

Mojca Lunder¹, Lovro Žiberna²

Toksikokinetika in toksikodinamika zastрупitev z organskimi topili

Toxicokinetics and Toxicodynamics of Organic Solvents

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: ogljikovodiki – toksičnost, topila

Organska topila so raznolika skupina spojin, ki jih uvrščamo med ogljikovodike. Njihove skupne lastnosti so lahpnost in lipofilnost, ki jim omogočajo absorpcijo preko dihal, prebavil in kože. Čeprav se organska topila veliko uporablja v različnih proizvodno-tehnoloških procesih v industriji, smo nizkim koncentracijam izpostavljeni vsakodnevno tudi pri običajnih dnevnih aktivnostih. Njihova toksičnost je odvisna od številnih dejavnikov, kot so: toksičnost topila samega, način in količina izpostavljenosti, trajanje izpostavljenosti, individualne občutljivosti in interakcije z ostalimi spojinami. Izpostavljenost organskim topilom je lahko kratkotrajna in povzroči akutne toksične učinke ali dolgotrajna, ki povzročata kronične okvare organizma, saj so organska topila lahko teratogena, mutagena ali kancerogena. Glede na kemijsko strukturo jih v splošnem delimo v tri večje skupine skupaj z njihovimi derivati: alifatski, aromatski ali mešani ogljikovodiki. Prispevek opisuje toksikokinetične in toksikodinamične lastnosti posameznih organskih topil.

ABSTRACT

KEY WORDS: hydrocarbons – toxicity, solvents

Organic solvents are a class of liquid organic chemicals called hydrocarbons. Their common properties are volatility and lipophilicity. These characteristics make inhalation the major route of solvent exposure and provide for their ready absorption across the lungs, gastrointestinal tract and skin. Organic solvents are frequently used in various manufacturing processes. However, nearly everyone is exposed to solvents in the conduct of their normal activities. Solvents are classified largely according to molecular structure or functional group, but in general they are divided into aliphatic, aromatic and mixed hydrocarbons. The present paper focuses on the toxicokinetic and toxicodynamic properties of distinctive organic solvents.

¹ Mojca Lunder, dr. med., Inštitut za farmakologijo in eksperimentalno toksikologijo, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Korytkova 2, 1000 Ljubljana.

² Lovro Žiberna, mag. farm., Inštitut za farmakologijo in eksperimentalno toksikologijo, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Korytkova 2, 1000 Ljubljana.

UVOD

Organska topila so skupina ogljikovodikov, ki raztapljajo trdne ali tekoče nehlapljive organske spojine in se pri tem kemično ne spreminijo. Pripadajo različnim kemičnim skupinam, njihovi skupni lastnosti sta hlapnost in lipofilnost. To jim omogoča absorpcijo preko dihal, prebavil in kože. Organska topila se veliko uporablja v industriji v različnih proizvodno-tehnoloških procesih, izpostavljeni smo jim tudi pri običajnih dnevnih aktivnostih (1). Pogosteje smo izpostavljeni mešanici topil kot pa enemu samemu topilu (2). Za primer si zamislimo posameznika, ki se na poti v službo ustavi na bencinskem servisu, kjer v svoj avto natoči gorivo, ki vsebuje benzen in toluen. Zaposlen je v letalski industriji, kjer vdihava trikoroehtilen. Po napornem službenem dnevu se odpravi v bar, kjer zaužije alkoholne pijače in pokadi zavojček cigaret. Tako je izpostavljen etanolu, benzenu in stirenu. Doma popije kozarec vode, ki lahko vsebuje sledove kloroforma, trikoroehtilena ali ostalih organskih topil, ter se stušira s tekočim milom, ki lahko vsebuje stiren, benzen ipd. Medtem njegova žena uporabi aceton za odstranjevanje laka za nohtov. Opisani primer služi kot ilustracija, da smo organskim topilom v nizkih koncentracijah izpostavljeni vsi (1).

RAZDELITEV ORGANSKIH TOPIL

Organska topila lahko delimo glede na njihovo uporabo, fizikalno-kemijske lastnosti ali toksikološke lastnosti. Glede na kemijske lastnosti organska topila pripadajo skupini alifatskih (veriznih) ogljikovodikov, aromatskih ogljikovodikov in mešanih ogljikovodikov (1).

1. Alifatski ogljikovodiki:
 - Halogenirani alifatski ogljikovodiki (trikloroeten, tetrakloroeten, 1,1,1-trikloroetan, diklorometan, tetraklorometan, kloroform)
 - Alifatski alkoholi (etanol, metanol)
 - Glikoli in glikolni etri (etilen glikol, dietilen glikol)
 - Aciklične kisikove spojine (acetan, dietil eter)
2. Aromatski ogljikovodiki (benzen, toluen, stiren, ksilen)
3. Mešani ogljikovodiki (naftni derivati ali petrolejski derivati)

Podrobnejša razdelitev ogljikovodikov glede na kemijske lastnosti je prikazana v tabeli 1. S klinično-toksikološkega vidika je razdelitev organskih topil lahko drugačna. Organska topila v tem primeru delimo glede na klinično sliko in zdravljenje zastrupitve.

Tabela 1. Pregled najpogostejših ogljikovodikov pri zastrupitvah in njihova uporaba.

| Ogljikovodiki | Uporaba |
|---|--|
| Alifatski ogljikovodiki | |
| etin (acetilen) | v proizvodnih dejavnostih (za varjenje), za kemijske sinteze (industrija, razvojni laboratoriji), na področjih javne in pomorske razsvetljave (v svetilnikih) |
| n-butan | gospodinjski plin za pripravo hrane in ogrevanje, plinska svetila, šport (toplozračni baloni), pogonsko gorivo za viličarje in delovne stroje, obdelava kovin |
| izobutan (2-metilpropan) | hladilno sredstvo, pogonsko gorivo |
| n-heksan | lepila, čistilno sredstvo za čevlje, pohištvo in tekstil |
| propan | pogonsko gorivo, gospodinjski plin za pripravo hrane in ogrevanje |
| Halogenirani alifatski ogljikovodiki | |
| bromoklorodifluorometan (BCF) | gasilno sredstvo (v gasilnih napravah) |
| tetraklorometan (Freon 10) | včasih kot gasilno sredstvo, izhodna snov pri sintezi nekaterih hladilnih sredstev, v preteklosti: sredstvo proti glistam, anestetik in mišični relaksant |
| klorodifluorometan (Freon 22) | hladilno sredstvo v klimatskih napravah |
| kloroform (triklorometan) | topilo in reagent v kemijski industriji, v preteklosti: anestetik in mišični relaksant |
| diklorodifluorometan (Freon 12) | hladilno sredstvo, pogonsko sredstvo za visokotlačno polnjene aerosole v plinskih pločevinkah |
| diklorometan | odstranjevalec barv, sredstvo za razmaščevanje in sušenje, v prehrabeni industriji za dekofeinizacijo kave, nadomestek za kloroform in tetraklorometan, organsko topilo v industriji |

| | |
|---------------------------------------|--|
| 1,2-dikloropropan (propilen diklorid) | odstranjevalec barv, v lakih za pohištvo, reagent in topilo v kemijski industriji |
| monokloroetan (etil klorid) | dodatek h gorivom za avtomobile, hladilno sredstvo, površinski lokalni anestetik |
| tetrakloroetilen | kemično čiščenje oblačil, sredstvo za razmaščevanje v avtomobilski industriji in metalurgiji, odstranjevalec barv, antihelmintik |
| triklorofluorometan (Freon 11) | hladilno sredstvo |
| diklorodifeniltrikloroetan (DDT) | insekticid |

Alkoholi

| | |
|---------------------------|---|
| metanol | topilo v industriji, gorivo, sredstvo proti zmrzovanju |
| etanol | topilo v prehrabeni, kemijski in farmacevtski industriji, pogonsko gorivo, razkužilo |
| izopropanol (propan-1-ol) | topilo v farmacevtski industriji, priprava smole in celuloznih estrov |
| n-propanol (propan-2-ol) | čistilno sredstvo (za optične sisteme v elektronskih napravah, tekstil, površine umetnih mas), razkužilo za kožo in delovne površine, topilo v industriji, fiksiranje bioloških vzorcev |
| butanol | industrijsko čistilo (odstranjevanje barv), tvorba butanolnih estrov, (dišave) v parfumerijski industriji |

Glikoli

| | |
|-----------------|---|
| etilen glikol | sredstvo proti zmrzovanju, hladilno sredstvo, v industriji plastike pri proizvodnji poliesternih vlaken |
| dietilen glikol | hladilno sredstvo, organsko topilo v kemijski industriji, sušilno sredstvo, dodatek hidravličnim in zavornim tekočinam |
| propilen glikol | mehčalec v industriji plastike, v obliki aerosola kot dezinfekcijsko sredstvo, sušilno sredstvo v prezračevalnih in klimatskih napravah |

Aciklične kisikove spojine

| | |
|---|--|
| aceton (propan-2-on) | odstranjevalec laka za nohte, odstranjevalec barv, odstranjevalec lepil, sušilno sredstvo, kot topilo in reagent v industriji |
| butanon | v barvah, v lakih za pohištvo, odstranjevalec barv, odstranjevalec lepil, topilo v korektorjih teksta (belila), kot topilo pri proizvodnji gume, smole, celuloze, plastike in tekstila |
| dietil eter | topilo in reagent v industriji, inhalacijski splošni anestetik |
| dimetil eter (DME) | pogonsko sredstvo za visokotlačno polnjene aerosole v plinskih pločevinkah, pogonsko gorivo, topilo in reagent v industriji |
| etil acetat | v odstranjevalcih laka za nohte, lepilih, lakih, barvah, v prehrabeni industriji za dekofeinizacijo kave |
| metil acetat | topilo v odstranjevalcih barv in lakov, za ekstrakcije v farmacevtski in kemijski industriji, topilo in reagent v industriji |
| metil izobutil keton (MIBK, izopropilni acetan) | kot topilo za razpršila solzivcev, topilo in reagent v industriji |
| metil terc-butilni eter (MTBE) | dodatek h gorivom za avtomobile (za dvig oktanskega števila), topilo in reagent v industriji |

Aromatski ogljikovodiki

| | |
|-------------------------|---|
| benzen | industrijsko topilo, izhodna spojina pri sintezi zdravilnih učinkovin, tvori plastičnih mas, sintetične gume in barvil, v preteklosti dodatek k bencinu za povečevanje oktanskega števila |
| naftalen | v sredstvih proti moljem, topilo v industriji lakov, dodatek k gorivom za avtomobile, za pripravo naftalenovih derivatov |
| toluen (metilbenzen) | industrijsko topilo in čistilo, odstranjevalec barv, lepilo, adhezivno sredstvo za polistrenske materiale, hladilno sredstvo (v jedrskih reaktorjih) |
| ksilen (dimetilbenzeni) | organsko topilo v fiskarnah, gumarski in usnjarski industriji |
| stiren | tvorba polimerov, ki se uporabljajo v gumarski, plastični in avtomobilski industriji |

Mešani ogljikovodiki (naftni derivati ali petrolejski derivati)

| | |
|------------------|--|
| surova nafta | za kemijsko obdelavo in pridobivanje naftnih derivatov |
| derivati bencina | pogonska goriva, v industriji lakov |
| kerozin | pogonsko gorivo za letala, svetilno sredstvo za petrolejske luči |
| plinsko olje | dizelsko gorivo, kurilno olje |
| mineralna olja | motorna olja, strojna olja, mazalna olja |

TOKSIKOKINETIKA ZASTRUPITVE Z ORGANSKIMI TOPILI

Toksikokinetika zastrupitve z organskimi topili preučuje pot topila od mesta vstopa v telo (preko dihal, prebavil ali kože), njegove absorpcije v krvni obtok, porazdelitve topila v tkivih (distribucija), njegovo presnovo (metabolizem) in izločanje (eliminacijo) iz telesa (3). Najpomembnejši lastnosti organskih topil, ki vplivata na absorpcijo in porazdelitev po telesu, sta lipofilnost in hlapnost. Večina organskih topil je dobro hlapnih, lipofilnost pa lahko zelo variira med posameznimi spojinami. Nekatera topila so bolj vodotopna (npr. glikoli, estri, alkoholi), druga bolj lipidotopna (npr. aromatski ogljikovodiki). Toksični učinek je sorazmeren s koncentracijo topila in njegovih presnovkov v tarčnih organih, ki jih najbolj prizadene (1).

Absorpcija

Organska topila lahko vstopajo v telo preko dihal, prebavil ali kože. Dobro hlapna organska topila se najpogosteje in najbolj absorbirajo preko dihal. Večina absorpcije poteka v alveolih, manjši delež se absorbira v zgornjih dihalnih poteh. Stopnja absorpcije je odvisna od alveolne ventilacije, difuzije preko membrane alveolov, topnosti topila v krvi in pretoku krvi skozi pljuča. Topnost topila v krvi je odvisna od koeficienta porazdelitve kri-zrak, ki predstavlja ravnotežno razmerje koncentracij topila med krvjo in zrakom. Bolj kot je topilo hidrofilno, višji je koeficient porazdelitve kri-zrak, kar omogoča večjo absorpcijo. Absorbirani del topila se prenaša s krvjo v različna tkiva, neabsorbirani pa se izloča z izdihanim zrakom (3).

Ob zaužitju se organska topila dobro absorbirajo preko prebavil. Pri teščih posameznikih dosežejo maksimalne koncentracije v krvi nekaj minut po vnosu. Peroralno vnešen odmerek se običajno popolnoma absorbira v sistemski krvni obtok. Prisotnost hrane z visoko vsebnostjo maščob v prebavilih upočasni absorpcijo (1).

Absorpcija preko kože lahko povzroči lokalne in sistemske učinke. Lipofilna topila s pasivno difuzijo prehajajo roženo plast (lat. *stratum corneum*), ki predstavlja glavno pregrado za absorpcijo. Pomembni dejavniki, ki

vplivajo na hitrost absorpcije preko kože, so koncentracija topila, površina, trajanje izpostavitve, integriteta kože, lipofilnost in molekulska masa topila (1).

Porazdelitev

Po absorpciji v kri se topila privzemajo v tkiva glede na krvni pretok v tkivu, maso tkiva in porazdelitveni koeficient med tkivom in krvjo. Kljub temu, da so hidrofilna topila dobro topna v plazmi, se približno polovica absorbirane količine prenaša vezano na proteine. Lipofilna topila se v krvi lahko vežejo na fosfolipide, lipoproteine in holesterol (1). Možgani so primer dobro prekrvljenega tkiva z visoko vsebnostjo lipidov. Lipofilna topila se zato po vnosu hitro kopičijo v možganih. Maščobno tkivo je slabše prekrvljeno, zato počasneje kopiči velike količine lipofilnih topil, vendar jih tudi počasneje oddaja nazaj v krvni obtok (4).

Presnova

Presnova topil poteka večinoma v jetrih in najbolj vpliva na stopnjo toksičnosti topila. V 1. fazi razgradnje (biotransformacija) poteka bodisi presnovna deaktivacija oz. detoksifikacija, pri kateri se spojina spremeni v manj bioaktivno spojino, ali presnovna aktivacija oz. bioaktivacija, kjer pride do tvorbe bolj reaktivnih in citotoksičnih presnovkov od izvorne spojine (1). Primer za detoksifikacijo je toluen, ki se presnavlja v hidroksilne in karboksilne presnovke, ki so polarnejši kot izvorna spojina. Toluena zaradi kopičenja v membranah nevronov zavira njihovo delovanje, vendar se njegovi presnovki zaradi svoje polarnosti v manjši meri kopičijo v membranah nevronov in se tudi pospešeno izločajo iz telesa. Primer bioaktivacije je benzen, ki se oksidira v številne kinone in semikinone, ki so hematotoksični in povzročajo nastanek levkemije (5).

Večina organskih topil je netopnih v vodi. V procesu presnove se lahko spremenijo v vodotopne spojine, ki se izločajo z urinom. Prvo fazo razgradnje lipofilnih topil katalizirajo mikrosomalni citokromi, ki katalizirajo tako reakcije oksidacije kot tudi redukcije (6). Glavni katalitični encim oksidacije za številna topila je CYP2E1, ki spada v družini

no citokromov P450. Največ ga najdemo v jetrih, v manjših količinah se nahaja tudi v ledvicah, pljučih, možganih, testisih in ostalih tkivih. Odgovoren je za oksidacijo halogeniranih in aromatskih ogljikovodikov, vključno z benzenom, stirenom, triklorometanom, trikloroetilenom in vinilkloridom. V primeru kronične izpostavljenosti nekaterim organskim topilom lahko pride do indukcije CYP2E1 in posledično do pomembnih interakcij z zdravilnimi učinkovinami, katerih presnova prav tako poteka preko CYP2E1. Primeri induktorjev CYP2E1 so: etanol, aceton, izoniazid, stradanje ipd. (7).

V 2. fazi razgradnje (konjugacija) potekajo s pomočjo različnih encimov reakcije konjugacije (glukuronidacije, acetilacije, sulfatacije ipd.), katerih namen je dodatno povečati polarnost presnovka in tako pospešiti njihovo izločanje preko ledvic z urinom (1).

Izločanje

Del absorbiranega topila, ki se presnavlja v polarnejše presnovke, se izloča preko ledvic z urinom. Drugi, nespremenjeni del topila pa se vrača z venozno krvjo v pljuča in se izloča z izdihanim zrakom. Delež izdihanega topila je odvisen od hitrosti pljučnega krvnega obtoka, porazdelitvenega koeficienta zrak-kri, topila in hitrosti alveolne ventilacije. Bolj hlapna in lipofilna topila se v večji meri izdihajo, saj imajo visok porazdelitveni koeficient zrak-kri (3).

Delež maščobnega tkiva v telesu ima pomembno vlogo pri izločanju lipofilnih topil. Koncentracije teh topil v krvi hitro upadejo v začetni stopnji izločanja, saj telesno maščevje poveča volumen porazdelitve lipofilnih topil. Izplavljanje topila iz maščobnega tkiva ob koncu izločanja je podaljšano zaradi počasnega krvnega pretoka v maščobnem tkivu in visokega porazdelitvenega koeficienta maščobno tkivo-kri (1).

Interakcije med topili

Toksični učinki mešanice topil so lahko sinergistični ali antagonistični (1, 8). Kronično uživanje alkohola inducira citokrome P450 in povzroči hitrejše presnavljanje ostalih topil, ki se presnavljajo s pomočjo citokromov. Nasprotno pa zaužitje alkohola tik pred izpostav-

ljenostjo topilu kompetitivno zavira njegovo presnovo. Podoben primer kompetitivne presnovne interakcije sta benzen in toluen. Ob hkratni izpostavljenosti obema topiloma je zmanjšana presnova benzena ter s tem škodljivi učinki njegovih presnovkov (8).

TOKSIKODINAMIKA ZASTRUPITVE Z ORGANSKIMI TOPILI

Organska topila imajo različne škodljive učinke na organizem, ki jih delimo v nespecifične in specifične. Med nespecifične učinke prištevamo takojšen lokalni učinek zaradi lokalnega draženja kože, sluznic in oči ter sistemski učinek, ki se kaže kot depresija osrednjega živčevja (t. i. narkotični učinek) in motnje srčnega ritma. Specifični pozni učinki nastopajo z latenco več ur ali dni po zaužitju ali inhalaciji zaradi nastanka toksičnih presnovkov. Poznamo več učinkov: hematotoksične (benzen, toluen, trinitrotoluen), nevrotoksične (alkohol, klorirani ogljikovodiki), hepatotoksične (tetraklorometan), nefrotoksične (klorirani ogljikovodiki), kardiotoksične (triklorometan), dermatotoksične ter kancerogene, teratogene ali mutagene učinke. Našteti nespecifični in specifični učinki organskih topil se lahko medsebojno seštevajo, pogosteje pa delujejo sinergistično (1).

Ob izpostavljenosti organskim topilom vplivajo na klinično sliko in toksikokinetične parametre različni notranji in zunanji dejavniki. Med notranje dejavnike prištevamo: starost (bolj ogroženi so dojenčki, otroci in starejši), spol in dedne dejavnike (npr. genetski polimorfizmi encimov, ki so vključeni v presnovo). Med zunanje dejavnike prištevamo induktorje in zaviralce citokromov P450, telesno aktivnost, prehrano, prisotnost bolezni (1).

ALIFATSKI OGLJIKOVODIKI

Halogenirani alifatski ogljikovodiki

Halogenirani alifatski ogljikovodiki so organska topila, katerih agregatno stanje je odvisno od dolžine njihove verige. So dobra topila za večino organskih snovi, hlapni, slabo vnetljivi, lipofilnost jim omogoča dobro absorpcijo.

V to skupino organskih topil uvrščamo derivate metana, etana, etilena in drugih alifatskih ogljikovodikov, kjer je en ali več vodikovih atomov zamenjanih z atomi klora, fluora, broma ali joda (1).

Trikloroetilen

Trikloroetilen (triklor) se uporablja za razmaščevanje in kot organsko topilo. Je zelo hlapen, v organizem se lahko vnaša preko dihal, kože in prebavil. Hitro se absorbira v sistemski krvni obtok (1). Presnova trikloroetilena poteka po dveh poteh: večina se ga oksidira z jetrnimi citokromi P450, le manjši delež se konjugira z glutationom. Vmesni presnovki trikloroetilena so lahko: trikloroacetaldehid, trikloroetilen-epoksid, dikloroacetilklorid, končni pa trikloroacetat in trikloroetanol (9). Trikloroacetat se izloča z urinom in žolčem. Zaradi enterohepatičnega obtoka se lahko tudi kopiči v telesu (1). Deluje narkotično in nekoliko dražeče na kožo in sluznico. V medicini se kot sredstvo za anestezijo ne uporablja več zaradi škodljivih učinkov na srčno mišico. Posledica zastrupitve s trikloroetilenom so motnje imunskega sistema in različna rakava obolenja (10). Povečana je pojavnost raka jeter, prostate, ledvic, mehurja in ne-Hodgkinovega limfoma. Za akutno zastrupitev je značilno narkotično delovanje, pri kronični zastrupitvi se lahko pojavijo glavobol, splošna slabost, znaki prizadetosti možganskih živcev, psihične motnje, epileptični napadi, prizadetost jeter in vnetje kože (11).

Tetrakloroetilen

Tetrakloroetilen se uporablja za odstranjevanje barv, razmaščevanje, čiščenje preprog in kot organsko topilo v industriji. Ima velik obseg absorpcije iz prebavil in dihal ter velik porazdelitveni volumen. Delno se izloča nespremenjen preko izdihanega zraka, delno se presnavlja v jetrih s citokromi P450. Oksidacija poteka z encimom CYP2E1, temu sledi konjugacija z glutationom in izločanje preko žolča. V črevesju pride do delne reabsorpcije presnovkov. Ti se lahko nato z β -liazami v ledvicah pretvorijo v aktivne toksične presnovke ali pa poteka acetilacija v jetrih in izločanje preko ledvic (12). Toksični presnovki,

kot je npr. S-(triklorovinil)-L-cistein, se lahko kovalentno vežejo na proteine in ostale makromolekule in so tako odgovorni za nefrotoksične in mutagene učinke (13). Za akutno zastrupitev je značilno narkotično delovanje. V poskusih na miših so dokazali, da je za akutno ledvično ali jetrno odpoved potrebna skoraj letalna doza tetrakloroetilena (14). Dolgotrajna izpostavljenost poveča pojavnost hepatocelularnih karcinomov, ledvičnih adenomov in karcinomov ter nekaterih oblik levkemij pri laboratorijskih živalih (15). Pri ljudeh, izpostavljenih visokim koncentracijam v delovnem okolju, so ugotovili nizko toksičnost za jetra in ledvice. Ugotovili so povišane vrednosti jetrnih encimov, blage morfološke spremembe jetrnega parenhima in povišan plazemski pretok preko ledvic (16, 17).

1,1,1-trikloroetan

Uporablja se za razmaščevanje, kot sredstvo za kemično čiščenje tekstila, kot organsko topilo v industriji in je sestavina aerosolov. Najdemo ga v številnih gospodinskih proizvodih, saj se je njegova uporaba povečala, ko so ugotovili manjšo nevarnost za kancerogeno delovanje v primerjavi z ostalimi halogeniranimi ogljikovodiki. Do zastrupitve lahko pride z vdihavanjem v delovnem okolju ali z zaužitjem komercialnih proizvodov oziroma z onesnaženo pitno vodo. Je precej pogost v okolju, saj so ga našli v krvi pri več kot 75 % ljudeh, ki niso izpostavljeni trikloroetanu pri delu (18). To je predvsem zaradi velikega obsega absorpcije iz dihal in prebavil. Ima omejen citotoksični potencial, verjetno zaradi manjše in ugodne biotransformacije, ki poteka do relativno netoksičnih presnovkov (19). Trikloroetan dobro prehaja v centralni živčni sistem, zato so znaki akutne zastrupitve vse od glavobola in vrtoglavice do anestezije in smrti. Kronična izpostavljenost ne povzroča rakavih obolenj pri miših in podganah kot tudi ne pri ljudeh (19). Opazili so le blago hepatotoksično delovanje in motnje srčnega ritma kot posledico senzibilizacije srčne mišičnine na endogene kateholamine (20, 21).

Diklorometan (metilen klorid)

Diklorometan se uporablja kot organsko topilo v številnih industrijskih procesih, kot odstranjevalec barv, kot sredstvo za razmaščevanje in sušenje in v prehrabeni industriji za dekofeinizacijo kave. Zaradi velike hlapljivosti diklorometana poteka glavna pot zastrupitve preko dihal. Sledi hitra in obsežna absorpcija z dosegom stabilnih plazemskih koncentracij po 1–2 urah kontinuirane izpostavitve. Manj kot 5 % absorbirane doze se izloči z izdihanim zrakom kot nespremenjen diklorometan. Približno 25–34 % se ga izloči kot ogljikov monoksid, ki je tudi glavni presnovek. Izpostavitve posameznikov diklorometanu v zraku je povzročila od koncentracije odvisen porast karboksihemoglobina v plazmi. Diklorometan se je iz telesa hitro izločil in se ni kopičil po petdnevni izpostavitvi (22). Metabolizem poteka pri glodalcih kot tudi pri ljudeh preko treh poti (23). Prva vključuje z encimom CYP2E1 katalizirano oksidacijo do ogljikovega monoksida preko formil klorida, ki je zelo reaktiven intermediat. Druga poteka preko konjugacije diklorometana z glutationom do tvorbe S-klorometilglutationa, ki hitro razpade v glutation in formaldehid. Tretja pot pa vključuje konjugacijo formil klorida, presnovnega intermediaata prve poti, prav tako z glutationom. Akutne toksične učinke pripisujemo predvsem tvorbi ogljikovega monoksida in posledičnemu nastanku karboksihemoglobina, ki lahko povzroči tkivno hipoksijo v centralnem živčevju (24). Dolgotrajnejša izpostavitve visokim koncentracijam diklorometana v vdihanem zraku povzroči blage in reverzibilne spremembe na jetrih, in sicer centrilobularno vakuolizacijo in fokalne nekroze (25, 26). Prav tako se poveča incidenca sarkomov žlez slinavk pri moških in benignih tumorjev dojki pri ženskih podganah (25). Pokazali so tudi večjo verjetnost za nastanek pljučnih in jetrnih tumorjev pri miših, vendar epidemiološke študije na ljudeh, izpostavljenih diklorometanu, niso pokazale večje obolevnosti (26). Za opisane kancerogene učinke in indukcijo tumorjev je verjetno odgovoren formaldehid, ki nastane pri presnovi (27).

Triklorometan (kloroform)

Kloroform je brezbarvna, hlapljiva in nevnetljiva tekočina značilnega vonja in sladkega okusa. Danes se uporablja v proizvodnji hladilnega sredstva klorodifluorometana, včasih se je uporabljal kot splošni anestetik. Manjše količine kloroforma najdemo v pitni vodi ter kot stranski produkt kloriranja vode v vodi in okoliškem zraku bazenov (28). Podobno kot ostali halogenirani ogljikovodiki tudi kloroform deluje narkotično in nespecifično vpliva na centralni živčni sistem. Prav tako poveča občutljivost srčne mišičnine na catecholamine, kar lahko privede do srčnih aritmij. Do zastrupitev s kloroformom v večini prihaja z vdihavanjem ali zaužitjem. Vnosu sledi hitra absorpcija in porazdelitev po telesu. Zaradi lipofilnih lastnosti se kloroform akumulira v lipofilnih tkivih, predvsem v maščobnem tkivu in možganih. Izločanje kloroforma in njegovih metabolitov poteka večinoma z izdihanjem, v manjši meri pa se izločajo z urinom (29). Kloroform se v jetrih in ledvicah presnavlja s CYP2E1 in CYP2B1/2 do fosgena (COCl_2), ki je toksični presnovek, odgovoren za nekroze jeter in ledvic ter za kancerogeno delovanje (30, 31). Fosgen je elektrofilni presnovek, ki ga detoksificira kovalentna vezava na glutation v citosolu. Ko so zaloge glutaciona zmanjšane, se kovalentno veže na jetrne in ledvične proteine ter lipide. To povzroči poškodbo celičnih membran in ostalih celičnih struktur, kar vodi v nekrozo in posledično aktivacijo popravilnih celičnih odzivov. Dolgotrajno povečana proliferacija celic s ponovnimi izpostavitvami kloroformu povzroči spremembe v izražanju določenih genov in poveča tveganje za nastanek rakavih celic z mutacijami v področju onkogenov (32, 33). Hkrati pa se presnovki kloroforma vežejo tudi na histone v celičnem jedru in tako vplivajo na spremembe v genskem izražanju ter delujejo kancerogeno (34). Kloroform ima tudi teratogeno delovanje. Vdihavanje kloroforma je pri bregih podganah povečalo verjetnost splava, upočasnilo razvoj ploda, povzročilo rojstvo mladičev z nižjo telesno težo in v nekaterih primerih povzročilo tudi razvojne anomalije (35, 36).

Tetraklorometan (tetrakloroogljik)

Tetraklorometan je brezbarvna tekočina z vonjem po kloroformu. Danes se uporablja kot organsko topilo v kemijski industriji, včasih so ga uporabljali za kemično čiščenje, v gasilnih aparatih in kot antihelmintik. Zaradi toksičnosti se njegova uporaba zmanjšuje. Absorpcija v velikem obsegu poteka tako preko prebavil kot tudi preko dihal. Sam tetraklorometan ni toksičen, temveč so toksični njegovi presnovki, kot npr. triklorometilni radikal ($\text{CCl}_3\cdot$) ali kloroform (CHCl_3), ki nastanejo po redukativnem dehalogeniranju s citokromom P450. Nastali radikali se kovalentno vežejo z nukleinskimi kislinami, kar vodi do nastanka jetrnega karcinoma. Prav tako se nastali radikali vežejo z lipidi in povzročijo strukturne poškodbe celične membrane ali s proteini in tako zmanjšajo aktivnost jetrnih encimov. Če triklorometilni radikal ($\text{CCl}_3\cdot$) reagira s kisikom, nastane visoko reaktivni triklorometil peroksi radikal, ki napada nenasičene maščobne kisline in povzroči lipidno peroksidacijo celične membrane. To privede do porušanja znotrajcelične homeostaze kalcija in posledične celične smrti (37). Pri akutni zastrupitvi pride najprej do močnega narkotičnega delovanja, ki mu po kratkem obdobju sledi hepatotoksično in nefrotoksično delovanje. Po sistemski absorpciji tetraklorometana in presnovni aktivaciji v jetrih pride v 5–6 urah do začetne celične nekroze in po 24–48 urah po zaužitju do centrilobularne nekroze jeter. Takrat je zmanjšana večina mikrosomalne encimske aktivnosti hepatocitov. V krvni obtok se sprostijo citoplazemski encimi odmrlih jetrnih celic (38). Poleg hepatitisa pa se lahko pojavi tudi kardiotoksično delovanje s fibrilacijo ventriklov (39). Pri kroničnih zastrupitvah z nižjimi odmerki pride do kroničnega hepatitisa ali ciroze jeter ter prizadetosti ledvic. Kasneje se lahko razvije hepatocelularni karcinom (40).

Glikoli in glikolni etri

Etilen glikol

Etilen glikol (sestavina antifrizna) je brezbarvna, gosta tekočina, sladkobnega okusa, brez vonja. Uporablja se kot sredstvo proti zmrzovanju hladilne tekočine v motorjih in kot topi-

lo v kozmetični, farmacevtski in kemični industriji. Etilen glikol je razmeroma malo toksičen, toksični so predvsem njegovi presnovki. Najpogostejša pot izpostavljenosti je zaužitje – lahko akcidentalno ali v samomorilne namene. Redkeje pride do zastrupitve preko dihal ali kože. Iz prebavil se etilen glikol hitro in popolno absorbira. Absorpcija preko pljuč in kože je slabša. Po telesu se hitro razporedi v telesne razdelke, ki so dobro prekravljeni. Etilen glikol se pod vplivom encima alkoholne dehidrogenaze razgradi v glikolaldehid, nato v glikolno kislino, ki se presnavlja v oksalno, mravljično in mlečno kislino (1). Razpolovni čas etilen glikola pri človeku znaša 3–8,6 ur (41). Približno 20% etilen glikola se izloči nespremenjenega z urinom. Minimalni odmerek, ki je za človeka smrten ob akutni zastrupitvi, je približno 1,4 ml/kg telesne teže (42). Akutna zastrupitev poteka običajno v treh fazah, ki sledijo asimptomatski dobi, ko se etilen glikol v telesu presnavlja (1):

1. Depresija osrednjega živčevja, ki traja do 12 ur po zaužitju etilen glikola. Znaki so krči, metabolna acidoza, možganski edem in nezavest.
2. Prizadetost srca in dihal (12 do 24 ur po zaužitju), ki se kaže s tahikardijo, tahipnejo in povišanjem ali znižanjem krvnega tlaka. Pride lahko do odpovedi srca in pljučnega edema.
3. Faza akutne ledvične odpovedi, katere znaki se lahko pojavljajo tudi že v drugi fazi.

Oksalati se vežejo s kalcijevimi ioni in tvorijo netopne kristale kalcijevega oksalata, ki se odlagajo v tkivih in povzročajo okvare posameznih organov, zlasti ledvic, možganov, srca in trebušne slinavke (41). Mejna koncentracija etilen glikola v krvi, ki povzroči ledvično okvaro, je 20 mg/dl (42). Pri kronični izpostavljenosti etilen glikol lahko deluje teratogeno. Pri zarodku povzroča malformacije skeleta in mehkih tkiv (41).

Dietilen glikol

Dietilen glikol ima podobne fizikalno-kemijske lastnosti kot etilen glikol. Nastaja pri produkciji poliestrskih smol in poliuretanov, kot topilo se uporablja pri izdelavi črnih za

tiskalnike. Je močno higroskopičen, kar omogoča njegovo široko uporabo v industriji. Načini izpostavljenosti, toksikokinetika in klinična slika so podobni kot pri etilen glikolu (1).

Glikolni etri

Glikolni etri imajo podobne lastnosti kot alkoholi in etri, zato so topni tako v vodi kot tudi v večini organskih topil. Veliko se uporabljajo pri izdelavi barv, lakov, črnih, razredčil, čistil ipd. Izpostavljenost je najpogostejša preko pljuč ali kože. Presnova glikolnihetrov je glede na kemično strukturo različna. Z daljšanjem alkilne verige se večji delež absorbirane spojine metabolizira preko oksidativne poti, manjši pa preko O-dealkilacije (1). Presnovki so bolj toksični od izvorne spojine. Ob izpostavljenosti delujejo teratogeno, karcinogeno, imunotoksično, hematotoksično (npr. hemoliza, infarkt kostnega mozga) in škodljivo vplivajo na reproduktivni cikel (npr. motnje menstrualnega cikla, motnje plodnosti, sponžani splavi) (43).

Aciklične kisikove spojine

Aceton

Aceton je brezbarvna, dobro hlapljiva in vnetljiva tekočina sladkobnega okusa z značilnim vonjem. Uporablja se kot organsko topilo in ekstrakcijsko sredstvo za pridobivanje pripravkov iz droge v farmacevtski industriji, kot odstranjevalec laka za nohte, čistilo, najdemo ga tudi v nekaterih lepilih. Možne so zlorabe z vdihavanjem. Nizke koncentracije acetona so vedno prisotne v telesu, saj nastaja pri razgradnji maščob (1). Hitro se absorbira iz prebavil in dihal, absorpcija preko kože je slaba. Aceton se v telesu presnavlja po dveh poteh: jetrni ali zunajjetrni. V prvi fazi, ki je skupna obema potema, se aceton oksidira v acetoil s CYP2E1-encimskim sistemom. Acetol se nato v jetrih, ki je primarna pot presnove acetona, presnavlja v metilglioksal, ta pa v glukozo. V zunajjetrni poti se acetoil s pomočjo encimov alkoholne in aldehidne dehidrogenaze presnavlja v 1,2-propandiol, ta pa v glukozo. Pot, po kateri potekata presnova in izločanje acetona, je odvisna od njegove plazemske koncentracije. Pri nižjih koncentracijah se aceton presnavlja v jetrih, pri višjih koncentracijah pa predvsem po zunajjetrni poti. Pri nizkih koncentracijah se aceton izloča z izdihanim zrakom, pri višjih koncentracijah z urinom (44). Aceton deluje lokalno dražeče, višje koncentracije lahko delujejo tudi korozivno. Klinična slika zastrupitve je podobna zastrupitvi z etanolom, le da ima aceton močnejši anestetični učinek. Pojavijo se glavobol, zmedenost in izguba zavesti. Po zaužitju 200–400 ml čistega acetona nastopi depresija centralnega živčevja (45).

Med aromatske ogljikovodike uvrščamo benzen in njegove homologe (toluen in ksilen). So zelo dobra topila in se uporabljajo v različnih vrstah industrije: industrija gume, umetnega usnja, barv, lakov, lepil in v proizvodnji plastičnih mas (1).

AROMATSKI OGLJIKOVODIKI

Med aromatske ogljikovodike uvrščamo benzen in njegove homologe (toluen in ksilen). So zelo dobra topila in se uporabljajo v različnih vrstah industrije: industrija gume, umetnega usnja, barv, lakov, lepil in v proizvodnji plastičnih mas (1).

Benzen

Benzen (benzol) je pri sobni temperaturi brezbarvna, zelo vnetljiva in močno hlapljiva tekočina s prijetnim sladkobnim vonjem. Zaradi hlapnosti je lahko v zraku večja koncentracija hlapov benzena, kot jo vsebuje raztopina, iz katere izhlapeva (46). Benzen najdemo v okolju kot del izpušnih plinov avtomobilov, emisij iz premogovih peči, v cigaretinem dimu, nahaja se v zemlji in pitni vodi, vsebujejo ga tudi mnoga organska topila in motorni bencini. Benzen danes uporabljajo le še v kemični industriji, v proizvodnji detergentov, fenola, stirena in pri proizvodnji gume. V naravi se pojavlja kot produkt surove nafte, v komercialne namene pa ga pridobivamo z destilacijo premogovega katrana. Zaradi toksičnosti ga ne uporabljajo več kot topilo. Nadomestili so ga z manj strupenimi topili, kot sta npr. toluen in ksilen (46, 47). Do zastrupitev z benzenom lahko pride z vdihavanjem, zaužitjem in skozi kožo. Po vnosu se hitro absorbira in porazdeli po telesu. Benzen je lipofilen, zato se kopiči predvsem v možganih, maščevju in kostnem mozgu (46). Le manjša količina benzena se izloči v nespremenjeni obliki preko dihal. Večina se ga presnavlja v jetrih v toksične presnovke, ki se izločajo z urinom. Biotransformacija benzena poteka v jetrih z encimskim sistemom

citokrom P-450 (CYP450) v benzenov oksid (epoksid), ki se nato presnavlja po najmanj dveh poteh. Presnova benzena poteka neodvisno od presnove v jetrih tudi v kostnem mozgu, kjer koncentracija presnovkov lahko preseže koncentracijo presnovkov v krvi, zato je kostni mozeg pogosto prizadet pri zastrupitvah z benzenom. Za presnovke je značilno, da spodbujajo presnovo benzena preko indukcije encimov CYP450. Gre za nastanek pozitivne povratne zanke, saj se tako še dodatno poveča hitrost nastajanja in količina toksičnih presnovkov benzena. Ob vdihavanju benzena se večina nemetaboliziranega benzena izloči z izdihanjem, presnovki benzena se izločijo z urinom. Ob zaužitju in izpostavljenosti preko kože je glavna pot eliminacije z urinom v obliki konjugiranih fenolov. Pri kratkotrajnem vdihavanju večjih koncentracij hlapov ali po zaužitju večje količine benzena je v ospredju vpliv na osrednje živčevje. Pred nastopom nezavesti se običajno pojavijo tremor, hiperrefleksija in hipertonus mišičja. Pri kronični izpostavljenosti so toksični predvsem benzenovi presnovki. Benzen ima kancerogeni, teratogeni, mutageni in imunotoksični učinek (48–50).

Toluen

Toluen (toluol, metilbenzen) se uporablja kot topilo v lepilih, barvah, lakih, pesticidih in čistilih. Je manj toksičen kot benzen. Najpogostejši poti izpostavljenosti sta preko dihal ali kože. Pogoste so zlorabe toluena z vdihavanjem lepil, kar vodi do občutkov evforije in čez čas privede v odvisnost (51). Toluen se dobro in hitro absorbira preko pljuč in prebavil, najbolj se kopiči v organih z visoko vsebnostjo maščob. Poleg telesnega maščevja se kopiči tudi v možganih, kjer povzroča depresijo osrednjega živčevja. Največ se ga nabere v predelih možganov, ki so bogati z mielinom. Večji delež absorbiranega toluena se presnavlja v jetrih s citokromi P450 v benzil alkohol in krezole, le manjši delež se izdiha v nespremenjeni obliki. Pri izpostavljenosti toluenu je najbolj prizadet centralni živčni sistem (1). Klinični znaki akutne izpostavljenosti toluenu so različni – od zmedenosti, glavobola do izgube zavesti, depresije dihanja in smrti. Ob kronični izpostavljenosti se pojavijo kognitivne motnje, motnje koordinacije,

spremembe v vedenju in motnje srčnega ritma (51).

Ksileni (dimetilbenzeni) in etilbenzen

Ksileni (m-ksilen, o-ksilen, p-ksilen) in etilbenzen so aromatski ogljikovodiki, ki imajo podobne fizikalno-kemijske lastnosti kot benzen. So sestavine nafte, pogosto jih vsebujejo tudi pesticidi, v industriji pa jih uporabljajo kot topila in sintetične intermediate. Toksikokinetika ksilenov in etilbenzena je podobna toksikokinetiki ostalih aromatskih ogljikovodikov (1). Dobro se absorbirajo preko pljuč in prebavil, po telesu se razporedijo glede na krvni pretok in vsebnost lipidov v posameznem organu. Presnavljajo se s pomočjo citokromov P450 v jetrih in izločajo z urinom, nepresnovljen del pa se izdiha (52). Ob izpostavitvi je najbolj prizadet organ centralno živčevje, v manjši meri so lahko prizadeti tudi jetra in ledvice. So manj toksični od benzena, zato so spremembe v krvni sliki večinoma blažje in jih pripisujejo primesi benzena. Prisotnost par ksilena in etilbenzena v zraku draži oči in nos, izzove kašelj in hripavost, ob daljši izpostavljenosti lahko nastane pljučni edem. Klinični znaki kronične zastrupitve so: glavobol, vrtoglavica, slabost, povečana razdražljivost, utrujenost. Do smrti lahko pride zaradi zastoja dihanja ali zastoja srčne akcije. Za ugotavljanje stopnje izpostavljenosti dokazujemo presnovek metilhipurno kislino v urinu (1).

Stiren

Stiren (vinil-benzen) je brezbarvna, viskozna tekočina ostrega vonja. V industriji se uporablja v proizvodnji različnih polimerizacijskih plastičnih mas. Vsakodnevno smo mu lahko izpostavljeni v tobačnem dimu in izpušnih plinih iz avtomobilov in tovarn. Najpogosteje se v telo vnese preko dihal ali kože. Po absorpciji se v telesu kopiči predvsem v maščobnem tkivu. Presnavlja se s pomočjo citokromov P450 v stirenov oksid. Pri akutni zastrupitvi prevladujejo znaki prizadetosti centralnega živčnega sistema z močnim draženjem kože in sluznic. Kronična zastrupitev se kaže z utrujenostjo, glavobolom, vrtoglavico, zaspanostjo, hujšanjem. Na koži se lahko kot posledica

lokalnega dražečega učinka pojavijo eritemi. Za karcinogeno in mutageno delovanje je verjetno odgovoren njegov presnovek stirenov oksid. Pri izpostavljenih se ugotovili večjo pojavnost limfatičnih in hematopoetskih neoplazem (1).

MEŠANI OGLJIKOVODIKI (NAFTNI DERIVATI ALI PETROLEJSKI DERIVATI)

Naftni derivati so mešanica alifatskih, cikličnih in aromatskih ogljikovodikov, ki vsebujejo tudi manjše količine dušikovih in žveplovih spojin. Pridobivamo jih s frakcionirano destilacijo iz surove nafte. Vsebnost snovi se med derivati razlikuje v odvisnosti od nahajališča črpaljšča nafte, postopka predelave in uporabe specifičnih aditivov (1). Absorpcija naftnih derivatov iz prebavil je slaba, povzročajo predvsem lokalno draženje sluznice. Sistemski učinek imajo le po zaužitju večjih količin ali pri dolgotrajnem vdihavanju hlapljivih spojin. Ljudje so izpostavljeni predvsem hlapljivim ogljikovodikom v velikosti od 4 do 5 C-atomov, ki pa so manj toksični kot ostale spojine z višjimi molekulskimi masami v derivatih (53). Toksični so torej predvsem zelo hlapljivi derivati, kot sta npr. bencin in kerozin, medtem ko so slabo hlapni, kot npr. mineralna olja, malo toksični. Poleg nespecifične splošne simptomatike imajo tudi pozne toksične učinke na posamezne organske sisteme zaradi toksičnih presnovkov, ki okvarijo jetra, ledvice in krvotvorne organe (1).

Bencin

Bencin je zmes tekočih alifatskih in aromatskih ogljikovodikov, ki vsebuje tudi primesi. Uporablja se kot pogonsko gorivo in v industriji lakov. Po zaužitju večjih količin ali dolgotrajnejšem vdihavanju pride do sistemskih učinkov. Deluje kot narkotik ter povzroča motnje zavesti in paralizo dihalnega centra – intenzivnost motnje je odvisna od sestave

bencina. Prav tako povzroča motnje srčnega ritma zaradi senzibilizacije srčne mišičnine na endogene kateholamine. Vpliva na jetrno encimsko aktivnost, in sicer inducira izražanje citokromov P450 in UDP-glukoroniltransferaz (54). Kronična izpostavitve hlapom lahko povzroči progresivno intersticijsko fibrozo pljuč in fibrozo popljučnice s propadanjem alveolov (55). V ledvicah pride do globulinske nefropatije (56). Dolgotrajna lokalna izpostavitve povzroča tanjšanje kože in izgubo maščevja (54). Bencinski hlapci delujejo tudi karcinogeno, saj jih povezujejo z nastankom ledvičnih karcinomov ter hepatocelularnih adenomov in karcinomov (57, 58). Hkrati obstaja reproduktivna toksičnost, saj prihaja do povečane presnovne razgradnje estrogenov in atrofije maternice. Možne so tudi okvare ostalih organov, kar pa je predvsem posledica nečistoč in dodatkov v bencinu, kot so benzen, svinčev tetraetil, metil terc-butil eter in ostalih (59).

ZAKLJUČEK

Organska topila so heterogena skupina spojin, ki smo jim vsakodnevno izpostavljeni. Pogosto se uporabljajo za raztapljanje ali redčenje snovi, ki so netopne v vodi. So sestavine barv, lakov, črnih, aerosolnih sprejev, barvil in lepil, naftnih derivatov, kot vmesni produkti nastajajo pri kemičnih sintezah. Učinki na organizmu so škodljivi, odvisni so od fizikalno-kemijskih lastnosti in koncentracije topila v vdihavem zraku. Njihova toksičnost je odvisna od številnih dejavnikov, kot so: toksičnost topila samega, način in količina izpostavljenosti, trajanje izpostavljenosti, individualna občutljivost in interakcije z ostalimi spojinami. Izpostavljenost je lahko kratkotrajna in povzroči akutne toksične učinke ali dolgotrajna, ki povzroča kronične okvare organizma, saj so organska topila teratogena, mutagena, kancerogena. Zato je pomembno redno spremljanje in vzdrževanje koncentracij organskih topil v okolju v mejah dovoljenega.

LITERATURA

1. Bruckner JV, Anand SS, Warren DA. Toxic Effects of Solvents and Vapors. In: Klaasen CD, ed. Cassarett and Doull's Toxicology. 7th ed. New York: McGraw-Hill; 2008.
2. Blount BC, Kobelski RJ, McElprang DO, et al. Quantification of 31 volatile organic compounds in whole blood using solid-phase microextraction and gas chromatography-mass spectrometry. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci* 2006; 832: 292-301.
3. Gargas ML, Burgess RJ, Voisard DE, et al. Partition coefficients of low-molecular-weight volatile chemicals in various liquids and tissues. *Toxicol Appl Pharmacol* 1989; 98: 87-99.
4. Lam CW, Galen TJ, Boyd JF, et al. Mechanism of transport and distribution of organic solvents in blood. *Toxicol Appl Pharmacol* 1990; 104: 117-29.
5. Snyder R. Xenobiotic metabolism and the mechanism(s) of benzene toxicity. *Drug Metab Rev* 2004; 36: 531-47.
6. Omiecinski CJ, Rimmel RP, Hosagrahara VP. Concise review of the cytochrome P450s and their roles in toxicology. *Toxicol Sci* 1999; 48: 151-6.
7. Raucy JL, Lasker JM, Kraner JC, et al. Induction of cytochrome P450IIE1 in the obese overfed rat. *Mol Pharmacol* 1991; 39: 275-80.
8. Medinsky MA, Schlosser PM, Bond JA. Critical issues in benzene toxicity and metabolism: the effect of interactions with other organic chemicals on risk assessment. *Environ Health Perspect* 1994; 102 Suppl 9: 119-24.
9. Lash LH, Putt DA, Hueni SE, et al. Molecular markers of trichloroethylene-induced toxicity in human kidney cells. *Toxicol Appl Pharmacol* 2005; 206: 157-68.
10. Blossom SJ, Gilbert KM. Exposure to a metabolite of the environmental toxicant, trichloroethylene, attenuates CD4+ T cell activation-induced cell death by metalloproteinase-dependent FasL shedding. *Toxicol Sci* 2006; 92: 103-14.
11. Alexander DD, Mink PJ, Mandel JH, et al. A meta-analysis of occupational trichloroethylene exposure and multiple myeloma or leukaemia. *Occup Med (Lond)* 2006; 56: 485-93.
12. Lash LH, Parker JC. Hepatic and renal toxicities associated with perchloroethylene. *Pharmacol Rev* 2001; 53: 177-208.
13. Volkel W, Friedewald M, Lederer E, et al. Biotransformation of perchloroethene: dose-dependent excretion of trichloroacetic acid, dichloroacetic acid, and N-acetyl-S-(trichlorovinyl)-L-cysteine in rats and humans after inhalation. *Toxicol Appl Pharmacol* 1998; 153: 20-7.
14. Klaassen CD, Plaa GL. Relative effects of various chlorinated hydrocarbons on liver and kidney function in mice. *Toxicol Appl Pharmacol* 1966; 9: 139-51.
15. National Toxicology Program. Toxicology and Carcinogenesis Studies of Tetrachloroethylene (Perchloroethylene) in F344/N Rats and B6C3F1 Mice. Research Triangle Park (NC): National Toxicology Program; 1986.
16. Brodtkin CA, Daniell W, Checkoway H, et al. Hepatic ultrasonic changes in workers exposed to perchloroethylene. *Occup Environ Med* 1995; 52: 679-85.
17. Verplanke AJ, Leummens MH, Herber RF. Occupational exposure to tetrachloroethene and its effects on the kidneys. *J Occup Environ Med* 1999; 41: 11-6.
18. Ashley DL, Bonin MA, Cardinali FL, et al. Blood concentrations of volatile organic compounds in a nonoccupationally exposed US population and in groups with suspected exposure. *Clin Chem* 1994; 40: 1401-4.
19. Agency for Toxic Substances and Disease Registry. Toxicological Profile for 1,1,1-Trichloroethane (Update). Atlanta (GA): Agency for Toxic Substances and Disease Registry; 2006.
20. Bruckner JV, Kyle GM, Luthra R, et al. Acute, short-term, and subchronic oral toxicity of 1,1,1-trichloroethane in rats. *Toxicol Sci* 2001; 60: 363-72.
21. Reinhardt CF, Mullin LS, Maxfield ME. Epinephrine-induced cardiac arrhythmia potential of some common industrial solvents. *J Occup Med* 1973; 15: 953-5.
22. DiVincenzo GD, Kaplan CJ. Uptake, metabolism, and elimination of methylene chloride vapor by humans. *Toxicol Appl Pharmacol* 1981; 59: 130-40.
23. Andersen ME, Clewell HJ, Gargas ML, et al. Physiologically based pharmacokinetics and the risk assessment process for methylene chloride. *Toxicol Appl Pharmacol* 1987; 87: 185-205.
24. Lash AA, Becker CE, So Y, et al. Neurotoxic effects of methylene chloride: are they long lasting in humans? *Br J Ind Med* 1991; 48: 418-26.
25. Burek JD, Nitschke KD, Bell TJ, et al. Methylene chloride: a two-year inhalation toxicity and oncogenicity study in rats and hamsters. *Fundam Appl Toxicol* 1984; 4: 30-47.
26. Mennear JH, McConnell EE, Huff JE, et al. Inhalation toxicity and carcinogenesis studies of methylene chloride (dichloromethane) in F344/N rats and B6C3F1 mice. *Ann N Y Acad Sci* 1988; 534: 343-51.
27. Green T. Methylene chloride induced mouse liver and lung tumours: an overview of the role of mechanistic studies in human safety assessment. *Hum Exp Toxicol* 1997; 16: 3-13.
28. Aggazzotti G, Fantuzzi G, Righi E, et al. Environmental and biological monitoring of chloroform in indoor swimming pools. *J Chromatogr A* 1995; 710: 181-90.
29. Davidson IW, Sumner DD, Parker JC. Chloroform: a review of its metabolism, teratogenic, mutagenic, and carcinogenic potential. *Drug Chem Toxicol* 1982; 5: 1-87.

30. Nakajima T, Elovaara E, Okino T, et al. Different contributions of cytochrome P450 2E1 and P450 2B1/2 to chloroform hepatotoxicity in rat. *Toxicol Appl Pharmacol* 1995; 133: 215-22.
31. Constan AA, Sprankle CS, Peters JM, et al. Metabolism of chloroform by cytochrome P450 2E1 is required for induction of toxicity in the liver, kidney, and nose of male mice. *Toxicol Appl Pharmacol* 1999; 160: 120-6.
32. Kegelmeyer AE, Sprankle CS, Horesovsky GJ, et al. Differential display identified changes in mRNA levels in regenerating livers from chloroform-treated mice. *Mol Carcinog* 1997; 20: 288-97.
33. Sprankle CS, Larson JL, Goldsworthy SM, et al. Levels of myc, fos, Ha-ras, met and hepatocyte growth factor mRNA during regenerative cell proliferation in female mouse liver and male rat kidney after a cytotoxic dose of chloroform. *Cancer Lett* 1996; 101: 97-106.
34. Fabrizio L, Taylor GW, Canas B, et al. Adduction of the chloroform metabolite phosgene to lysine residues of human histone H2B. *Chem Res Toxicol* 2003; 16: 266-75.
35. Schwetz BA, Leong BK, Gehring PJ. Embryo- and fetotoxicity of inhaled chloroform in rats. *Toxicol Appl Pharmacol* 1974; 28: 442-51.
36. Murray FJ, Schwetz BA, McBride JG, et al. Toxicity of inhaled chloroform in pregnant mice and their offspring. *Toxicol Appl Pharmacol* 1979; 50: 515-22.
37. Weber LW, Boll M, Stampfl A. Hepatotoxicity and mechanism of action of haloalkanes: carbon tetrachloride as a toxicological model. *Crit Rev Toxicol* 2003; 33: 105-36.
38. Recknagel RO, Glende EA, Dolak JA, et al. Mechanisms of carbon tetrachloride toxicity. *Pharmacol Ther* 1989; 43: 139-54.
39. Dziadecki J. Toxic effect of carbon tetrachloride on the myocardium. *Clinical aspects. Med Pr* 1984; 35: 191-4.
40. Nagano K, Sasaki T, Umeda Y, et al. Inhalation carcinogenicity and chronic toxicity of carbon tetrachloride in rats and mice. *Inhal Toxicol* 2007; 19: 1089-103.
41. Leth PM, Gregersen M. Ethylene glycol poisoning. *Forensic Sci Int* 2005; 155: 179-84.
42. Hess R, Bartels MJ, Pottenger LH. Ethylene glycol: an estimate of tolerable levels of exposure based on a review of animal and human data. *Arch Toxicol* 2004; 78: 671-80.
43. Spencer PJ. New toxicity data for the propylene glycol ethers - a commitment to public health and safety. *Toxicol Lett* 2005; 156: 181-8.
44. Flowers L, Broder MW, Forsyth C. Toxicological review of acetone (CAS No. 67-64-1). In: Integrated Risk Information System (IRIS) [Internet]. Washington (DC): United States Environmental Protection Agency. Dosegjjivo na: <http://www.epa.gov/IRIS/subst/0128.htm>
45. Arts JH, Mojet J, van Gemert LJ, et al. An analysis of human response to the irritancy of acetone vapors. *Crit Rev Toxicol* 2002; 32: 43-66.
46. Duarte-Davidson R, Courage C, Rushton L, et al. Benzene in the environment: an assessment of the potential risks to the health of the population. *Occup Environ Med* 2001; 58: 2-13.
47. Carletti R, Romano D. Assessing health risk from benzene pollution in an urban area. *Environ Monit Assess* 2002; 80: 135-48.
48. Ahmad Khan H. Benzene's toxicity: a consolidated short review of human and animal studies. *Hum Exp Toxicol* 2007; 26: 677-85.
49. Whysner J, Reddy MV, Ross PM, et al. Genotoxicity of benzene and its metabolites. *Mutat Res* 2004; 566: 99-130.
50. Snyder R. Benzene and leukemia. *Crit Rev Toxicol* 2002; 32: 155-210.
51. Filley CM, Halliday W, Kleinschmidt-DeMasters BK. The effects of toluene on the central nervous system. *J Neuro-pathol Exp Neurol* 2004; 63: 1-12.
52. Kafferlein HU, Goen T, Angerer J. Musk xylene: analysis, occurrence, kinetics, and toxicology. *Crit Rev Toxicol* 1998; 28: 431-76.
53. Kearney CA, Dunham DB. Gasoline vapor exposures at a high volume service station. *Am Ind Hyg Assoc J* 1986; 47: 535-9.
54. Poon R, Chu I, Bjarnason S, et al. Short-term inhalation toxicity of methanol, gasoline, and methanol/gasoline in the rat. *Toxicol Ind Health* 1995; 11: 343-61.
55. Lykke AW, Stewart BW. Fibrosing alveolitis (pulmonary interstitial fibrosis) evoked by experimntal inhalation of Gasoline vapours. *Experientia* 1978; 34: 498.
56. Halder CA, Holdsworth CE, Cockrell BY, et al. Hydrocarbon nephropathy in male rats: identification of the nephrotoxic components of unleaded gasoline. *Toxicol Ind Health* 1985; 1: 67-87.
57. Short BG, Steinhagen WH, Swenberg JA. Promoting effects of unleaded gasoline and 2,2,4-trimethylpentane on the development of atypical cell foci and renal tubular cell tumors in rats exposed to N-ethyl-N-hydroxyethyl-nitrosamine. *Cancer Res* 1989; 49: 6369-78.
58. MacFarland HN, Ulrich CE, Holdsworth CE. A chronic inhalation study with unleaded gasoline vapor. *J AmCol Toxicol* 1984; 3: 231-48.
59. Standeven AM, Blazer DG, 3rd, Goldsworthy TL. Investigation of antiestrogenic properties of unleaded gasoline in female mice. *Toxicol Appl Pharmacol* 1994; 127: 233-40.