 6 h dziennie 5 dni w tygodniu przez 6 miesięcy.

W tabeli 6. przedstawiono wyniki badań rakotwórczości epoksyetanu u szczurów narażanych inhalacyjnie przez 2 lata. W każdej z grup narażano po 120 zwierząt, a grupy kontrolne liczyły po 240 zwierząt każdej płci. Szczury sekcjonowano po 6, 12, 18 i 24 miesiącach narażenia. Z powodu infekcji wirusowej po 15 miesiącach obserwowano wzrost padnięć zwierząt, zwłaszcza w grupach samic narażanych na epoksyetan. Częstość nowotworów u zwierząt sekcjonowanych w okresie do 18. miesiąca narażenia nie była istotnie większa niż w grupie kontrolnej. W tabeli 6. przedstawiono wyniki badań zwierząt sekcjonowanych po 24 miesiącach narażenia. Częstość glejaków u samców zwiększała się wraz ze wzrostem narażenia na epoksyetan. Ujawniono, że tendencja zwiększania się padnięć zwierząt z powodu białaczki u samic i samców, międzybłoniaka u samców była istotnie statystyczna (*Snellings i in.* 1984b).

Tabela 6.

Częstość i rodzaj nowotworów u samic i samców szczura Fischer 344 narażanych inhalacyjnie na epoksyetan (*Snellings i in.* 1984b)

Stężenie, mg/m ³	Glejak mózgu		Białaczka mononuklearna		Międzybłoniak otrzewnej	
	samice	samce	samice	samce	samice	samce
0	–	1/97	11/116	13/97	–	2/97
18	–	0/51	11/54	9/51	–	2/51
59	–	1/39	14/48	12/39	–	4/39
180	2/26	3/30	15/26	9/30	–	4/30

Lynch i in. (1984) oceniali działanie rakotwórcze epoksyetanu dla samców szczura Fischer 344 narażanych inhalacyjnie na związek o stężeniach 92 lub 180 mg/m³ 7 h dziennie, 5 dni w tygodniu przez 2 lata. Częstość i rodzaj nowotworów przedstawiono w tabeli 7.

Tabela 7.

Częstość i rodzaj nowotworów u samców szczura Fischer 344 narażanych inhalacyjnie na epoksyetan (Lynch i in. 1984)

Stężenie, mg/m ³	Glejak mózgu	Białaczka mononuklearna	Międzybłoniak otrzewnej
0	0/76	24/77	3/78
92	2/77	38/79	9/79
180	5/79	30/76	21/79

Wyniki badań rakotwórczości wskazują, że epoksyetan jest czynnikiem indukującym nowotwory u szczurów (glejaki mózgu, białaczki lub międzybłoniaki otrzewnej) i myszy (nowotwory układu oddechowego i chłoniaki złośliwe) narażanych inhalacyjnie na ten związek.

Międzynarodowa Agencja Badań nad Rakiem (IARC) przeklasyfikowała epoksyetan z grupy 2A (1987 r.) do grupy 1. czynników, czyli o udowodnionym działaniu rakotwórczym na ludzi. Chociaż wyniki badań epidemiologicznych nie potwierdzają jednoznacznie tej zależności, to jednak biorąc pod uwagę mechanizm działania związku (alkilacja DNA) oraz inne dane, zaliczono epoksyetan do grupy 1. (IARC 2008).

W Unii Europejskiej epoksyetan został zaliczony do substancji o działaniu rakotwórczym kategorii 2. i substancji o działaniu mutagennym kategorii 2., co oznacza, że istnieją wystarczające dowody jego działania kancerogennego i mutagennego dla zwierząt (dyrektywa Rady 67/548/EWG z dnia 27 czerwca 1967 r.).

W Polsce epoksyetan został zaliczony do substancji o działaniu rakotwórczym kategorii 2. i substancji o działaniu mutagennym kategorii 2., co oznacza, że istnieją wystarczające dowody jego działania kancerogennego i mutagennego dla zwierząt (DzU 1998 r. nr 21, poz. 94, z późn. zm.).

W ACGIH (2006) zaklasyfikowano epoksyetan do grupy A2, tj. czynników podejrzanych o działanie rakotwórcze u ludzi, na co wskazują: wyniki badań przewlekłych na zwierzętach (myszach i szczurach), właściwości alkilujące epoksyetanu oraz jego mutagenne i genotoksyczne działanie wykazane na podstawie wyników badań na ludziach.

W Niemczech epoksyetan jest także zaliczany do grupy 2. czynników rakotwórczych i nie ma z tego powodu wyznaczonej wartości MAK, tj. najwyższego dopuszczalnego stężenia w powietrzu środowiska pracy (MAK 2006).

Działanie embriotoksyczne, teratogenne oraz wpływ na rozrodczość

Rowland i in. (1996) przeprowadzili badanie ankietowe wśród 7000 asystentek stomatologicznych w wieku 18 ÷ 39 lat. Odpowiedzi uzyskano od 4856 ankietowanych, z których 1320 (69%) w czasie ostatniej ciąży wykonywało pracę zawodową. Wybrano grupę 32 kobiet narażonych na epoksyetan, do której dobrano odpowiednią grupę referencyjną kobiet nienarażonych. Względne ryzyko poronienia samoistnego u narażonych na epoksyetan wynosiło 2,5 (95% CI 1 ÷ 6,3), przedwczesnego porodu 2,7 (95% CI 0,8 ÷ 8,8) i opóźnionego porodu 2,1 (95% CI 0,7 ÷ 5,9). Wyniki badań wykazały, że epoksyetan jest czynnikiem zaburzającym rozród u ludzi.

Wzrost częstości poronień samoistnych ujawniono także u kobiet zatrudnionych w działach sterylizacji w szpitalach fińskich. Wykonano retrospektywne badanie, którym objęto 1443 kobiet, z uwzględnieniem ewentualnego wpływu czynników zakłócających. Porównano częstość poronień w grupie kobiet narażonych na epoksyetan z częstością ich występowania w grupie referencyjnej,

tj. kobiet nienarażonych, ale pracujących w szpitalach. Odsetek ciąż zakończonych poronieniem w grupie narażonych na epoksyetan wynosił 16,1%, a w grupie referencyjnej zatrudnionych w szpitalu – 7,8%, natomiast w grupie kontrolnej spoza szpitala – 10,5%. Autorzy pracy sugerują, że istnieje związek przyczynowy między narażeniem na epoksyetan a wzrostem częstości poronień samoistnych (Hemminki i in. 1982).

Ta sama grupa badaczy (Hemminki i in. 1983) oceniała (na podstawie analizy badań ankietowych) wyniki ciąży u kobiet pracujących w sterylizatorniach szpitalnych w latach 1973-1979 i porównała wyniki z uzyskanymi z obserwacji grupy kontrolnej. Uwzględniając wiek badanych, ujawniono, że samoistne poronienia w grupie kobiet narażonych występowały u 22,6% kobiet, a w grupie kontrolnej u 9,2% kobiet.

Ocenę wpływu epoksyetanu na rozród i rozwój potomstwa przeprowadzono także w badaniach na zwierzętach. Myszom podawano dożylnie epoksyetan w 5-procentowej dekstrozie w następujących okresach: między 4. a 6. dniem ciąży (okres I), 6. – 8. (okres II), 8. – 10. (okres III) oraz 10. – 12. (okres IV). Dawki dzienne epoksyetanu wynosiły 75 lub 150 mg/kg. Stwierdzono wady twarzoczaszki i fuzję kręgów odpowiednio u 19,3 i 9,5% potomstwa samic narażanych w 6. i 8. oraz 10. i 12. dniu ciąży. Większa była też liczba padnięć samic ciężarnych, którym związek podawano w dawce 150 mg/kg (LaBorde, Kimmel 1980).

Inhalacyjne narażenie królików na epoksyetan o stężeniu 275 mg/m³ 7 h dziennie od 7. do 19. lub od 1. do 19. dnia ciąży nie indukowało wad wrodzonych u potomstwa, nie wywierało działania embriotoksycznego ani toksycznego dla matek (IARC 1985).

Samce i samice szczura Fischer 344 narażano na epoksyetan o stężeniach: 18; 60 lub 180 mg/m³ 6 h dziennie przez 5 dni w tygodniu w ciągu 12 tygodni przed kojarzeniem, w okresie kojarzenia i kontynuowano narażenie samic 7 dni w tygodniu do 19. dnia ciąży. Liczba implantacji, liczba żywo urodzonych noworodków, liczba strat postimplantacyjnych były mniejsze niż w grupie kontrolnej, a czas trwania ciąży był wydłużony w grupie zwierząt narażanych na epoksyetan o największym stężeniu. W dwóch grupach narażanych na związek o mniejszym stężeniu nie stwierdzono zaburzeń rozrodu i rozwoju potomstwa (Snellings i in. 1982).

Samice szczura Sprague-Dawley narażano inhalacyjnie na epoksyetan o stężeniu 275 mg/m³ 7 h dziennie przez 5 dni w tygodniu od 7. do 16. dnia ciąży lub od 1. do 16. dnia ciąży, lub 3 tygodnie przed kojarzeniem, w czasie kojarzenia i do 16. dnia ciąży. We wszystkich trzech grupach częstość resorpcji była większa niż w grupie kontrolnej (13,6 vs 5,4%) oraz mniejsza masa ciała płodów. Większą niż w grupie kontrolnej częstość płodów z wadą moczowodu stwierdzono w grupie narażanej od 7. do 16. dnia ciąży (42 vs 22%), (IARC 1985).

Epoksyetan jest czynnikiem indukującym wzrost częstości poronień samoistnych u kobiet narażonych zawodowo na ten związek. Związek powoduje ponadto zaburzenia rozrodu i rozwoju zwierząt laboratoryjnych.

TOKSYKOKINETYKA

Wchłanianie, rozmieszczenie, metabolizm oraz wydalanie

Epoksyetan dobrze wchłania się w drogach oddechowych i w układzie pokarmowym (Toxicological... 1990).

Szczury narażano inhalacyjnie na znakowany węglem ¹⁴C epoksyetan o stężeniach: 18; 180 lub 1800 µg/l przez 6 h. Wchłonięte dawki substancji wynosiły: 2,7; 20 i 107 mg/kg (Tyler, McKeley 1983). Wyniki tego badania wykorzystano do wyliczenia odsetka wchłoniętego i zmetabolizowa-

nego związku przez szczura. Uzyskane wyniki obliczeń wskazują, że retencja epoksyetanu w płucach uległa zmniejszeniu ze wzrostem stężeń w powietrzu (*Beliles, Parker 1987*).

Stosując technikę radiograficzną, ujawniono, że po 2 min od iniekcji dożylniej epoksyetanu myszom stężenie w wątrobie, nerkach i trzustce było 3- ÷ 4-krotnie większe niż we krwi. Natomiast największe stężenie tego znacznika ujawniono w: wątrobie, nerkach i płucach. W ciągu 4 h po inhalacji radioaktywność wątroby i nerek zmniejszyła się w postępie wykładniczym i zbliżała się do poziomu w płucach, jądrach, śledzionie, mózgu, co wskazuje na szybki metabolizm i wydalanie substancji z ustroju (*Appelgren i in. 1978*).

W badaniu, w którym myszy narażano na znakowany trytem epoksyetan przez 60 ÷ 75 min, największą aktywność ^3H stwierdzono w: płucach, wątrobie i nerkach, mniejszą zaś w śledzionie, mózgu i gonadach. W ciągu 48 h z moczem wydalono około 78% aktywności ^3H wchłoniętego do ustroju myszy (*Ehrenberg i in. 1974*).

Koga i in. (1987) zidentyfikowali glikol etylenowy, kwas 2-hydroksymerkapturowy jako metabolity w moczu szczurów. *Martis i in. (1982)* zidentyfikowali glikol etylenowy w surowicy i w moczu psów po 1 h od dożylniej iniekcji epoksyetanu. Jest to główny metabolit epoksyetanu. W ciągu 24 h od 7 do 24% podanej dawki epoksyetanu wydalono z moczem jako glikol etylenowy.

Stwierdzono wyraźne różnice w metabolizmie epoksyetanu u myszy, szczurów i królików (*Tardiff i in. 1987*). Myszy wydają więcej *N*-acetylo-*S*-(2-hydroksyetylo)-*L*-cysteiny, *S*-(2-hydroksyetylo)-*L*-cysteiny, *S*-karboksymetylo-*L*-cysteiny i glikolu etylenowego. Szczury wydają tylko *N*-acetylo-*S*-(2-hydroksyetylo)-*L*-cysteinę i glikol etylenowy, a króliki tylko glikol etylenowy.

Addukt DNA – 7-hydroksyetyloguaninę stwierdzono w nerkach myszy narażanych na znakowany trytem epoksyetan. Addukt ten wykrywano także w moczu narażanych zwierząt. Jego ilość wydalona z moczem w ciągu 48 h wynosiła 0,007% całej wydalonej z moczem aktywności. Pochodną *N*-7-alkiloguaninę wykryto w DNA wątroby i gonad samców szczurów, którym epoksyetan podano do jamy otrzewnej (*Osterman-Golkar i in. 1983*).

Epoksyetan związany kowalencyjnie z takimi aminokwasami w hemoglobinie, jak *N*-1-histydyna, *N*-3-histydyna, *N*-walina i *S*-cysteina stwierdzono u myszy, które były narażane na ten związek inhalacyjnie (*Segeberäck 1983*).

U pracowników narażonych na epoksyetan stwierdzono także jego kowalencyjne wiązanie z *N*-3-histydyną hemoglobiny (*Calleman i in. 1978*). Poziom adduktów hemoglobiny u pracowników narażonych na epoksyetan nie różnił się istotnie od jego poziomu u osób z grupy kontrolnej (IARC 1985).

Ehrenberg i in. (1974) stwierdzili, że średnio 74% wchłoniętej w płucach dawki znakowanego epoksyetanu wydalono z moczem myszy w ciągu 24 h, a tylko 4% zostało wydalone w ciągu następnej doby. Można więc stwierdzić, że epoksyetan jest w istotnej części wydany z ustroju w ciągu 24 h.

Tyler i McKelvey (1982) stwierdzili, że u szczurów narażanych inhalacyjnie na epoksyetan znakowany węglem ^{14}C główną drogą wydalania metabolitów z ustroju są nerki. Około 59% aktywności ^{14}C wykryto w moczu, około 12% w powietrzu wydychanym jako CO_2 , około 4,5% w kale i około 1% w niezmienionej postaci w powietrzu wydychanym.

Wydalanie epoksyetanu zbadano także u psów, którym związek podawano dożylnie w dawce 20 ml/kg/min. Glikol etylenowy był jedynym zidentyfikowanym metabolitem w moczu zwierząt (*Martis i in. 1982*).

MECHANIZM DZIAŁANIA TOKSYCZNEGO

Działanie kancerogenne epoksyetanu na zwierzęta wiąże się z genotoksycznością tego związku. Mechanizm działania toksycznego polega na uszkodzeniu DNA z powodu silnych właściwości alkilujących epoksyetanu, tworzeniu adduktów z makrocząsteczkami oraz powodowaniu mutacji aberracji chromosomowych.

DZIAŁANIE ŁĄCZNE

W dostępnym piśmiennictwie i bazach danych nie znaleziono informacji o łącznym działaniu epoksyetanu z innymi substancjami.

ZALEŻNOŚĆ SKUTKU TOKSYCZNEGO OD WIELKOŚCI NARAŻENIA

Dostępne wyniki badań nie pozwalają na wykazanie zależności skutku toksycznego od wielkości narażenia na epoksyetan.

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

Istniejące wartości NDS

Wartości normatywów higienicznych epoksyetanu w różnych państwach przedstawiono w tabeli 8.

Tabela 8.

Wartości normatywów higienicznych epoksyetanu w różnych państwach

Państwo/ instytucja/ organizacja	Rok publikacji	Wartość NDS, mg/m ³	Wartość NDSCh, mg/m ³	Uwagi
Austria	2006	–	–	skóra kancerogen, grupa A2
Belgia	2002	1,8	–	kancerogen
Dania	2002	1,8	–	kancerogen
Finlandia	2005	1,8	–	kancerogen
Holandia	2003	0,84	–	
Niemcy	2008	–	–	grupa 2. kancerogen grupa 2. mutacje w komórkach płciowych skóra, kancerogen
Francja	2006	1,8	9	kancerogen
Norwegia	1999	1,8	–	
Irlandia	2002	10	–	kancerogen, mutagen
Polska	1999	1,0	3,0	rakotw. kat. 2. muta. kat. 2, A, Ft, I

cd. tab. 8.

Państwo/ instytucja/ organizacja	Rok publikacji	Wartość NDS, mg/m ³	Wartość NDSCh, mg/m ³	Uwagi
Szwajcaria	2009	2,0	–	kancerogen, mutagen
Szwecja	2005	2,0	9,0	skóra, kancerogen
Wielka Brytania	2005	9,2	–	kancerogen
Unia Europejska	–	–	–	SCOEL – grupa B rakotwórczości (genotoksyczne karcenogeny, dla których nie można ustalić wartości dopuszczalnej); skin SCOEL/SUM/160/2009
USA:				
– ACGIH	2001	1,8	–	kancerogen grupa A2
– NIOSH	1992	0,18	9,2	
– OSHA	1992	1,8	–	kancerogen

W większości państw normatyw higieniczny NDS epoksyetanu wynosi 1,8 mg/m³, ale zostały też przyjęte wartości mniejsze, np. w NIOSH przyjęto stężenie 0,18 mg/m³. W wielu państwach normatyw ten jest oznaczony dopiskiem Skin, co oznacza, że dany związek wchłania się przez skórę i jest kancerogenem. W Niemczech epoksyetan zaliczono do 2. grupy rakotwórczości i nie ustalono wartości MAK dla tego związku. W Polsce obowiązuje wartość NDS równa 1 mg/m³ oraz wartość NDSCh równa 3 mg/m³.

SCOEL (SUM/160/2009) zaliczył epoksyetan do grupy B rakotwórczości, a więc związków genotoksycznych, dla których nie można ustalić wartości dopuszczalnej na podstawie istniejących danych. Ocenę ryzyka wystąpienia hemato/limfopoetycznych nowotworów w związku z zawodowym narażeniem na związek oszacowano na podstawie badań *Kirman* i in. (2004). Po narażeniu na epoksyetan o stężeniu 0,183 mg/m³ (0,1 ppm) przez cały okres aktywności zawodowej ryzyko wystąpienia nowotworu wynosi 1,15 · 10⁻⁶. Oceniono również warunki, przy których ryzyko wystąpienia choroby nowotworowej z powodu narażenia na epoksyetan jest praktycznie znikome: stężenie na stanowisku pracy w ciągu 8 h narażenia nie powinno przekraczać 0,183 mg/m³ (0,1 ppm), a wartość BLV (dopuszczalne stężenia w materiale biologicznym) odpowiadająca temu stężeniu (addukty epoksyetanu z hemoglobina krwi) wartości 0,64 nmol *N*-(2-hydroksyetylo)-waliny/g globiny.

Podstawy proponowanej wartości NDS

Do wyliczenia wartości NDS epoksyetanu wykorzystano wyniki badań *Snellingsa* i in. (1984b), w których szczury narażano inhalacyjnie przez 29 tygodni na związek w zakresie stężeń 18 ÷ 183 mg/m³. Za wartość NOAEL epoksyetanu przyjęto stężenie 18 mg/m³.

Wartość NDS epoksyetanu obliczono na podstawie wzoru:

$$NDS = \frac{NOEL}{A \cdot B \cdot C \cdot D \cdot E},$$

w którym przyjęto następujące współczynniki niepewności:

A = 2 – różnice we wrażliwości osobniczej u ludzi,

B = 2 – różnice międzygatunkowe,

- $C = 2$ – przejście z badań podprzewlekłych do przewlekłych,
 $D = 1$ – stosowanie wartości LOAEL zamiast wartości NOAEL,
 $E = 2$ – współczynnik modyfikujący wynikający ze skutków odległych (działanie rakotwórcze i fetotoksyczne).

Podstawiając do wzoru wartości współczynników niepewności, obliczamy wartość NDS epoksyetanu:

$$NDS = \frac{18 \text{ mg/m}^3}{2 \cdot 2 \cdot 2 \cdot 1 \cdot 2} = \frac{18}{16} = 1,1 \text{ mg/m}^3.$$

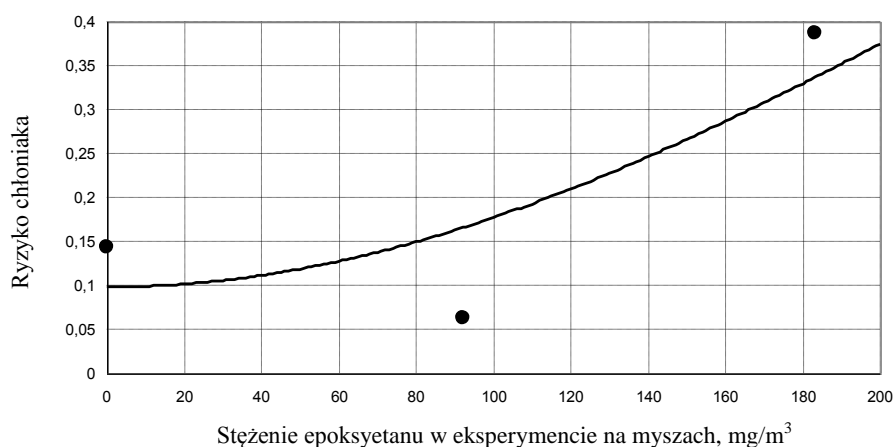
Autorzy dokumentacji proponują pozostawienie wartości normatywu higienicznego (NDS) epoksyetanu na dotychczasowym poziomie, tj. 1 mg/m^3 . Ponieważ epoksyetan należy do grupy substancji podejrzanych o działanie rakotwórcze na ludzi, proponuje się wyliczenie dodatkowego ryzyka chłoniaka w następstwie narażenia na ten związek o stężeniach występujących w powietrzu środowiska pracy.

W dostępnym piśmiennictwie i komputerowych bazach danych nie znaleziono informacji umożliwiających oszacowanie zależności między narażeniem ludzi na epoksyetan a ryzykiem nowotworów (o określonym umiejscowieniu). Podstawą analizy ryzyka będą zatem wyniki eksperymentu na samicach myszy przeprowadzonego przez NTP (1987). Zwierzęta były narażane na epoksyetan inhalacyjny 6 h na dobę, 5 dni w tygodniu przez 102 tygodnie. Za skutek narażenia przyjęto chłoniaki (występujące także u ludzi). Wyjściowe dane, które stały się podstawą do analizy ryzyka, zamieszczono w tabeli 9. i przedstawiono na rysunku 2.

Tabela 9.

Wyniki eksperymentów NTP (1987) stanowiących podstawę analizy ryzyka

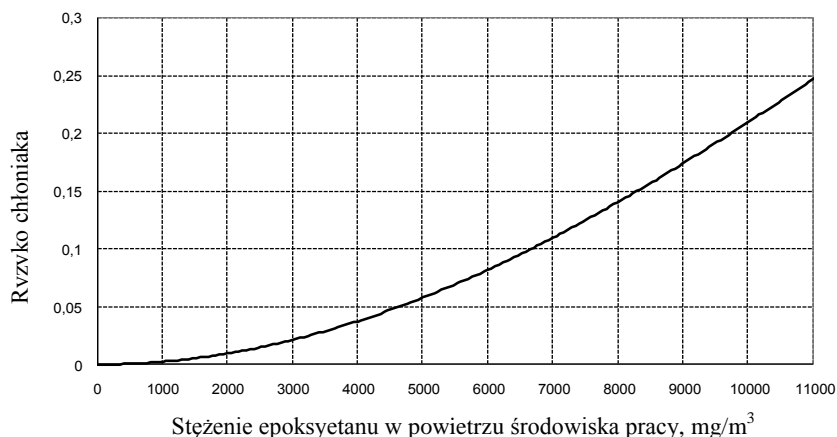
Stężenie epoksyetanu w eksperymencie, mg/m^3	Średnia dzienna dawka dla okresu całego życia, mg/kg m.c.	Liczba zwierząt z chłoniakiem/liczba zwierząt w eksperymencie
0	0	7/49
91,5	21,8	3/48
183	43,6	19/49
$q_0 = 0,10327$ $q_1 = 0$ $q_2 = 0,00016155$		$\chi^2 =$ $df = 1$ $p = 0,021$



Rys. 2. Przebieg krzywych dawka-odpowiedź w modelu dwustopniowym konstruowanym na podstawie danych zamieszczonych w tabeli 9.

Przeliczając stężenie występujące realnie albo potencjalnie w środowisku pracy na średnią dawkę dla okresu całego życia samic myszy, uwzględniono: zużycie powietrza przez człowieka w ciągu zmiany roboczej – 10 m³, średnią masę ciała człowieka – 70 kg, średnią masę myszy w eksperymencie – 0,03 kg, liczbę dni pracy w roku – 240 i maksymalną liczbę lat pracy w narażeniu – 40.

Krzywą dawka-odpowiedź opisującą zależność między stężeniem epoksyetanu w powietrzu środowiska pracy i dodatkowym ryzykiem chłoniaka, w zakresie stężeń odpowiadających stężeniom zastosowanym w eksperymencie, pokazano na rysunku 3.



Rys. 3. Krzywa dawka-odpowiedź opisująca zależność między stężeniem epoksyetanu w powietrzu środowiska pracy i ryzykiem chłoniaka u narażonych ludzi, w zakresie stężeń odpowiadających stężeniom zastosowanym w eksperymencie

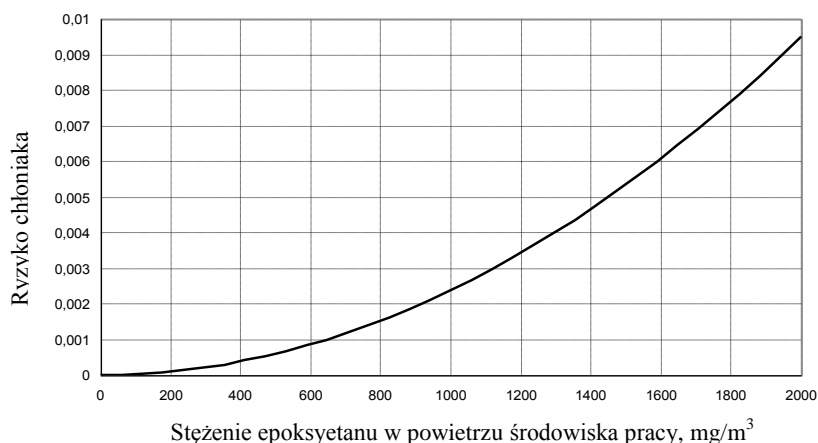
Dodatkowe ryzyko chłoniaka w następstwie narażenia zawodowego na epoksyetan w zakresie stężeń 0,5 ÷ 5 mg/m³ przedstawiono w tabeli 10:

Tabela 10.

Dodatkowe ryzyko chłoniaka w następstwie narażenia na epoksyetan w zakresie stężeń 0,5 ÷ 5 mg/m³

Stężenie epoksyetanu, mg/m ³	Dodatkowe ryzyko chłoniaka
0,5	$6,85 \cdot 10^{-8}$
1	$7,03 \cdot 10^{-8}$
2	$7,75 \cdot 10^{-8}$
5	$1,28 \cdot 10^{-7}$

Zależność między stężeniem epoksyetanu w powietrzu środowiska pracy i ryzykiem chłoniaka u narażonych ludzi w zakresie akceptowalnego poziomu ryzyka przedstawiono na rysunku 4.



Rys. 4. Krzywa dawka-odpowiedź opisująca zależność między stężeniem epoksyetanu w powietrzu środowiska pracy i ryzykiem chłoniaka u narażonych ludzi w zakresie akceptowalnego poziomu ryzyka

Proponuje się pozostawienie obowiązującej wartości NDS epoksyetanu na poziomie 1 mg/m³. Normatyw powinien być oznaczony literami: Rakotw. – Kat. 2.; Muta. – Kat. 2.; I – substancja o działaniu drażniącym i Ft – substancja działająca toksycznie na płód.

Ponieważ działanie drażniące epoksyetanu na ludzi stwierdzano w następstwie narażenia na związek o stężeniu 6 mg/m³ i większym, nie ma podstaw do ustalania wartości najwyższego dopuszczalnego stężenia chwilowego (NDSCh) związku.

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

dr n. med. EWA WĄGROWSKA-KOSKI
Instytut Medycyny Pracy
im. prof. dr. med. Jerzego Nofera
91-348 Łódź
ul. św. Teresy od Dzieciątka Jezus 8

Zakres badania wstępnego

Ogólne badanie lekarskie ze zwróceniem uwagi na układ nerwowy, układ oddechowy i skórę oraz badanie okulistyczne.

Badania pomocnicze: morfologia krwi.

Zakres badania okresowego

Ogólne badanie lekarskie ze zwróceniem uwagi na układ nerwowy, układ oddechowy i skórę oraz badanie okulistyczne, a w zależności od wskazań badanie neurologiczne i dermatologiczne.

Badania pomocnicze: morfologia krwi, a w zależności od wskazań badanie przewodnictwa nerwów obwodowych i testy alergiczne.

Częstotliwość badań okresowych: co roku lub co 2 lata.

U w a g a

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

Zakres ostatniego badania okresowego przed zakończeniem aktywności zawodowej

Ogólne badanie lekarskie ze zwróceniem uwagi na układ nerwowy, układ oddechowy i skórę oraz badanie okulistyczne, a w zależności od wskazań badanie neurologiczne i dermatologiczne.

Badania pomocnicze: morfologia krwi, a w zależności od wskazań badanie przewodnictwa nerwów obwodowych i testy alergiczne.

Narządy (układy) krytyczne

Układ nerwowy, skóra, soczewki oczu (dla działania rakotwórczego – żołądek, układ krwiotwórczy białokrwinkowy).

Przeciwwskazania lekarskie do zatrudnienia

Choroby obwodowego układu nerwowego (polineuropatie), zaburzenia przejrzystości soczewek, nawrotowe stany zapalne skóry o charakterze atopowego zapalenia i wyprysku kontaktowego.

U w a g i

Wymienione przeciwwskazania dotyczą kandydatów do pracy .

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

W narażeniu na epoksyetan nie należy zatrudniać pracowników młodocianych i kobiet w ciąży, ponieważ związek jest sklasyfikowany jako substancja rakotwórcza kategorii 2. (związki rozpatrywane jako rakotwórcze dla człowieka. Ekspozycja na epoksyetan może być przyczyną wzrostu ryzyka zachorowania na raka żołądka i białaczki. Ponadto związek wykazuje działanie fetotoksyczne).

PIŚMIENNICTWO

ACGIH (2006) Documentation of threshold limit values ethylene oxide. Cincinnati.

Adkins B. i in. (1986) Oncogenic response of strain A/J mice to inhaled chemical. J. Toxicol. Environ. Health 17, 311–322.

Alomar A. i in. (1981) Ethylene oxide dermatitis. Contact Dermatitis 7, 205–207.

Appelgren L.E. i in. (1978) Testing of ethylene oxide for mutagenicity using the micronucleus test in mice and rats. Acta. Pharmacol. Toxicol. 43, 69–71.

Bär F., Griepentrog F. (1969) Long-term diet study in rats with feed fumigated with ethylene oxide (Ger.). Bundesgesundheitsblatt 11, 106–112.

Beliles R.P., Parker J.C. (1987) Risk assessment and ocdynamics of ethylene oxide as related to occupational exposure. Toxicol. Ind. Health 3, 371–382.

Bird M. (1952) Chemical production of mutations in *Drosophila* comparison of techniques. J. of Genet 50, 480–485.

Bisanti L. i in. (1993) Cancer mortality in ethylene oxide workers. Br. J. Ind. Med. 50, 317–324.

Calleman C.J. i in. (1978) Monitoring and risk assessment by means of akryl groups in hemoglobin in persons occupationally exposed to ethylene oxide. J. Environ. Pathol. Toxicol. 2, 427–442.

Centralny Rejestr Danych o Narażeniu na Substancje, Preparaty, Czynniki lub Procesy Technologiczne o Działaniu Rakotwórczym lub Mutagennym (2006) Łódź, IMP [dane niepublikowane].

Crystal H.A. i in. (1988) Cognitive impairment and sensory loss associated witch chronic low-level ethylene oxide exposure. Neurology 38, 567–569.

Deschamps D. i in. (1990) Toxicity of ethylene oxide on the lens and on leucocytes. An epidemiological study in hospital sterilization installations. Br. J. Ind. Med. 47, 308–313.

Dunkelberg H. (1981) Carcinogenic activity of ethylene oxide and its reaction products 2-chloroethanol, 2-bromoethanol, ethylene glycol and diethylene glycol. I. Carcinogenicity of ethylene oxide in comparison with 1,2-propylene oxide after subcutaneous administration in mice. Zbl. Bakt. Hyg. I Abt. Orig. B., 174, 383–404.

Dunkelberg H. (1982) Carcinogenicity of ethylene oxide and 1,2-propylene oxide upon intragastric administration to rats. J. Cancer. 46, 924–933.

Dyrektywa Rady 67/548/EWG z dnia 27 czerwca 1967 o ujednoczeniu ustaw, rozporządzeń i innych przepisów prawnych i administracyjnych dotyczących klasyfikacji, pakowania i oznakowania niebezpiecznych substancji chemicznych wraz z późniejszymi zmianami do 29 ATP włącznie (Dyrektywa Komisji 2004/73/WE z dnia 29 kwietnia 2004r.), (DzUrz WEL 196 z dnia 16.08.1967, z późn. zm.).

Ehrenberg L.A. i in. (1974) Evaluation of genetic risks of alkylating agents. Tissue doses in the mouse from air contaminated with ethylene oxide. Mutat. Res. 24, 83–104.

Embree J.W. i in. (1977) The mutagenic potential of ethylene oxide using the dominant-lethal assay in rats. Toxicol. Appl. Pharmacol. 40, 261–267.

EPA, Environmental Protection Agency (1985) Health assessment document for ethylene oxide. U.S. EPA/600/8-84/0267FI.

Estrin W.J. i in. (1987) Evidence of neurologic dysfunction related to long-term ethylene oxide exposure. Arch. Neurol. 44, 1283–1286.

Fahmy O.G., Fahmy M.J. (1956) Cytogenic analysis of the action of carcinogens and tumor inhibitors in *Drosophila melanogaster*. Part V. Differential Genetic Response to the Alkylating Mutagens and X-Radiation. J. Genet. 54, 146–164.

Finelli P.F. i in. (1983) Ethylene oxide-induced polyneuropathy. A clinical and electrophysiologic study. Arch. Neurol. 40, 419–421.

Garry V.F. i in. (1979) Ethylene oxide. Evidence of human chromosomal effects. Environ. Mutagenesis 1, 375–382.

Generoso W.M. i in. (1986) Ethylene oxide dose and dose-rate effects in the mouse dominant-lethal test. Environ. Mutagen. 8, 1–7.

Gross J.A. i in. (1979) Ethylene oxide neurotoxicity. Report of four cases and review of the literature. Neurology 29, 978–983.

Hagmar L. i in. (1991) An epidemiological study of cancer risk among workers exposed to ethylene oxide using hemoglobin adducts to validate environmental exposure assessments. Int. Arch. Occup. Environ. Health 63, 271–277.

Hemminki K. i in. (1982) Spontaneous abortion in hospital staff engaged in sterilizing instruments with chemical agents. Br. Med. J. 285, 1461–1463.

- Hemminki K.* i in. (1983) Spontaneous abortions in hospital sterilizing staff. *Br. Med. J.* 286, 1976–1977.
- Högstedt B.* i in. (1983) Chromosome aberration and micronuclei in bone marrow cells and peripheral blood lymphocytes in humans exposed to ethylene oxide. *Hereditas* 98, 105–113.
- Högstedt B.* i in. (1990) Chromosomal aberrations and micronuclei in lymphocytes in relation to alkylation of hemoglobin in workers exposed to ethylene oxide and propylene oxide. *Hereditas* 113, 133–138.
- Hollingsworth R.L.* i in. (1956) Toxicity of ethylene oxide determined on experimental animals. *AMA Arch. Ind. Health*, 13, 217–227.
- Hussain S., Eherenberg L.A.* (1975) Prophage inductive efficiency of alkylating agents and radiations. *Int. J. Radiat. Biol.* 27, 355–362.
- IARC (1985) Monographs on the evaluation of the carcinogenic risk of chemicals to humans. Lyon, WHO 36.
- IARC (1987) Monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans. Suppl. 7. Lyon, WHO 205–207.
- Jacobson K.H.* i in. (1956) The toxicity of inhaled ethylene oxide and propylene oxide vapors. *AMA Arch. Ind. Health* 13, 237–244.
- Jordy A.* i in. (1975) Virus inactivation by ethylene oxide containing gases. *Acta Vet. Scand.* 16, 379–387.
- Joyner R.E.* (1964) Chronic toxicity of ethylene oxide. *Arch. Environ. Health* 8, 700–710.
- Kelsey K.T.* i in. (1988) Persistently elevated sister chromatid exchanges in ethylene oxide-exposed primates. The role of a subpopulation of high frequency cells. *Cancer. Res.* 48, 5045–5050.
- Kiesselbach N.* i in. (1990) A multicentre mortality study of workers exposed to ethylene oxide. *Br. J. Ind. Med.* 47, 182–188.
- Kilbey B.J., Kolmark H.G.* (1968) A mutagenic after-effects associated with ethylene oxide in *neurospora crassa*. *Molec. Gen. Genet.* 101, 185–188.
- Kirman C.R., Sweeney L.M.* i in. (2004) Addressing nonlinearity in the exposure-response relationship for a genotoxic carcinogen: cancer potency estimates for ethylene oxide. *Risk Anal.* 24(5), 1165-83
- Kligerman A.D.* i in. (1983) Sister-chromatid exchange induction in peripheral blood lymphocytes of rats exposed to ethylene oxide by inhalation. *Mutat. Res.* 120, 37–44.
- Koga M.* i in. (1987) Analysis of urinary metabolites of rats exposed to ethylene oxide. *Sangyo Ika Daigaku Zasshi* 9, 167–170.
- Kuzuhara S.* i in. (1983) Ethylene oxide polyneuropathy. *Neurology* 33, 377–380.
- LaBorde J.B., Kimmel C.A.* (1980) The teratogenicity of ethylene oxide administered intravenously to mice. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 56, 16–22.
- Laurent C.* i in. (1984) Sister chromatid exchange frequency in workers exposed to high levels of ethylene oxide, in a hospital sterilization service. *Int. Arch. Occup. Environ. Health* 54, 33–43.
- Lerda D., Rizzi R.* (1992) Cytogenetic study of persons occupationally exposed to ethylene oxide. *Mutat. Res.* 281, 31–37.
- Sax's Dangerous properties of industrial materials. [Red.] *R. Lewis.* vol. 2, 11th ed. (2004) Wiley-Interscience J. Wiley & Sons Inc. Publication. Hoboken.
- Lynch D.W.* i in. (1984) Carcinogenic and toxicological effects of inhaled ethylene oxide and propylene oxide. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 76, 69–84.
- Majka J.* i in. (1996) Tlenek etylenu [W:] Wytyczne Szacowanie Ryzyka Zdrowotnego dla Czynników Rakotwórczych 3, 143–164.
- MAK (2006) List of MAK and BAT values DFG.
- Martis L.* i in. (1982) Disposition kinetics of ethylene oxide, ethylene glycol, and 2-chlorethanol in the dog. *J. Toxicol. Environ. Health* 10, 847–856.

NTP, National Toxicology Programme (1987) Toxicology and Carcinogenesis Studies of Ethylene Oxide in B6C3F1 Mice (Inhalation Studies) NTP Technical Report No 326, NIH Publication No 88-2582, NIEHS Research Triangle Park, NC.

Osterman-Golkar S. i in. (1983) Dosimetry of ethylene oxide in the rat by quantitation of alkylated histidine in hemoglobin. *Teratog. Carcinog. Mutagenesis* 3, 395–405.

Perera F. i in. (1992) DNA adducts and related biomarkers in populations exposed to environmental carcinogens. *Environ. Health Perspect.* 98, 133–137.

Rowland A.S. i in. (1996) Ethylene oxide exposure may increase the risk of spontaneous abortion, preterm birth, and postterm birth. *Epidemiology* 7, 363–368.

Rozporządzenie ministra pracy i polityki socjalnej w sprawie najwyższych dopuszczalnych stężeń i natężeń czynników szkodliwych dla zdrowia w środowisku pracy. DzU 2002 r. nr 217, poz. 1833.

Rozporządzenie ministra zdrowia z dnia 1 grudnia 2004 r. Załączniki. DzU 1998 nr 21, poz. 94, z późn. zm.

Rozporządzenie ministra zdrowia z dnia 28 września 2005 r. w sprawie wykazu substancji niebezpiecznych wraz z ich klasyfikacją i oznakowaniem. DzU 2005 r. nr 201, poz. 1674.

RTECS (2005) [komputerowa baza danych].

Schroeder J.M. i in. (1985) Ethylene oxide polyneuropathy. Clinical Follow-up study with morphometric and electron microscopic findings in a sural nerve biopsy. *J. Neurol.* 232, 83–90.

Segerbäck D. (1983) Alkylation of DNA and hemoglobin in the mouse following exposure to ethene and ethene oxide. *Hem. Biol. Interactions* 45, 139–151.

Sexton R.J., Henson E. (1950) Experimental ethylene oxide humans skin injuries. *Ind. Hyg. Occup. Med.* 32, 549–564.

Shore R.R. i in. (1993) Ethylene oxide: an assessment of the epidemiological evidence on carcinogenicity. *Br. J. Ind. Med.* 50, 971–997.

Shupack J.L. i in. (1981) Human skin reactions to ethylene oxide. *J. Lab. Clin. Med.* 98, 723–729.

Snellings W.M. i in. (1982) Effects on reproduction in Fischer 344 rats exposed to ethylene oxide by inhalation for one generation. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 63, 382–388.

Snellings W.M. i in. (1984a) A subchronic inhalation study of the toxicologic potential of ethylene oxide in B6C3F1 mice. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 76, 510–518.

Snellings W.M. i in. (1984b) A two-year inhalation study of the carcinogenic potential of ethylene oxide in Fischer-344 rats. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 75, 105–117.

Stayner L. i in. (1993) Exposure-response analysis of cancer mortality in a cohort of workers exposed to ethylene oxide. *Am.J. Epidemiol.* 138, 787–798.

Steenland K. i in. (1991) Mortality among workers exposed to ethylene oxide. *N.Engl. J. Med.* 324, 1402–1407.

Tardiff R. i in. (1987) Species differences in the urinary disposition of some metabolites of ethylene oxide. *Fund. Appl. Toxicol.* 9, 448–453.

Tates A.D. i in. (1991) Biological and chemical monitoring of occupational exposure to ethylene oxide. *Mutat. Res.* 250, 483–497.

Teta M.J. i in. (1993) Mortality study of ethylene oxide workers in chemical manufacturing: a 10 year update. *Br. J. Ind. Med.* 50, 704–709.

Tomkins D.J. i in. (1993) A study of sister chromatid exchange and somatic cell mutation in hospital workers exposed to ethylene oxide. *Environ. Health, Perspect.* 101, 159–164.

Toxicology profile for ethylene oxide (1990) U.S. Department of Health and Human Service, Public Health Service. Agency for Toxic Substances and Disease Registry.

Tyler T.R., McKelvey J.A. (1983) Dose dependent disposition of ¹⁴C-labeled ethylene oxide in rats. Intra-mural Report 45-190. Carnegie-Mellon Institute of Research, Bushy Run Research Center, Export, PA.

van Duuren B. i in. (1965) Carcinogenicity of epoxides, lactones, and peroxy compounds. Part II. *J. Natl. Cancer. Inst.* 35, 707–717.

van Sittert N.J. i in. (1993) Monitoring occupational exposure to ethylene oxide by the determination of hemoglobin adducts. *Environ. Health Perspect.* 99, 217–220.

Wesołowski W., Sitarek K. (1999) Occupational exposure to ethylene oxide of hospital staff. *Int. J. Occup. Med. Environ. Health* 12, 59–65.

Wong O., Trent L.S. (1993) An epidemiological study of workers potentially exposed to ethylene oxide. *Br. J. Ind. Med.* 50, 308–316.

KRYSTYNA SITAREK, WIESŁAW SZYMCZAK

Epoxyethane

A b s t r a c t

Epoxyethane (ethylene oxide) is a colourless flammable gas at room temperature with a sweet odour. It has been classified as a category 2 carcinogen and mutagen. Epoxyethane is irritating on the skin and mucous membranes. In the past it was used in hospital sterilization, and also in fumigation of food, clothes, cosmetics and furniture.

The main symptoms of acute inhalation toxicity in human are headaches, nausea and generally persistent periodic vomiting. Dyspnoea, irritation of the eyes and upper respiratory mucosa, heart damage, excitation, stupor, vertigo and loss of consciousness have also been observed. Epoxyethane in contact with the skin causes itching, erythema and oedema, blisters and frostbite. Chronic inhalation of human leads to multiple neuropathy, sensory disturbance as well as the damage of vision (corneal clouding).

Acute toxicity to animals – LD₅₀ per os for rats was determined as 330 mg/kg. The 4-hour LC₅₀ for the rat was determined as above 2500 mg/m³.

In animal exposure to epoxyethane in lethal concentrations, the symptoms were lacrimation, nasal discharge, disorders of locomotive coordination, depression of the central nervous system and paralysis (particularly of the hind-quarters).

Ethylene oxide is a weak alkylating agent that is directly mutagenic and carcinogenic. It is also genotoxic and clastogenic. Epoxyethane adducts with haemoglobin, what should be used for biomonitoring of exposed persons.

The carcinogenicity of epoxyethane is clearly evident from animal experiments. In rats it has induced brain tumours, mononuclear cell leukaemias and peritoneal mesotheliomas; in mice lung adenomas and carcinomas. In humans it has induced stomach cancer and leukemia, but this has not been sufficient to classify epoxyethane as a confirmed human carcinogen. For women exposed occupationally to ethylene oxide an increased incidence of spontaneous abortion has been established. In animals it has disordered the reproduction in dose toxic to dams.

Epoxyethane is readily taken by lung and the digestive tract and the main route of its elimination from the organism is the urinary tract. Ethylene glycol is the major metabolite of epoxyethane in mammals.

In most countries the occupational exposure limit for epoxyethane is 1.8 mg/m³. In Poland MAC(TWA) = 1 mg/m³ and MAC(STEL) = 3 mg/m³.

The Expert Group proposed not to change the MAC(TWA) for epoxyethane (1 mg/m³) and not to establish MAC(STEL), because the irritation in humans occupationally exposed to this substance was observed after exposure above 6 mg/m³.