

Pregledni rad
UDK 628.512:546.13

PROCJENA OPASNOSTI
PO ZDRAVLJE STANOVNIŠTVA
OD ZAGAĐENJA OKOLINE VINILKLORIDOM

D. KELLO* i J. F. STARA

* *Fogarty International Center, NIH, U. S. Department of Health, Education and Welfare i Environmental Criteria Assessment Office, U. S. Environmental Protection Agency, Cincinnati, USA*

(Primljeno 30. V 1979)

Prva četiri slučaja angiosarkoma jetre u radnika zaposlenih u tvornici vinilklorida opisana su 1974. godine. Taj je izvještaj privukao pažnju svjetske javnosti i potakao brojna retrospektivna epidemiološka istraživanja među radnicima zaposlenim u industriji vinilklorida, kao i čitav niz klasičnih farmakokinetičkih i toksikoloških studija na eksperimentalnim životinjama. Namjera ovog prikaza je da sažme raspoložive znanstvene podatke o izloženosti, farmakokinetici i toksikologiji vinilklorida. Posebna je pažnja posvećena procjeni opasnosti po zdravlje stanovništva od zagađenja okoline vinilkloridom.

Kloretilen, spoj mnogo poznatiji pod imenom vinilklorid, sintetiziran je prvi put 1935. godine tokom *Regnaultovih* opsežnih istraživanja na području halogenacije ugljikovodika (1). Vinilklorid je klorirani olefinski ugljikovodik koji se kod sobne temperature nalazi u plinovitom stanju (tablica 1). Tom spoju nije bila poklonjena osobita pažnja sve dok nisu *Klatte* i *Rollett* (3) pokušali 1917. godine, zbog nestašice gume u Njemačkoj, iskoristiti njegovo svojstvo da se u prisutnosti ultravioletnog svjetla ili peroksida polimerizira u lance polivinilklorida (4). Njegova široka primjena započnje tek deset godina kasnije kada je *B. F. Goodrichu* pošlo za rukom da razvije tehnologiju industrijske plastifikacije polimera vinilklorida (5). Ubrzo vinilklorid postaje nezamjenjiv u pro-

* Stalna adresa: Institut za medicinska istraživanja i medicinu rada, Zagreb

izvodnji vodozaštitnog materijala, izolaciji žica i vojnoj industriji. Međutim, do golema porasta proizvodnje dolazi tek nakon drugog svjetskog rata kada polivinil postaje sastavnim dijelom mnogih proizvoda široke potrošnje. To najbolje pokazuju statistički podaci prema kojima je još 1945. godina ukupna svjetska proizvodnja vinilklorida iznosila oko 50 tisuća tona, dok je 1974. godine samo u SAD proizvedeno oko 2,5 milijuna tona (6).

Tablica 1.

Fizikalna i kemijska svojstva vinilklorida²

Strukturna formula	$\begin{array}{c} \text{H} > \text{C} = \text{C} < \text{Cl} \\ \text{H} > & & < \text{H} \end{array}$ CH_2CHCl
Molekularna težina	62,5
Fizičko stanje	plin
Vrelište	-13,8 °C
Talište	-159,71 °C
Pritisak pare	2 580 mm Hg (20 °C)
Topljivost	0,11 g/100 g vode
Granice gorenja	4,22% (vol. u zraku)
Temperatura paljenja	472,22 °C
Konverzijski odnosi (25° C, 1 atm.)	
1 ppm	2,56 mg/m ³
1 mg/l	391 ppm

Imajući u vidu te podatke, lako je razumjeti izuzetnu zabrinutost svjetske javnosti izazvanu objavljivanjem nalaza *Creecha* i *Johnsona* (7) koji su 1974. godine ustanovili među radnicima zaposlenim u procesu polimerizacije vinilklorida četiri slučaja angiosarkoma jetre. Kako je angiosarkom jetre izuzetno rijedak oblik malignog tumora, tako da se pod normalnim okolnostima može očekivati godišnje svega jedan slučaj na 4 do 7 milijuna ljudi (8), posumnjalo se da bi vinilklorid mogao posjedovati karcinogena svojstva. S ciljem da se u što kraćem vremenu dobije što potpunija slika o opsegu i ozbiljnosti situacije, započeta su širom svijeta opsežna retrospektivna epidemiološka i klinička istraživanja među radnicima zaposlenim u industriji plastike. Istodobno započeta kompleksna istraživanja na životinjama pomogla su da se znatno bolje razumiju farmakokinetička i toksična svojstva vinilklorida, te posebno odnos doze i učinka u funkciji vremena. Iako je danas nakon četiri godine intenzivnih istraživanja ostao još otvoren niz pitanja, dobiveni

rezultati daju dovoljno elemenata za zaključak da slika i nije tako crna kao što se u početku mislilo. Preporučeni i prihvaćeni standardi obećavaju, ukoliko se budu striktno poštovali, da će vinilklorid i polivinilklorid ostati i dalje u širokoj upotrebi bez veće opasnosti po ljudsko zdravlje.

Osnovna namjera ovog prikaza je da sažme raspoložive znanstvene podatke o biološkim učincima vinilklorida s posebnim naglaskom na ocjenu opasnosti od zagađenja okoline na ljudsko zdravlje. Cijeli je prikaz podijeljen u četiri osnovna dijela: izvori izloženosti, farmakokinetika, toksični učinci vinilklorida, te procjena opasnosti od izloženosti putem zagađenja čovjekove sredine. Gdje god je to bilo moguće izdvojeni su rezultati istraživanja na životinjama od onih na ljudima. U prvom dijelu prikaza dat je pregled osnovnih izvora izloženosti putem vode, hrane i zraka. Značajan prostor je dat farmakokinetici koja obuhvaća apsorpciju, distribuciju, metabolizam, izlučivanje, te sinergizam i antagonizam vinilklorida. Posebna pažnja je posvećena učincima vinilklorida koji su razmotreni u poglavljima akutne i subakutne toksičnosti, kronične toksičnosti, te u poglavljima o teratogenim, mutagenim i karcinogenim učincima. U zaključnom dijelu prikaza iznesena je procjena opasnosti od zagađenja okoline vinilkloridom na ljudsko zdravlje.

IZVORI IZLOŽENOSTI

Čovjek može biti izložen vinilkloridu putem vode, hrane i zraka. Iako je tokom posljednje četiri godine objavljen značajan broj radova o koncentracijama vinilklorida u životnoj sredini čovjeka, o pojedinim specifičnim situacijama ili čak čitavim područjima još nema gotovo nikakvih podataka. Tako npr. nismo našli ni jedan objavljeni podatak o koncentracijama vinilklorida u životnoj sredini Jugoslavije. Sakupljanje tih informacija predstavlja svakako prvi korak u pravilnoj procjeni situacije, a potom i donošenja određenih preporuka i regulativnih mjera.

Voda. Kao posljedica onečišćenja industrijskih otpadnih voda mogu se naći izvjesne količine vinilklorida i u površinskim vodama. Koncentracije vinilklorida u otpadnim vodama ovise prvenstveno o tehnologiji proizvodnje, kao i o metodi primijenjenoj prilikom njihovog pročišćavanja. U istraživanjima provedenim u sedam zasebnih područja SAD (koja su obuhvaćala 12 tvornica vinilklorida ili polivinilklorida) ustanovljeno je da su se koncentracije vinilklorida kretale u rasponu od 0,05 do 20 ppm (9). Međutim, većina vrijednosti se kretala oko 2 do 3 ppm. Iako niska topljivost i visoka hlapljivost vinilklorida u vodi ograničava njegov sadržaj u datom volumenu, prisutnost nekih soli povećava njegovu topljivost, što treba imati u vidu pri procjeni opasnosti od onečišćenih otpadnih voda (6).

Upotreba polivinilskih cijevi u vodovodnoj mreži predstavlja drugi po važnosti izvor vinilklorida u vodi za piće. Nedavno objavljena studija *Dressmana* i *McFarrena* (10) je pokazala da nivo vinilklorida u vodi iz vodovodne mreže s polivinilskim cijevima ovisi o dužini i starosti cijevi. Voda iz najdužih i nedavno ugrađenih cijevi sadržavala je najvišu koncentraciju vinilklorida ($1,4 \mu\text{g/l}$), dok su u 9 godina starim cijevima ustanovljeni samo tragovi ($0,03$ i $0,06 \mu\text{g/l}$). Međutim, neka druga istraživanja pokazuju da u vodi za piće koncentracije mogu biti i više od $5 \mu\text{g/l}$ (11), što je ovisilo o tehnologiji primijenjenoj u proizvodnji polivinilskih cijevi. Zbog toga je u SAD 1977. godine donesen standard koji određuje da polivinilske cijevi ne smiju sadržavati više od 10 ppm rezidualnog monomera vinilklorida. Pregledom literature nismo našli podatke o koncentracijama vinilklorida u jugoslavenskim vodama.

Sudbinu vinilklorida u vodenom ekosistemu istražili su na tzv. zatvorenom modelu *Lu* i suradnici (12). Dobiveni rezultati na pet vrsta vodenih organizama, uključujući alge i ribe, pokazuju da se zbog vrlo niske bioakumulacije vinilklorida i njegovih metabolita, vodena flora i fauna mogu koristiti za ljudsku prehranu bez ikakve opasnosti.

Hrana. Glavni izvor vinilklorida u ljudskoj hrani su omoti i posude napravljene od polivinila u kojima se drže brojni prehrambeni proizvodi. Međutim, zbog niske topljivosti vinilklorida u vodi na taj se način mogu osloboditi samo male količine monomera. Ograničeni broj istraživanja pokazuje da se koncentracije vinilklorida u tako držanim živežnim namirnicama kreću u rasponu od tragova do 9 ppm (6), što ovisi prvenstveno o sadržaju rezidualnog monomera u polivinilu, kao i o dužini stajanja.

Mnogo veću opasnost, međutim, predstavljaju proizvodi koji sadrže alkohol, u kojima se vinilklorid neusporedivo bolje otapa. Ustanovljeno je da tako držani likeri mogu sadržavati i 20 ppm vinilklorida (13). Kako povišene koncentracije vinilklorida uzrokuju i promjenu boje, te neugodan okus, u SAD je još 1973. zabranjeno držanje alkoholnih pića u plastičnim posudama (14). O sadržaju vinilklorida u hrani na jugoslavenskom tržištu ne postoje objavljeni podaci.

Zrak. Istraživanja su pokazala da zrak predstavlja glavni put ulaska vinilklorida u ljudski organizam, kako u profesionalno eksponiranih radnika tako i u stanovništva koje živi u blizini VC/PVC tvornica. Kako toksikološki podaci nisu upozoravali na posebnu opasnost od izloženosti vinilkloridu, sve do 1974. godine nisu obavljana nikakva sistematska mjerenja, tako da je najveći dio postojećih informacija o njegovim koncentracijama u zraku izveden iz procjena temeljenih na poznavanju tehnologije, opsega proizvodnje i primijenjenih mjera zaštite.

Objavljujući 1949. godine nalaze o oštećenju jetre kod radnika zaposlenih u proizvodnji vinilklorida *Tribukh* i suradnici (15) uzgredno spominju da su se njegove koncentracije kretale u rasponu između 1 i 470

ppm. Zanimljivo je istaći da su patološki nalazi na jetri bili pripisani toksičnim učincima katalizatora primijenjenih u proizvodnom procesu sinteze vinilklorida. *Filatova* i *Gronsborg* (16) objavljuju 1957. godine rezultate istraživanja o koncentracijama vinilklorida u nekoliko tvornica širom Sovjetskog Saveza. Ustanovljene vrijednosti su se kretale u rasponu između 8 i 16 000 ppm sa srednjom dispozicijom od 20 do 300 ppm. U Sjedinjenim Američkim Državama započela je još 1950. godine Dow Chemical kompanija sistematska mjerenja koncentracije vinilklorida u radnoj atmosferi svojih pogona. Izmjerene koncentracije bile su u prosjeku niže od 500 ppm, dok su maksimalne dosezale i 4 000 ppm (17). Primjenom posebnih mjera ta je kompanija uspjela još 1960. godine smanjiti ekspoziciju radnika na 25 ppm, iako su se mogle povremeno izmjeriti i vrijednosti od 500 ppm. Pošto se 1974. godine posumnjalo da bi vinilklorid mogao biti uzrokom angiosarkoma jetre (7), gotovo sve zemlje donose stroge propise kojima se njegova koncentracija u radnoj atmosferi smanjuje na nivo ispod 1 ppm (5). U Jugoslaviji, nažalost, danas još važi standard iz 1971. godine, prema kojem je 75 ppm maksimalno dozvoljena koncentracija vinilklorida u radnoj atmosferi (179). Suvišno je naglašavati važnost što hitnije revizije tog zastarjelog standarda.

Objavljeni podaci pokazuju da su koncentracije vinilklorida u radnoj atmosferi nekih jugoslavenskih pogona još tokom 1974. godine znatno premašivale 50 ppm. Prema navodima *Zorice* i suradnika (18) prosječne su se koncentracije kretale u pogonu tlačne destilacije i suspenzijske polimerizacije u granicama od 40 do 55 ppm, u pogonu emulzijske polimerizacije oko 160 ppm, a u sušionici PVC praha oko 385 ppm.

O izloženosti stanovništva vinilkloridu putem zraka do 1974. godine ne postoje nikakvi direktni podaci. Sigurno je, međutim, da je najveći izvor izloženosti bila primjena VC kao neutralnog raspršivača kod lakova za kosu, pesticida i dezodoransa (19). Smjese raspršivača sa 22 ili više posto vinilklorida pokazale su se odličnima u pogledu sigurnosti punjenja pod pritiskom, slabe zapaljivosti i niske korozivnosti za kontejnere (20). Procjene su pokazale da je zbog široke primjene raspršivača prosječna tjedna ekspozicija mogla dosizati u domaćinstvima SAD i 600 ppm (tablica 2). Iako rezultati nekih toksikoloških istraživanja nisu upućivali da bi raspršivači mogli biti štetni po zdravlje (22), nakon 1974. godine gotovo sve zemlje zabranjuju dalju primjenu vinilklorida u raspršivačima.

Usprkos brojnim mjerama zaštite, zbog izvanredno velike proizvodnje u okolinu se još uvijek oslobađaju značajne količine vinilklorida. Tokom 1974. godine započinja Agencija za zaštitu okoline SAD opsežna istraživanja s ciljem da ustanovi koji se dio od ukupne proizvodnje vinilklorida odbacuje u okolinu (6). Proračuni su pokazali da je 1974. godine proizvedeno u SAD oko 2,6 milijuna tona vinilklorida i oko 2,1 milijun tona polivinilklorida pri čemu je ukupna količina odbjeglog vinilklorida u zrak bila veća od sto tisuća tona. Iz tih je podataka nadalje

proračunato da se tokom prosječnog proizvodnog procesa otpusti u okolinu oko 0,45 kg na 100 kg proizvedenog vinilklorida, odnosno na 100 kg proizvedenog polivinilklorida oko 4 kg monomera. Koncentracije vinilklorida u zraku oko tvornica značajno su ovisile i o geografskim i meteorološkim uvjetima. Maksimalno ustanovljena koncentracija vinilklorida

Tablica 2.

Procjena tjedne izloženosti pri upotrebi vinilklorida u raspršivačima (ppm/h) (21)

Lak za kosu	245
Dezodorans	63
Pesticidi	35
Sobni dezodorans ili dezinficijens	75
Poliš za namještaj	150
Ukupno	568

u zraku je bila 33 ppm (84,48 mg/m³) na udaljenosti od 0,5 km od centra tvornice (6). Iako temeljena na ograničenom broju podataka, studija upućuje na zaključak da u manje od 10% slučajeva koncentracije monomera u zraku premašuju 1 ppm (2,56 mg/m³) u naseljenim područjima oko VC/PVC tvornica. Neka druga mjerenja provedena u SAD tokom 1975. godine pokazuju da je srednja izloženost stanovništva koje živi u polunjeru od 8 km oko VC/PVC tvornica bila oko 17 ppb (23).

Iako ne postoje direktni podaci o izloženosti jugoslavenskog stanovništva vinilkloridu putem zraka, može se pretpostaviti na temelju nekih objavljenih radova (18) da je ona bila slična kao i u SAD.

FARMAKOKINETIKA

Apsorpcija putem respiratornog trakta. Rezultati istraživanja na životinjama pokazuju da se vinilklorid može vrlo brzo apsorbirati iz pluća i naći u krvotoku (24). U štakora koji su bili izloženi 5 minuta koncentraciji od 20 000 ppm (¹⁴C) vinilklorida u zraku, C-14 je nađen u jetri, žučovodu, probavnom traktu i bubrezima već 10 minuta nakon početka inhalacijske ekspozicije. Koncentracija vinilklorida i njegovih metabolita dostigla je u spomenutim tkivima maksimum tri sata nakon prestanka izloženosti s time što je ¹⁴C aktivnost dodatno ustanovljena i u mokraćnom traktu, timusu, koži, te u slinovnim i suznim žlijezdama. *Watanabe* i suradnici (25) te *Bolt* i suradnici (26) su u svojim istraživanjima također ustanovili vrlo brzu apsorpciju vinilklorida kroz respiratorni trakt i brzu ekvilibraciju atmosferskog vinilklorida s organizmom.

Iako ne postoje direktni podaci o apsorpciji vinilklorida iz pluća ljudi, pretpostavlja se da su vrijednosti slične onima dobivenim na životinjama.

Apsorpcija iz probavnog trakta. Apsorpciju i sudbinu oralno primijenjenog vinilklorida detaljno su istražili *Watanabe* i suradnici (27). Iz sažetih podataka prikazanih na tablici 3. proizlazi da se gotovo ukupna količina oralno primijenjenog vinilklorida apsorbira iz probavnog trakta, i to neovisno o dozi.

Tablica 3.

Sudbina vinilklorida nakon jednokratne oralne primjene (27)

	Doza (mg/kg)		
	0,05	1,0	100
Izdahnuto:			
kao vinilklorid	1,4 ^a	2,1	66,6
kao CO ₂	9,0	13,3	2,5
Mokraća	68,3	59,3	10,8
Stolica	2,4	2,2	0,5
Kostur i tkiva	10,1	11,1	1,8
Ukupno	91,2	88,0	82,2

a) Vrijednosti su izražene kao postotak ¹⁴C aktivnosti 72 sata nakon oralne primjene ¹⁴C-vinilklorida

Uspoređujući sudbinu vinilklorida u štakora nakon jednokratne ili ponovljene primjene, *Watanabe* i suradnici (28) su ustanovili da su brzina i način izlučivanja bili isti kao i kod inhalacijske ekspozicije. Upotrijebivši mužjake Wistar štakora, *Withey* (29) je ustanovio da nakon oralne primjene u obliku vodene otopine ili otopine biljnog ulja, vinilklorid prelazi vrlo brzo iz probavnog trakta u krvotok. Priroda otopine nije imala gotovo nikakva utjecaja na apsorpciju ili kinetiku izlučivanja.

Withey i *Collins* (30) su pokušali na temelju vlastitih podataka i rezultata istraživanja drugih autora razviti matematički model za uspoređivanje odnosa između oralno primijenjene doze i inhalacijske ekspozicije. Koristeći se krivuljama nivoa vinilklorida u krvi štakora u jedinici vremena, oni zaključuju da dnevna oralna doza od 20 ppm vinilklorida odgovara inhalacijskoj ekspoziciji od oko 2 ppm kroz 24 sata.

Budući da nema objavljenih podataka o apsorpciji vinilklorida u ljudi, može se zaključiti iz pokusa na životinjama da za razliku od brojnih polutanata, gastrointestinalni trakt čovjeka ne predstavlja zapreku za ulazak vinilklorida u organizam.

Apsorpcija kroz kožu. Iz ograničenog broja objavljenih podataka može se zaključiti da je apsorpcija vinilklorida kroz kožu vrlo malena. Proračun temeljen na perkutanoj apsorpciji vinilklorida u Rhesus majmuna pokazuje da bi čovjek visok 182 cm i težak 90 kg, te izložen tokom 2 sata koncentraciji od 2 000 ppm vinilklorida u zraku mogao apsorbirati kroz kožu količinu koja odgovara inhalaciji koncentracije od 0,2 ppm kroz 8 sati (31).

Raspodjela po organizmu. Neovisno o načinu primjene, vinilklorid će se vrlo brzo naći u krvotoku i njegova će koncentracija rasti sve dok ne dostigne određeni plato, na kojem se održava još izvjesno vrijeme i nakon prestanka ekspozicije (24, 28). *Withey* (29) je našao da tek petog sata nakon prestanka inhalacijske ekspozicije dolazi do naglog pada koncentracije vinilklorida u krvi štakora. Međutim, zbog vrlo brze razgradnje i ekskrecije iz organizma, ustanovljene vrijednosti vinilklorida su bile u svim tkivima vrlo niske. *Bolt* i suradnici (32) su ustanovili u pokusima na štakorima da je postotak ugrađenog ^{14}C po gramu tkiva bio nakon inhalacijske ekspozicije (^{14}C) vinilkloridu tokom 5 sati najviši u bubrezima (2,13%), jetri (1,86%) i slezeni (0,73%). *Watanabe* i suradnici (27) su našli da jetra štakora sadrži trećeg dana nakon jednokratne oralne primjene najviši postotak vinilklorida ili njegovih metabolita. Slične je rezultate dobio i *Duprat* (24) u svojim inhalacijskim pokusima na štakorima.

Metabolizam. Na temelju nedavno objavljenih rezultata istraživanja na štakorima, može se zaključiti da je organizam sisavaca sposoban da vrlo brzo razgradi vinilklorid na nekoliko osnovnih metabolita. Istraživanja su također pokazala da može doći do zasićenja njegovih metaboličkih putova (26, 27, 33-35). To najbolje pokazuju i rezultati *Watanabea* i suradnika (27) ukratko prikazani na tablici 3. Kod niskih koncentracija (0,05 mg/kg) vinilklorid je bio gotovo potpuno metaboliziran i u izdahnutom zraku moglo se naći svega 1,4% vinilklorida. U slučaju gdje su štakori primili visoku dozu vinilklorida (100 mg/kg), najveći se dio nije razgradio i u izdahnutom zraku ga je bilo čak 66,6% od oralno primijenjene doze. Ustanovljeno je da etanol i pirozol inhibiraju razgradnju vinilklorida što navodi na zaključak da njegov metabolički put uključuje alkoholnu dehidrogenazu (26, 27, 33). Pokusi su pokazali da taj osnovni metabolički put postaje zasićen kada izloženost vinilkloridu prijeđe nivo od 220 do 250 ppm u zraku. Pretpostavlja se da u slučaju kada je organizam izložen višim koncentracijama, metabolizam vinilklorida teče sekundarnim putovima koji uključuju oksidaciju i peroksidaciju. Opsežna evidencija pokazuje da oksidaze imaju važnu ulogu u metabolizmu vinilklorida. Tako pretretman štakora fenobarbitolom, koji je uključen u metabolizam oksidaza, povećava ujedno toksičnost vinilklorida. *Hefner* i suradnici (33) smatraju da se detoksikacija vinilklorida odigrava prvenstveno u jetri oksidacijom do polarnih spojeva, koji tada mogu biti

konjugirani do glutationa i cisteina, te da se kao takvi kovalentno vezani metaboliti vinilklorida onda izlučuju urinom. *Kappus* i suradnici (27, 38) su ustanovili da mikrosomi jetre kataliziraju kovalentno vezanje metabolita vinilklorida na proteine i nukleinske kiseline. Smatra se da bi kloretilen oksid mogao biti osnovni mikrosomski metabolit sposoban da alkira te celularne makromolekule (39). *Watanabe* i suradnici (28, 35) su ustanovili da je aktivnost mikrosomskih enzima u osnovi bila jednaka u jednokratno ili ponovljeno eksponiranih štakora vinilkloridu, kao i u kontrolnoj skupini životinja. Međutim, kovalentno vezanje metabolita vinilklorida na jetrene makromolekule bilo je znatno veće u višekratno izloženih štakora nego u druge dvije grupe životinja. Koncentracije neproteinskih sulfhidrilnih spojeva bile su također znatno veće u životinja koje su ponovljeno primile vinilklorid. Na temelju tih nalaza autori zaključuju da iako ponovljena primjena vinilklorida nije uzrokovala njegovu biotransformaciju, ona utječe na povećano vezanje elektrofilnih metabolita vinilklorida na makromolekule jetre, a potom i na njegovu povećanu toksičnost, što uključuje i karcinogenost. Taj je zaključak u skladu s mišljenjem nekih drugih autora (38, 40, 41) prema kojima se vinilklorid može metabolizirati do aktivnih karcinogenih elektrofilnih molekula, koje tada kovalentno reagiraju sa staničnim makromolekulama.

Izlučivanje. Rezultati opsežnih istraživanja *Watanabea* i suradnika (25, 27) pokazuju da koncentracija značajno utječe na brzinu, način i oblik izlučivanja vinilklorida ili njegovih metabolita. Mjereći aktivnost ^{14}C tokom tri dana nakon jednokratne oralne primjene vinilklorida obilježenog sa ^{14}C , oni su ustanovili da se kod niskih doza (0,05 mg/kg) najveći dio izluči urinom (68%), te svega oko 10% u obliku izdahnutog vinilklorida (1,4%) ili CO (9%). Kod visokih doza (100 mg/kg) situacija je bila upravo obrnuta i štakori su izlučili urinom svega 10% od primijenjene aktivnosti, a putem izdahnutog zraka oko 69% — od čega je na vinilklorid otpalo 66,6%, a na CO 2,5% od primijenjene doze (tablica 3). Fekalna ekskrecija je bila vrlo niska i kretala se u rasponu između 0,5 i 2,4% od oralno primijenjene aktivnosti. Mjereći izlučivanje oralno, intravenski ili intraperitonealno primijenjenog ^{14}C -vinilklorida štakorima (250 $\mu\text{g}/\text{kg}$), *Green* i *Hathway* (42) su dobili slične rezultate kao i *Watanabe* i suradnici (25, 27). Tokom puna 24 sata štakori su izlučili oko 96% doze neovisno o načinu primjene.

Analiza štakorskog urina uz pomoć tekuće kromatografije pod pritiskom (tablica 4) pokazuje da više od 60% aktivnosti ^{14}C izlučene urinom sadrže dva osnovna metabolita vinilklorida: tiodiglikolna kiselina i N-acetil-S-cistein (27). Količina i način primjene pritom nisu imali važnu ulogu. Ta dva metabolita vinilklorida su ustanovljena i u nekim drugim istraživanjima (43, 44).

Tablica 4.

Analiza štakorskog urina uz pomoć tekuće kromatografije pod pritiskom (27)

Spoj	Doza (mg/kg)		
	0,05	1,0	100
N-acetil-S-cistein	30 ^a	36	29
Tiodiglikolna kiselina	26	24	25

a) Vrijednosti su izražene kao postotak od ukupne radioaktivnosti urina nakon oralne primjene ¹⁴C-vinilklorida

Nedavno objavljeni rezultati istraživanja *Mullera* i suradnika (45) pokazuju da postoji jaka korelacija između koncentracije vinilklorida u radnoj atmosferi i količine tiodiglikolne kiseline izlučene urinom u izloženih radnika. Vrijedno je istaći da su čak koncentracije ispod 5 ppm vinilklorida u zraku uzrokovale povišenu ekskreciju metabolita.

Sinergistička i antagonistička svojstva. *Hefner* i suradnici (33) su ustanovili da pirazol smanjuje razgradnju vinilklorida u štakora ako se primijeni jedan sat prije inhalacijske ekspozicije. Kako je odranije poznato da pirazol inhibira alkoholnu dehidrogenazu, smatra se da je to mehanizam kojim on utječe na razgradnju vinilklorida (46). Pokusi na štakorima su pokazali da i pretretman fenobarbitalom, kloriranim bifenilima (PCB), te heksaklorobenzenom uzrokuje povišenje hepatotoksičnosti vinilklorida (47-49). inhibirajući najvjerojatnije oksidazne enzime.

Ustanovljeno je da pretretman štakora etanolom također sprečava razgradnju vinilklorida na čemu se temelji tumačenje rezultata najnovijih istraživanja koja pokazuju da alkohol povisuje incidenciju tumora uzrokovanih vinilkloridom. *Radike* i suradnici (50) su ustanovili da se u grupi štakora koji su primali 500 ppm vinilklorida sa 5% etanola pojavio prvi angiosarkom jetre upola ranije nego u grupi životinja izloženih samo vinilkloridu.

Pokusi na štakorima pokazuju da između vinilklorida i vinilidinklorida-dva monomera koji se pojavljuju kao toksični spojevi u proizvodnji vinilkopolimera (51) — postoji značajna biološka interakcija (52). Istodobna primjena vinilklorida (1 000 ppm) s vinilidinkloridom (200 ppm) tokom četiri sata spriječila je povišenje sadržaja nekih serumskih transaminaza, inače prvog znaka trovanja vinilidinkloridom.

UČINCI VINILKLORIDA U POKUSNIH ŽIVOTINJA

Akutna i subakutna toksičnost. *Patty* i suradnici (53) objavljuju 1930. godine prve podatke o akutnoj toksičnosti vinilklorida. Izloženost vrlo visokoj koncentraciji vinilklorida u zraku (10%) uzrokovala je narkozu,

a potom i smrt zamorčadi za 30 do 60 minuta. Patološki nalaz je pokazivao kongestiju i edem pluća, te hiperemiju bubrega i jetre. Niže koncentracije uzrokovale su samo ataksiju i narkozu bez drugih patoloških promjena. Kako su na temelju svojih rezultata istraživanja *Peoples* i *Leake* (54) došli do istog zaključka, tj. da vinilklorid spada u spojeve nižeg reda toksičnosti, predloženo je da bi se on mogao iskoristiti zbog svojih narkotičnih svojstava u anesteziologiji. Vinilklorid, međutim, nije nikada našao kao anestetik širu primjenu, jer su neka naknadno provedena istraživanja na psima upozorila da anestetički učinci često mogu biti udruženi sa srčanom aritmijom (55-57).

Neki sintetski spojevi mogu, kao što je već ranije istaknuto, imati sinergističko djelovanje u interakciji s toksičnim učincima vinilklorida. Istraživanja su pokazala da pretretman pirazolom (33), fenobarbitalom, polikloriranim bifenilima (PCB) i heksaklorobenzenom (49, 58, 59) uzrokuje značajno povišenje akutne toksičnosti vinilklorida. Tu je činjenicu potrebno imati u vidu prvenstveno pri donošenju određenih regulativnih mjera koje bi trebale zaštititi stanovništvo od kombiniranih učinaka zagađivača životne sredine.

Kronična toksičnost. Tokom šezdesetih godina započinju *Torkelson* i suradnici (60) prva istraživanja kroničnih učinaka vinilklorida u kojima je nekoliko vrsta životinja bilo izloženo tokom dugog razdoblja relativno niskim koncentracijama u rasponu između 50 i 500 ppm (128—1 280 mg/m³). Ekspozicija štakora koncentraciji od 500 ppm sedam sati dnevno tokom 4,5 mjeseci uzrokovala je degeneraciju centrolobularnih stanica jetre i oštećenje bubrežnih tubula. Sličan histopatološki nalaz je opisan kod mužjaka kunića izloženih koncentraciji vinilklorida od 200 ppm u zraku (512 mg/m³) sedam sati dnevno tokom 6 mjeseci. Međutim, takve promjene nisu nađene u ženki kunića. Štakori obaju spolova izloženi istim koncentracijama (200 ppm) tokom 4,5 mjeseci pokazivali su značajno povećanje u težini jetre, iako je histološki nalaz jetre bio u granicama normale. Pri koncentracijama od 100 ppm (256 mg/m³) samo su mužjaci pokazivali povećanje težine jetre, što upućuje na moguću seksualnu razliku u toksičnom učinku vinilklorida. Koncentracije od 50 ppm vinilklorida nisu izazvale ni kod 6-mjesečne ekspozicije nikakve promjene na jetri. Ta su istraživanja imala posebno značenje kod interpretacije i ekstrapolacije dobivenih eksperimentalnih rezultata na životne situacije gdje su radnici ili stanovništvo općenito dugotrajno izloženi relativno visokim koncentracijama. Dobiveni su podaci pokazivali da do tada važeći standard od 500 ppm vinilklorida u zraku značajno premašuje vrijednosti za koje bi se moglo reći da su bezopasne po ljudsko zdravlje.

U seriji istraživanja provedenih na štakorima i kunićima *Vazin* i *Plokhova* (61-64) su ustanovili da dugotrajna izloženost niskim koncentracijama uzrokuje povišenje sekrecije kateholamina i promjene na kardiovaskularnom sistemu.

U namjeri da istraže ulogu vinilklorida u patogenezi akroosteolize (osteoliza terminalnih falangi prstiju i sakroilijačnog zgloba), kao i drugih ranije ustanovljenih oštećenja pluća, jetre i bubrega *Viola* i suradnici (65, 66) su započeli krajem šezdesetih godina niz kroničnih pokusa na štakorima. Izloženost koncentraciji vinilklorida od 30 000 ppm u zraku, četiri sata dnevno tokom godinu dana, uzrokovala je degenerativne promjene na mozgu, jetri i bubrezima štakora (65). Histopatološka slika je pokazivala slične promjene na skeletu i vezivnom tkivu opisane ranije kod akroosteolize u ljudi. Kostii su bile obuhvaćene procesima intenzivnog periostalnog rasta s difuznim hondrioidnim neoplazijama. Vezivno tkivo je pokazivalo razgradnju s gubitkom elastičnog retikuluma i smanjenjem broja stanica, te opsežnim fibroznim proraštavanjem. U tim je istraživanjima također ustanovljen među štakorima neobično velik broj tumora što je ujedno bio prvi podatak koji je upućivao da bi vinilklorid mogao imati i karcinogena svojstva.

Karcinogeni učinci. Prve podatke o mogućem karcinogenom učinku vinilklorida objavljuju 1971. godine talijanski autori *Viola* i suradnici (66). Oni su izlagali štakore četiri sata dnevno, pet dana u tjednu tokom dvanaest mjeseci koncentracijama od 30 000 ppm vinilklorida u zraku. Nakon završetka ekspozicije životinje su bile žrtvovane u dvadesetodnevnom intervalima. Prvi su se tumori kože pojavili već deset mjeseci nakon početka pokusa, a prvi tumori na plućima i kostima u jedanaestom mjesecu. Kako je epidermoidni karcinom kože predstavljao većinu od ukupno ustanovljenih tumora, zaključeno je da je kožni sistem vjerojatno najosjetljiviji na tumorogene učinke vinilklorida. Važno je istaći da se odsutnost angiosarkoma jetre u ovim eksperimentima objašnjava relativno kratkim trajanjem pokusa, koje je bilo upola kraće od životnog vijeka štakora. Iako prvobitna namjera *Violinih* pokusa nije bila da istraži moguću karcinogenost vinilklorida, dobiveni su rezultati utjecali na razvoj brojnih istraživanja širom svijeta.

Krajem 1971. godine *Maltoni* i *Lefemine* (67) započinju opsežna istraživanja o karcinogenom učinku vinilklorida, koja još i danas nisu potpuno završena. To je ujedno jedna od najopsežnijih i najkompletnijih studija ikada izvedena na eksperimentalnim životinjama. Namjena istraživanja je bila da se ustanovi karcinogenost vinilklorida u odnosu prema dozi, načinu i dužini primjene, različitost osjetljivosti pojedinih vrsta životinja, te ovisnost o spolu i dobi životinja. U tim su pokusima miševi, štakori i hrčci bili izloženi različitim koncentracijama vinilklorida (od 50 do 10 000 ppm) u zraku kroz različito vrijeme trajanja. Važno je istaći da su životinje držane u pokusu do kraja života. Iz velikog broja dobivenih rezultata mogu se izvući slijedeći najvažniji zaključci. Inhalacijska ekspozicija vinilkloridu izazvala je pojavu multiplih tumora uključujući i angiosarkom jetre u sve tri vrste životinja. Ovisno o vrsti životinja ustanovljena je pojava slijedećih tumora: u štakora — karcinom zimba-

love žlijezde, nefroblastomi, angiosarkom i angiomi jetre i drugih organa, karcinom kože, hepatom i neuroblastom mozga; u miševa — adenom pluća, karcinom dojke, angiosarkom i angiomi jetre i drugih organa i epitelni tumor kože; u hrčaka — angiosarkom jetre, trihoepiteliom kože, limfom i akantom. Izloženost koncentraciji od 50 ppm (120 mg/m³) vinilklorida uzrokovala je pojavu karcinoma u štakora i miševa. U koncentracijskom području između 50 i 500 ppm, odnos doze i učinka vinilklorida (dose-response relationship) pokazivao je jasnu proporcionalnost u pojavi angiosarkoma i nefroblastoma. Pojava angiosarkoma u štakora je statistički značajno ovisila o dužini ekspozicije (17 : 52 tjedna). Pokusi na dva soja štakora, Wistar i Sprague-Dawley, pokazali su da postoji i sojna osjetljivost u pojavi tumora. Ustanovljeni supkutani angiosarkom u odraslih mužjaka i ženki štakora, čije su majke bile izložene vinilkloridu u koncentracijama od 6 000 (15 900 mg/m³) i 10 000 ppm (26 500 mg/m³) između 12. i 18. dana gestacije, upućuju na transplacentarni karcinogeni učinak vinilklorida. U ovim pokusima nije ustanovljen utjecaj spola na karcinogenost vinilklorida. Iako istraživanja u kojima je VC primijenjen parenteralno ili oralno još nisu završena (68, 69), dobiveni rezultati pokazuju da bi način primjene mogao utjecati na tip tumora, najvjerojatnije zbog različite raspodjele monomera ili njegovih metabolita po organizmu. Zanimljivo je istaći da značajno učešće karcinoma zimbaloze žlijezde u pojavi ukupnog broja tumora uzrokovanih vinilkloridom potvrđuje ranije nalaze o izuzetnoj osjetljivosti te lojne žlijezde (smještene u uhu većine glodavaca) na kemijske karcinogene.

U pokusima provedenim na mužjacima i ženkama štakora izloženih raznim koncentracijama vinilklorida u zraku, *Caputo* i suradnici (70) su ustanovili pojavu karcinoma i sarkoma u svim eksperimentalnim grupama osim u životinja izloženih 50 ppm. Koncentracije od 10 000 ppm izazvale su pojavu karcinoma pluća i kože u kunića u roku 15 mjeseci od početka ekspozicije.

Rezultati istraživanja *Leeja* i suradnika (71) također su potvrdili karcinogenost vinilklorida u štakora i miševa. Važno je istaći da su se u štakora izloženih koncentracijama od 250 i 1 000 ppm tokom godine dana razvili uz angiosarkom jetre i tumori na plućima kao i ostalim organima. U miševima su se mogli naći angiosarkom jetre, bronhoalveolarni adenom i tumor mliječne žlijezde već kod koncentracija od 50 ppm vinilklorida. Nedavno objavljeni rezultati preliminarnih istraživanja *Suzukija* (72) daju vrlo zanimljiv zaključak da su mišja pluća izuzetno osjetljiv indikator karcinogenosti vinilklorida. On je našao tumore pluća u 26 od ukupno 27 miševa izloženih vinilkloridu tokom 5—6 mjeseci u koncentracijama od 2 500—6 000 ppm. Angiosarkomi jetre ili neki drugi tumori nisu ustanovljeni.

Radike i suradnici (50) su nedavno objavili da pretretman štakora 5%-tnim etanolom značajno povisuje karcinogenost vinilklorida skraću-

jući na polovinu vrijeme potrebno za pojavu prvog angiosarkoma u odnosu na grupu životinja eksponiranih samo vinilkloridu.

Mutageni učinci. Vinilklorid je pokazao mutagena svojstva u brojnim biološkim sistemima. Rezultati provedenih istraživanja navode na zaključak da se mutageno djelovanje vinilklorida osniva prvenstveno na njegovoj metaboličkoj konverziji u neke kemijski aktivne metabolite, kao što su npr. kloreten oksid i 2-kloroacetaldehid.

Mutageni učinci vinilklorida su dokazani u brojnim istraživanjima na kulturama tkiva, stanica i bakterija, kao npr. na *Salmonella typhi murium* (73-77), *Escherichia coli* (78), *kvascima* (79, 80), *drosofil* (81) i V-79 kulturi tkiva kineskog hrčka (82).

Mutageno svojstvo vinilklorida bilo je istraživano i u pokusima *in vivo* na CD-1 soju miševa s dominantnim letalnim svojstvima (83, 84). U tim istraživanjima, temeljenim na mortalitetu implantiranih fetusa, gubitku implantiranih jajašaca i redukciji fertiliteta, nije ustanovljeno mutageno svojstvo vinilklorida. Slične rezultate su dobili *Short* i suradnici (85) u istraživanjima na mužjacima štakora CD soja.

U odnosu na čovjeka nekoliko je autora opisalo značajno višu incideniju kromosomskih aberacija u limfocitima radnika izloženih povišenim koncentracijama vinilklorida (86). Ustanovljena oštećenja su najčešće opisana kao fragmentacije i druge nepravilnosti, što će biti detaljno opisano u poglavlju o učinku vinilklorida u ljudi.

Teratogeni učinci. Istraživanja na miševima, štakorima i kunićima pokazuju da vinilklorid ne uzrokuje teratogene promjene u mladunčadi majki izloženih koncentracijama od 50 do 2 500 ppm sedam sati dnevno između 6. i 18. dana gestacije (87). Ipak, kod visokih koncentracija uočen je porast smrtnosti fetusa u sve tri vrste životinja. Te nalaze potvrđuju *Ungvary* i suradnici (88) koji su izlagali ženke štakora koncentraciji od 1 500 ppm (4 000 mg/m³) vinilklorida u zraku tokom prve, druge ili treće trećine graviditeta. Kod ekspozicije tokom druge i zadnje trećine trudnoće nisu ustanovljeni nikakvi teratološki ili embriotoksični učinci. Međutim, izloženost vinilkloridu za vrijeme prve trećine trudnoće povisila je smrtnost fetusa i pojavu embriotoksičnih učinaka. U istraživanjima *Radike* i suradnika (50) inhalacija 500 ppm i 6 000 ppm vinilklorida četiri sata dnevno između devetog i dvadeset prvog dana gestacije nije uzrokovala malformacije u mladunčadi štakora. Istodobna primjena etanola i vinilklorida (500 ppm) gravidnim mišicama uzrokovala je značajno povišenje fetalnog mortaliteta (6, 89).

UČINCI VINILKLORIDA U ČOVJEKA

Akutna i subakutna toksičnost. Današnja ukupna spoznaja o akutnim učincima vinilklorida prvenstveno se osniva na podacima dobivenim iz studija na profesionalno izloženim radnicima. Akutno trovanje vinilklo-

ridom s fatalnim posljedicama opisano je prvi put u radnika koji su bili izloženi ekstremno visokim koncentracijama (90). Klinička slika se prvenstveno očitovala u gubitku orijentacije i malaksalosti što je progrediralo u gubitak svijesti i komu. Patološki nalaz je pokazivao cijanozu, lokalne opekline na konjunktivi i rožnici, te kongestiju pluća i bubrega.

Izloženost nešto nižim koncentracijama od 25 000 ppm vinilklorida kroz 5 minuta ili 6 000 ppm tokom pola sata uzrokovala je u radnika vrtoglavicu, gubitak orijentacije, glavobolju i osjećaj žarenja po nogama (53, 91, 92). Ti su simptomi najčešće nestajali vrlo brzo nakon prestanka izloženosti vinilkloridu. Međutim, uslijed lokalnog nadražaja sluznice često se naknadno pojavio bronhitis, konjunktivitis i preosjetljivost na mirise. Takva su stanja znala progredirati i bez naknadne izloženosti vinilkloridu u kronični bronhitis i konjunktivitis, te alergični dermatitis (93).

Kronična toksičnost. Literaturni podaci pokazuju da i izloženost znatno nižim koncentracijama tokom duljeg razdoblja može također uzrokovati pojavu različitih patoloških stanja. U namjeri da provjere i po mogućnosti objedine ranije objavljene nalaze o kroničnim toksičnim učincima vinilklorida, *Lilis* i suradnici (92) su proveli istraživanja na 354 radnika. U 27% slučajeva ustanovljeni su razni oblici poremećaja u perifernoj cirkulaciji, posebno na prstima ruku i nogu, što je ujedno bila i najučestalija patološka promjena kod pregledanih radnika. Na obamrlost i osjećaj bockanja u prstima žalilo se 24% pregledanih radnika. Raynaudov sindrom, inače često opisivani nalaz kod radnika izloženih vinilkloridu bio je prisutan u 6% slučajeva. Učestalost i oblik opisanih promjena u perifernoj cirkulaciji izloženih radnika bila je u osnovi u skladu s rezultatima istraživanja drugih autora (96-106). Ranije opisane promjene na jetri s hepatomegalijom (15, 51, 95, 97, 99, 101, 104, 107-110) bile su zastupljene u 15% od ukupno pregledanih radnika. Sklerodermične promjene, opisane od nekih autora (95, 96, 100) nisu ustanovljene u ovom istraživanju. Važno je, međutim, istaći da je učestalost nekih kliničkih znakova trovanja, kao hepatomegalije i poremećaja u perifernoj cirkulaciji ovisila o trajanju ekspozicije. Iako se 8% radnika žalilo na boli u zglobovima ruke, ranije opisane karakteristične promjene na kostima nisu ustanovljene u očekivanom intenzitetu. Naime, u čitavom nizu istraživanja ustanovljeno je da se u radnika zaposlenih u VC/PVC industriji pojavljuje u značajnom postotku specifičan oblik osteoporozičnih promjena na distalnim falangama prstiju, što je nazvano profesionalna akroosteoliza (96-101, 111-112). Međutim, usprkos velikom broju objavljenih radova o profesionalnoj akroosteolizi patogeneza te promjene još nije razjašnjena.

Neka istraživanja navode na zaključak da vinilklorid može uzrokovati pojavu alergičnog dermatitisa kako u izloženih radnika (123) tako i u

ljudi koji su se koristili polivinilskim proizvodima (124). Pokazalo se da i podovi pokriveni polivinilom mogu uzrokovati kod djece ekcemni dermatitis (125, 126). Prisutnost nekih cirkulirajućih antitijela u radnika izloženih vinilkloridu upućuju na specifičnu imunološku reakciju organizma, odnosno na mogući poremećaj u imunološkom sistemu (127).

Na kraju valja istaći da su sva toksikološka istraživanja provedena na radnicima koji su značajan period svog života bili zaposleni u VC/PVC industriji prije 1974. godine, što ujedno znači da su najvjerojatnije bili izloženi koncentracijama višim od 500 ppm u zraku. Kako su danas provedene u svim zemljama stroge mjere opreza u VC/PVC industriji, odnosno doneseni propisi koji ograničavaju koncentraciju vinilklorida u radnoj atmosferi na 1 ppm, ne treba očekivati da će se pod tim okolnostima javljati novi slučajevi trovanja.

Karcinogeni učinci. Prvo upozorenje da bi vinilklorid mogao biti uzrokom pojave raka u čovjeka dolazi 1974. godine od *Creecha* i *Johnsona* (7) koji su ustanovili među radnicima zaposlenim u procesu polimerizacije vinilklorida četiri slučaja angiosarkoma jetre. Važno je napomenuti da je to izuzetno rijedak oblik malignog tumora koji se pojavljuje u svega 0,14 do 0,25 slučajeva godišnje na milijun stanovnika (8, 128). Ti su podaci ujedno potvrdili neke ranije objavljene rezultate istraživanja koji su pokazali da izloženost vinilkloridu uzrokuje pojavu neoplazmi u životinja (66, 129). Opsežna retrospektivna epidemiološka i klinička istraživanja među radnicima zaposlenim u industriji plastike, potaknuta tim zabrinjavajućim nalazima, dala su brojne rezultate, no često s oprečnim zaključcima.

Još iste 1974. godine objavljuju *Tabershaw* i *Gaffey* (130) rezultate opsežne studije mortaliteta među 7 129 radnika iz 33 različite VC/PVC tvornice širom SAD koji su bili izloženi najmanje godinu dana vinilkloridu. Čak 850 radnika je bilo izloženo vinilkloridu 20 ili više godina, a 1 640 radnika dulje od 15 godina. U usporedbi s muškom populacijom u SAD opća smrtnost među radnicima je bila znatno niža (75%) od očekivane, bez porasta u broju nekih specifičnih uzroka smrti. Važno je istaći da među obuhvaćenim radnicima nije ustanovljen ni jedan novi slučaj angiosarkoma jetre kao uzrok smrti. Studija je, međutim, pokazala da su standardizirani omjeri smrtnosti (standardized mortality ratio) za maligne tumore, uključujući rak jetre (s ranije utvrđenim angiosarkomom), pluća i mozga bili direktno proporcionalni s porastom nivoa ili trajanja izloženosti (130, 131). Opsežna istraživanja mortaliteta među radnicima »Dow Chemical« kompanije (SAD) izloženih vinilkloridu između 1942. i 1960. godine također su pokazala da je opća smrtnost među 594 obuhvaćena radnika bila niža od očekivane (91%) (132). U ovoj studiji nije ustanovljen ni jedan slučaj angiosarkoma ili nekog drugog tumora jetre, a neoplazme su bile uzrokom smrti u 13 slučajeva što je također bilo niže od očekivanih 15%.

S druge strane, rezultati istraživanja *Monsona* i suradnika (133) objavljeni 1974. godine pokazuju značajan porast smrtnosti uzrokovanih neoplazmama u radnika eksponiranih vinilkloridu. U studiji mortaliteta među 142 obuhvaćena radnika iz dvije VC/PVC tvornice u SAD nalazi pokazuju da je uzrok smrti od raka općenito bio za 50% veći od očekivanog, od angiosarkoma jetre za 900% (5 slučajeva), od tumora na mozgu za 320%, te od tumora na plućima za 60%. Slične zabrinjavajuće rezultate daje i epidemiološka studija provedena na inicijativu U. S. National Institute for Occupational Safety and Health (134). Uzrok smrti od raka je bio za 57% veći od očekivanog, pri čemu je broj ustanovljenih angiosarkoma jetre bio čak 12 puta veći od očekivanog. Iste godine opisuju *Lee* i *Harry* (135) prve slučajeve angiosarkoma jetre u izloženih radnika u Velikoj Britaniji, te *Lange* i suradnici (108) u Saveznoj Republici Njemačkoj.

Ti su početni rezultati potakli brojna retrogradna epidemiološka istraživanja širom svijeta s ciljem da se ustanovi zakonitost u pojavljivanju angiosarkoma jetre i drugih tumora, posebice u odnosu nivoa izloženosti i učinka vinilklorida. *Ott* i suradnici (17) su još jednom preispitali rezultate istraživanja objavljene od *Tabershawa* i *Gaffeya* (130) pri čemu je posebna pažnja bila posvećena nivou izloženosti. Iako se u osnovi rezultati nisu razlikovali, ustanovljeno je da je uzrok smrti neoplazmom bio znatno viši od očekivanog u grupi radnika izloženih koncentracijama od 200 ppm, dok kod nižih vrijednosti smrtnost od raka nije bila veća od očekivane. U istraživanjima *Nicholsona* i suradnika (136) koja su obuhvatila 257 radnika s vrlo dugim radnim stažom (10 do 30 godina), gdje je izloženost povremeno premašivala 10 000 ppm vinilklorida, ustanovljena su 3 slučaja angiosarkoma jetre, kao i povećanje za 131% u odnosu na očekivanu smrtnost od raka. Iako *Chiazze* i suradnici (137), u studiji koja je obuhvatila 4 341 radnika koji su umrli između 1964. i 1973. godine nisu ustanovili ni jedan dokazani slučaj angiosarkoma jetre, ukupan broj tumora je bio znatno veći od očekivanog. Zanimljivo je da su oni ustanovili mnogo veću smrtnost od raka probavnog trakta među bijelcima, te smrtnost od raka dojke i mokraćnih organa među ženama. U istraživanjima smrtnosti među 7 000 radnika izloženih vinilkloridu u Velikoj Britaniji između 1940. i 1974. godine nije ustanovljeno povećanje broja smrtnosti uzrokovane rakom, s izuzetkom raka jetre (138). U toj su studiji ustanovljena četiri slučaja raka jetre, od kojih su dva bila angiosarkomi. U oba slučaja radnici su bili izloženi vrlo visokim koncentracijama vinilklorida. Prateći 21 od 771 radnika zaposlenog u Švedskoj tvornici vinilklorida, *Byrén* i suradnici (139) nalaze statistički značajno povećanje smrtnosti od tumora jetre i pankreasa. U dva slučaja je postavljena dijagnoza angiosarkoma jetre.

Makk i suradnici (110) opisuju 1976. godine 10 slučajeva angiosarkoma jetre koje su našli među relativno malim brojem zaposlenih u tvornici polivinila u Quebecu. Kako je to ujedno i najveći broj slučajeva do

danas dijagnosticiran u jednoj tvornici, *Delorme* i *Thériault* (140) su poduzeli detaljna istraživanja s ciljem da nađu neki specifičan razlog za tako visoku incidenciju angiosarkoma. Naknadno dobiveni rezultati nisu dali nikakav specifičan odgovor, osim što je ustanovljeno da pušenje i konzumiranje alkohola nije utjecalo na pojavu tumora. Autori pretpostavljaju da je glavni uzrok tako velikog broja angiosarkoma jetre bila visoka ekspozicija i prekovremeni rad.

Vrlo visoku incidenciju angiosarkoma jetre i drugih tumora nalaze *Zorica* i suradnici (18) te *Šarić* i suradnici (141) među radnicima u jednoj VC/PVC tvornici u Jugoslaviji. Prateći 62 radnika zaposlena u razdoblju između 1949. i 1975. godine oni su našli 2 slučaja primarnog karcinoma jetre, dijagnosticirana naknadno kao angiosarkomi jetre, pet bronhogernih karcinoma i osam ostalih malignih tumora. U međuvremenu je ustanovljen i treći slučaj angiosarkoma jetre u radnika iz iste tvornice (141). Važno je istaći da su u prva dva slučaja radnici bili izloženi tokom dugog razdoblja (18 i 23 godine) relativno visokim koncentracijama vinilklorida.

Tokom 1974. godine otvoren je u Nacionalnom institutu za zaštitu na radu (NIOSH) pri Ministarstvu za zdravlje, obrazovanje i socijalnu skrb SAD poseban registar za praćenje pojave angiosarkoma među izloženim radnicima u SAD i drugim zemljama svijeta. Prvi izvještaj NIOSH-a objavljen 1974. godine (142) pokazuje da su već tada bilo ustanovljena širom svijeta 23 slučaja angiosarkoma jetre. U drugom izvještaju od 1975. godine (143) ustanovljeno je dodatnih 13 slučajeva angiosarkoma jetre. Statistička obrada je pokazala da je prosječna dob radnika u trenutku postavljanja dijagnoze iznosila 44 godine, da su prosječno bili izloženi vinilkloridu oko 16 godina, dok je od prve ekspozicije do dijagnoze u prosjeku proteklo 17 godina. Nedavno objavljeni treći izvještaj NIOSH-a (144), skraćeno prikazan u tablici 5, govori o ukupno 64 ustanovljena slučaja angiosarkoma jetre u radnika izloženih vinilkloridu. Ti podaci pokazuju da je prosječna starost radnika u trenutku dijagnoze bila oko 49 godina, da je od prve ekspozicije do postavljanja dijagnoze protekla u prosjeku 21 godina s rasponom od 9 do 38 godina, te da je ukupna izloženost vinilkloridu trajala prosječno oko 18 godina s rasponom od 4 do 31 godine. Iako se iz tih rezultata ne mogu izvući neki konačni zaključci, oni ipak upućuju na određenu zakonitost u pojavljivanju angiosarkoma jetre u izloženih radnika. Prije svega može se zaključiti da je angiosarkom jetre ustanovljen kod radnika koji su bili izloženi vinilkloridu tokom duljeg razdoblja. Nadalje, dobiveni rezultati pokazuju da je latentni period, znači vrijeme potrebno da se razvije angiosarkom jetre, bio relativno vrlo dug i da je iznosio u prosjeku više od 20 godina. Konačno, analizirajući dobivene podatke u odnosu na datum postavljanja dijagnoze, autori zaključuju da je kod ranije ustanovljenih slučajeva angiosarkoma latentni period bio znatno kraći zbog viših koncentracija vinilklorida u zraku, kojima su u to doba bili radnici

Tablica 5.
Ustanovljeni angiosarkomi jetre u radnika zaposlenih u VC/PVC tvornicama (144)

Zemlja	Ukupno slučajeva	Dob kod dijagnoze	Prosjek (u godinama)	
			Od prve ekspozicije do dijagnoze	Dužina ekspozicije
Belgija	1	—	—	—
Čehoslovačka	2	43	16	16
Francuska	8	48	21	19
Italija	2	49	19	14
Japan	1	52	22	22
Jugoslavija	2	51	22	19
Kanada	10	50	21	15
Norveška	1	56	22	21
SAD	23	51	23	19
Sav. Republika Njemačka	9	45	17	15
Švedska	3	57	26	23
Vel. Britanija	2	54	19	13
Svijet	64	49	21	18

izloženi. Ako je ta hipoteza ispravna, može se očekivati da bi u narednih deset do dvadeset godina mogao porasti broj angiosarkoma jetre u radnika koji su bili izloženi relativno nižim koncentracijama vinilklorida u zraku.

Taj specifičan odnos između nivoa i dužine ekspozicije, te mogućeg karcinogenog učinka otvara pitanje u kojoj je mjeri dugotrajna izloženost niskim koncentracijama vinilklorida utjecala na incidenciju angiosarkoma u stanovništva koje živi u okolici VC/PVC tvornica (145). Preliminarna istraživanja Agencije za zaštitu okoline, SAD (US EPA) pokazuju da u okolini VC/PVC tvornica u polumjeru od 8 km živi u SAD oko 4,6 milijuna ljudi. Procjenjuje se na temelju raznih proračuna da je sve do 1974. godine, kada su uvedene stroge mjere zaštite, ta populacija bila izložena u prosjeku koncentraciji od 17 ppm vinilklorida u zraku (23). Istodobno provedena studija mortaliteta nije dala dovoljan broj podataka za izvođenje nekih određenih zaključaka. Nešto više svjetla bacaju na taj problem *Brady* i suradnici (128) koji su istraživali uče-

stalost pojave angiosarkoma jetre u stanovnika države New York u razdoblju od 1970. do 1975. Od 26 ustanovljenih slučajeva angiosarkoma, za 19 ljudi se nije moglo dokazati da su tokom života bili profesionalno izloženi vinilkloridu, arsenu ili torijevu dioksidu — agensima za koje se zna da bi mogli uzrokovati pojavu angiosarkoma jetre. Međutim, za petero od tih devetnaest ljudi je ustanovljeno da su živjeli u okolini tvornica vinilklorida. Konačni rezultat je pokazao da je godišnja incidencija angiosarkoma jetre u državi New York oko 0,25 slučaja na milijun stanovnika, što je gotovo dvostruko više od ustanovljenog prosjeka od 0,14 slučajeva na milijun stanovnika SAD (8).

S druge strane, studija Šarića i suradnika (141) provedena na stanovništvu u okolini jedne VC/PVC tvornice u Jugoslaviji nije pokazala da postoji odstupanje u pojavi malignih tumora jetre, bronha i pluća u odnosu na podatke Republičkog registra za rak (146) o incidenciji tumora u Hrvatskoj. Iako u toj studiji nisu dati podaci o koncentraciji vinilklorida u zraku u okolini tvornice, može se pretpostavljati na temelju opisanih visokih vrijednosti u radnoj atmosferi (18) da je ona bila čak i viša od 17 ppm — (vrijednost procijenjena u okolini američkih VC/PVC proizvodnih pogona) (23).

Konačno, iako nam danas stoji na raspolaganju značajan broj znanstvenih podataka (147-149), uloga vinilklorida u mehanizmu nastanka angiosarkoma jetre u izloženih radnika još nije razjašnjena. Imajući u vidu golemu VC/PVC proizvodnju tokom posljednjih 30 godina, te ukupan broj radnika izloženih relativno visokim koncentracijama vinilklorida, postavlja se pitanje kako to da nije u cijelom svijetu ustanovljeno više od 64 slučaja angiosarkoma jetre. Nadalje, posebnu zbrku unosi činjenica da se kod gotovo identičnih uvjeta (nivo i dužina ekspozicije vinilkloridu) u jednoj tvornici pojavio velik broj angiosarkoma, a u drugoj ni jedan. Iako ta pitanja navode na zaključak da je u mehanizam nastanka angiosarkoma jetre najvjerojatnije uz vinilklorid uključen još i neki drugi faktor, dosadašnja istraživanja nisu dala zadovoljavajući odgovor. Histopatološki pristup patogenezi angiosarkoma također nije unio mnogo svjetla u razumijevanje tumorogenog učinka vinilklorida: Rane histopatološke studije *Thomasa, Poppera* i suradnika (150, 151) su pokazale da je karakteristična fibroza bila prisutna u svim slučajevima angiosarkoma jetre među radnicima izloženim vinilkloridu. Ustanovljeno je da se u fibroznom stadiju mogu naći fokalne hiperplazije hepatocita i sinusoidalnih stanica sa sinusoidalnom dilatacijom. U nedavno objavljenom opsežnom prikazu *Poppera* i suradnika (148) o razvoju angiosarkoma u čovjeka, iznijeto je mišljenje da se najvjerojatnije takva mješovita hiperplazija stanica nastavlja prerastanjem u angiosarkomatozne stanice. U ranom stadiju one su obično u kontaktu s hepatocitima i tek naknadno dolazi do gubitka lobularne strukture. Opisane promjene upućuju također na multicentričnost razvoja angiosarkoma, što je jednako promjenama uzrokovanim torotrastom ili arsenovim spojevima. Iako

razumijevanje odnosa između fibroznih oštećenja i razvoja angiosarkoma zahtijeva dalja istraživanja, ovi nalazi navode na zaključak da su fibrozne promjene na jetri, često opisane u radnika izloženih vinilkloridu (92), možda samo predstadij u razvoju angiosarkoma jetre (152).

Citogeni učinci. Tokom 1975. godine pojavljuju se prvi izvještaji o mogućem citogenom učinku vinilklorida u izloženih radnika. *Ducatman* i suradnici (153) te *Purchase* i suradnici (154) nalaze znatno povećanje broja kromosomskih lomova oko njihovih kohorti u radnika izloženih vinilkloridu. *Heath* i suradnici (155) obuhvaćaju u studiji o mogućem citogenom učinku vinilklorida tri grupe radnika iz tri različita procesa proizvodnje — polimerizacije vinilklorida, obrade polivinila i proizvodnje gume. Oni nalaze u sve tri grupe radnika značajno veći broj kromosomskih lomova nego u kontrolnoj skupini. U sličnim istraživanjima *Waxweiler* i suradnici (156) su ustanovili da su se kromosomske aberacije pojavljivale u najvećem broju među radnicima zaposlenim u obradi polivinila, nešto manje u proizvodnji vinilklorida i najmanje u proizvodnji gume. Međutim, iako razlika između obuhvaćenih grupa radnika nije bila statistički značajna, u sve tri grupe radnika pojava kromosomskih lomova je bila znatno češća nego u kontrolnoj skupini radnika. U toj je studiji također uočen izvjestan porast u broju fetalnih gubitaka kod žena radnika izloženih vinilkloridu. Konačno, nedavno objavljena studija *Purchasea* i suradnika (86) koja je obuhvatila 57 radnika izloženih vinilkloridu i 24 radnika u kontrolnoj skupini, još jednom je potvrdila ranije nalaze o statistički značajnom porastu kromosomskih aberacija u izloženih radnika u odnosu na kontrolu.

S druge strane, *Killian* i suradnici (157) su ustanovili u svojim istraživanjima citogenetski učinak vinilklorida u izloženih radnika. Do sličnog zaključka su došli *Picciano* i suradnici (158) u svojim istraživanjima koja su obuhvatila 209 radnika izloženih u prosjeku 48 mjeseci koncentracijama od 0,3 do 12,2 ppm vinilklorida. Zbog takvih kontradiktornih rezultata, potrebno je, kao što ističu *Leonard* i suradnici (159) ulaziti u procjenu dobivenih vrijednosti s mnogo većim oprezom, to više što na pojavu kromosomskih aberacija može utjecati niz faktora kojima su radnici često izloženi. Potrebno je ujedno imati u vidu i nedavno objavljene rezultate istraživanja *Hansteena* i suradnika (160) koji su ustanovili na istoj grupi radnika da je srednja učestalost kromosomskih lomova značajno ovisila o nivou ekspozicije vinilkloridu. Naime, kako je nakon 1974. godine koncentracija vinilklorida u zraku reducirana na ispod 1 ppm, oni su dobili u ponovljenoj studiji negativan nalaz na grupi radnika koja je 1974. godine imala značajno veću frekvenciju kromosomskih lomova u odnosu na kontrolu (161).

Teratogeni učinci. Zbog specifičnog karaktera rada, žene u prošlosti nisu bile izložene visokim koncentracijama vinilklorida, tako da se na temelju provedenih istraživanja na radnicima ne mogu donijeti zaključci o mogućem teratogenom učinku vinilklorida.

Međutim, u istraživanjima provedenim u tri mala naselja smještena u okolini tvornica polivinila u Ohiju (SAD), ustanovljena je neobično visoka pojava kongenitalnih malformacija (162-165). To se prvenstveno odnosilo na povećani broj malformacija centralnog živčanog sistema, gornjeg dijela probavnog trakta, genitalnih organa i nogu. Nedavno su Edmonds i suradnici (166) opisali pojavu povećanog broja sličnih malformacija u razdoblju od 1970. do 1974. godine u jednom mjestu u Zapadnoj Virginiji (SAD) u kojem je također smještena PVC tvornica. Kako na pojavu kongenitalnih malformacija mogu utjecati brojni faktori koji u ovim istraživanjima nisu isključeni, na temelju tih rezultata se ne može donijeti zaključak o teratogenom učinku vinilklorida, to više što su brojna istraživanja na raznim životinjskim vrstama dala negativan rezultat.

Smatra se, međutim, da bi u svakom slučaju trebalo zabraniti trudnicama rad na radnim mjestima gdje bi mogle biti izložene povišenim koncentracijama vinilklorida.

PROCJENA OPASNOSTI PO ZDRAVLJE STANOVNIŠTVA OD ZAGAĐENJA OKOLINE VINILKLORIDOM

Vinilklorid zauzima danas 23. mjesto među prvih 50 najviše upotrebljivanih industrijskih kemikalija svijeta (88). Imaju li se u vidu i podaci koji pokazuju da vinilklorid posjeduje karcinogena svojstva, postavlja se pitanje do koje mjere takav opseg proizvodnje uzrokuje zagađenje okoline i posljedičnu opasnost po zdravlje stanovništva.

Istraživanja pokazuju da se tokom uobičajenog tehnološkog procesa oslobađa u okolinu oko 4% od ukupne proizvodnje vinilklorida, od čega oko 0,5 kg na 100 kg proizvedenog vinilklorida i oko 4 kg na 100 kg polivinilklorida. Samo procjene za SAD pokazuju da se na taj način otpusti u okolinu oko sto tisuća tona vinilklorida godišnje (6). Međutim, usprkos tome što tako goleme količine dospijevaju u životnu sredinu čovjeka, izmjerene vrijednosti vinilklorida u zraku, vodi i hrani u prosjeku su vrlo niske. Zbog slabe topljivosti u vodi i visoke hlapljivosti iz većine otapala, vinilklorid se ne akumulira u vodenim organizmima, kao ni u kopnenim životinjama i biljkama (6, 12, 25, 27). Oslobođen u atmosferu vinilklorid se pod utjecajem dnevnog svjetla raspada na ugljični monoksid, klorovodik i formaldehid (167). Laboratorijska istraživanja pokazuju da je vrijeme poluraspada vinilklorida u fotokemijskim komorama oko 6 sati.

Zbog takve sudbine monomera u prirodi, čovjek unosi pod normalnim okolnostima u organizam samo neznatne količine vinilklorida (tablica 6). Prema procjeni Agencije za zaštitu okoline SAD (6) odrasli čovjek unosi dnevno u organizam putem hrane oko 2 mikrograma vinilklorida. To se temelji na podacima da dnevni obrok od 2 kg hrane sadrži oko

1 ppb vinilklorida. Prema procjeni Svjetske zdravstvene organizacije ta je količina nešto niža i iznosi oko 1 mikrogram (6). Pod pretpostavkom da čovjek popije dnevno 2 litre vode koja sadrži 1 mikrogram vinilklorida, procijenjeno je da se na taj način unesu u organizam dodatna 2 mikrograma (6). Istraživanja provedena u Evropi pokazuju da odrasli čovjek unosi dnevno u organizam hranom i vodom količinu manju od 100 mikrograma (168). Koncentracije vinilklorida u zraku su pod normalnim okolnostima vrlo niske i procijenjeno je da se kreću oko 0,5 ppb, što je upola manje od najnižih vrijednosti koje se još mogu izmjeriti (6). Pod uvjetom da čovjek udahne dnevno oko 20 m³ zraka, proizlazi, da na taj način unese u organizam oko 0,03 mg vinilklorida dnevno. Ovi podaci pokazuju da pod normalnim okolnostima čovjek unosi dnevno svega oko 34 mikrograma vinilklorida u organizam.

Tablica 6.
Procjena dnevnog unošenja vinilklorida u organizam čovjeka (6)

	Koncentracija (ppb)	Dnevni unos (μ g)
Hrana	1	2
Voda	1	2
Zrak	0,5	30
Ukupno	2,5	34

Kod nekih posebnih okolnosti stanovništvo može biti izloženo i povišenim koncentracijama vinilklorida. U prošlosti je to bio slučaj s primjenom vinilklorida u raspršivačima, upotrebom plastičnih cijevi s visokim sadržajem vinilklorida, te držanjem pića i hrane u polivinilskim posudama. Usvajanjem raznih propisa i uvođenjem u praksu brojnih zaštitnih mjera, ti su izvori gotovo potpuno nestali, i danas je još samo stanovništvo u okolini VC/PVC tvornica izloženo povišenim koncentracijama vinilklorida. Istraživanja provedena u SAD pokazuju da je oko 4,6 milijuna ljudi, koji žive u okolini takvih pogona (u polumjeru od 8 km), izloženo prosječno koncentracijama od 17 ppb vinilklorida (23). Iako su to još uvijek vrlo niske koncentracije, zbog ozbiljnosti mogućih posljedica, američka je vlada razvila poseban program s ciljem da se na temelju postojećih podataka iz epidemioloških istraživanja na izloženim radnicima i pokusa na životinjama proračuna do koje mjere i tako mala količina vinilklorida predstavlja opasnost po zdravlje stanovništva (6, 23).

Ovdje je potrebno istaći da usprkos značajnom napretku tokom posljednjih nekoliko godina, danas još ne postoji neka potpuno pouzdana

znanstvena metoda za takvu vrstu proračuna. Autori ovog prikaza smatraju (169) da bit problema leži u činjenici što je u najvećem broju slučajeva »matematička udaljenost« između raspoloživih podataka (iz visoke ekspozicije radnika i eksperimentalnih životinja) i ciljne točke (niske ekspozicije stanovništva) izvanredno velika, i k tome još ispunjena brojnim biološkim nepredvidivostima. U slučaju karcinogenih polutanata, kao npr. vinilklorida, situacija je još kompliciranija. Zbog brojnih neriješenih problema, hitnosti situacije, te ozbiljnosti mogućih posljedica, američka vlada je u regulatornim akcijama usvojila stanovište da u svim tipovima ekstrapolacije trebaju biti do daljnjega upotrebljavani najkonzervativniji raspoloživi modeli (170). Tako je u slučaju karcinogena odlučeno da se kod ekstrapolacije podataka dobivenih u pokusima na životinjama mora upotrijebiti tzv. »one-hit« model (model jednog udarca), koji se u literaturi još može naći pod imenom »stohastički«, »linearni« ili »non-treshold« model (171, 172). Taj je model razvijen iz modificiranog »Mantel-Bryan« modela (173, 174). Kod tog se modela polazi od pretpostavke da je teoretski dovoljna samo jedna karcinogena molekula za takvu genetsku promjenu koja se može razviti u neoplazmu (175). Statistička interpolacija, temeljena na takvoj pretpostavci, mora prolaziti kroz ishodište, jer »nula učinak« može biti samo u slučaju »nula izloženosti«. To drugim riječima znači da u slučaju karcinogena ne postoji prag koncentracije ispod kojeg nema biološkog učinka, kao što to tumači klasična toksikologija postulirana još od *Paracelsusa* 1576. godine (176). Takav pristup istodobno pretpostavlja da i kod najniže moguće izloženosti karcinogenu još uvijek postoji izvjesna opasnost po ljudsko zdravlje. Kako se u najvećem broju slučajeva ne može postići u životnoj sredini čovjeka koncentracija polutanata koja bi se mogla smatrati apsolutno »sigurnom« (tj. na »nula« nivou), bilo je potrebno odrediti tzv. »prihvatljivi rizik«. Pod tim se pojmom razumijeva izraz koji numerički predstavlja maksimalno prihvatljivo teoretsko povećanje u broju malignih tumora među stanovništvom izloženom određenom karcinogenu. Zaključeno je da se prihvatljivi rizik može kretati u granicama između 10^{-7} do 10^{-5} . To ustvari znači da bi izloženost nekoj određenoj količini karcinogena tokom cijelog života mogla rezultirati u jednom dodatnom slučaju malignog tumora u populaciji od deset milijuna (10^{-7}) ili sto tisuća (10^{-5}) ljudi.

U procjeni opasnosti po zdravlje stanovništva koje živi u okolini VC/PVC tvornica, *Kuzmak* i *McGaughy* (23) su iskoristili rezultate istraživanja iz *Maltonijevih* (177) pokusa na životinjama, kao i podatke iz četiri epidemiološke studije na radnicima izloženih vinilkloridu (17, 130, 136, 178). Podaci iz epidemioloških studija na radnicima su im poslužili za provjeru pouzdanosti primjene »one-hit« modela u ekstrapolaciji rezultata istraživanja na životinjama izloženih vinilkloridu. Proračun je pokazao da postoji značajna suglasnost između odnosa doze i učinka kod

izloženih radnika i laboratorijskih životinja. Rezultati statističke analize primjenom »one-hit« modela su pokazali da bi se kod 4,6 milijuna ljudi koji žive u okolini VC/PVC tvornica i koji su izloženi cijeli život koncentraciji od 17 ppb vinilklorida, moglo očekivati oko 5 slučajeva angiosarkoma jetre. Tako prema tom najkonzervativnijem proračunu (za razliku od »log-probit« modela, koji je dao 10—100 puta nižu incidenciju) valja očekivati samo 1,09 angiosarkoma jetre godišnje na milijun stanovnika, što nije, u odnosu na prosječnu incidenciju (0,14 do 0,25), niti jedan dodatni slučaj godišnje. To ujedno znači da je »rizik« doživotne izloženosti koncentraciji od 17 ppb vinilkloridu u zraku manji od 10^{-6} , a to je unutar granica »prihvatljive opasnosti«. Važno je istaći da se takva procjena ne može smatrati »apsolutno točnom«, kao ni izvedeni kriteriji »apsolutno sigurnim«. Međutim, kako opisana metoda predstavlja jedini mogući pristup tako kompleksnoj problematici, to je ujedno i jedini danas poznati način kojim se može evaluirati opasnost po zdravlje stanovništva izloženog tokom dugog razdoblja vrlo niskim koncentracijama vinilklorida.

Imajući u vidu sve iznesene podatke može se donijeti opći zaključak da vinilklorid, usprkos svom karcinogenom svojstvu kao i masovnoj proizvodnji, ne bi trebao predstavljati posebnu opasnost po zdravlje stanovništva. Međutim, kao što je već ranije istaknuto, za pravilnu procjenu situacije, a potom i preporuku određenih zaštitnih mjera, potrebno je raspolagati odgovarajućim informacijama o svim potencijalnim izvorima izloženosti. Kako autori ovog prikaza nisu našli niti jedan objavljeni podatak o koncentracijama vinilklorida u životnoj sredini Jugoslavije, očito je da bi sakupljanje takvih informacija trebao biti prvi korak u zaštiti zdravlja stanovništva. Na temelju iskustva stečenog posljednjih godina u raznim zemljama svijeta, a posebno u Sjedinjenim Američkim Državama, naročita bi se pažnja trebala posvetiti slijedećim podacima o: upotrebi vinilklorida u raspršivačima, sadržaju vinilklorida u piću i hrani koje se drži u polivinilskim omotima i posudama, primjeni plastičnih cijevi u vodovodnoj mreži, te koncentraciji vinilklorida u otpadnim vodama i zraku oko VC/PVC tvornica. Zdravstvena kontrola radnika, kao i povremene studije mortaliteta među stanovništvom koje živi u okolini VC/PVC pogona mogu također biti od određene koristi u procjeni situacije. Međutim, zbog vrlo dugog latentnog perioda između ekspozicije i pojave angiosarkoma jetre, preventivne mjere, tj. stroga kontrola koncentracija vinilklorida u radnoj atmosferi i životnoj sredini čovjeka, imaju apsolutno najveću vrijednost u zaštiti ljudskog zdravlja.

ZAHVALA

Posebnu zahvalnost dugujemo dr. Marthi Radika na korisnim stručnim savjetima i Mirjani Kello na iscrpnoj pomoći u sakupljanju literature i pripremi teksta za štampu.

Literatura

1. *Regnault, V.*: The Synthesis of Chlorinated Hydrocarbons, Justus Liebig's Annalen der Chemie, 14 (1835) 22.
2. *Braker, W., Mossman, A. L.*: Matheson Gas Data Book, 5th Edition, East Rutherford, N. J., Matheson Gas Products, (1971) 561.
3. *Shelton, L. G., Hamilton, D. E., Fisackerly, R. H.*: 1. Vinyl and Vinylidene Chloride, Vinyl and Diene Monomers, Part 3, Leonard, E. C., Ed., New York, Wiley-Interscience, (1971) 1205.
4. *Lingeman, C. H.*: The Vinyl Chloride Story, Bull. Soc. Pharmacol. Environ. Pathol., 4 (1976) 9.
5. *Jones, J. H.*: Worker Exposure to Vinyl Chloride in Vinyl Chloride and Polyvinyl Chloride Production and Fabrication, NIOSH, Division of Surveillance, Hazard Evaluations and Field Studies, 1978.
6. U. S. Environmental Protection Agency, A Scientific and Technical Assessment Report on Vinyl Chloride and Polyvinyl Chloride, EPA-600/16-75-004. Off. Res. Dev., Washington, D. C., 1975.
7. *Creech, J. L., Jr., Johnson, M. N.*: Angiosarcoma of Liver in the Manufacture of Polyvinyl Chloride, J. Occup. Med., 16 (1974) 150.
8. National Cancer Institute Monograph 41, Third National Cancer Survey: Incidence Data, 1975.
9. U. S. Environmental Protection Agency, Preliminary Assessment of the Environmental Problems Associated with Vinyl Chloride and Polyvinyl Chloride, EPA 560/4-74-001. Natl. Tech. Inf. Serv., Springfield, Va., 1974.
10. *Dressman, R. C., McFarren, E. F.*: Determination of Vinyl Chloride Migration from Polyvinyl Chloride Pipe into Water, J. Amer. Water Assoc., 70 (1978) 29.
11. U. S. Environmental Protection Agency, Preliminary Assessment of Suspected Carcinogens in Drinking Water, Rep. Congress. Off. Toxic. Subst., Washington, D. C., 1975.
12. *Lu, P.-Y., Metcalf, R. L., Plummer, N., Mandel, D.*: The Environmental Fate of Three Carcinogens: Benzo-(a)-pyrene, Benzidine, and Vinyl Chloride Evaluated in Laboratory Model Ecosystems, Arch. Environ. Contam. Toxicol., 6 (1977) 129.
13. International Agency for Research on Cancer, Monograph on the Evaluation of Carcinogenic Risk of Chemicals to Man, Vol. 7, Lyon, France, 1974.
14. Federal Register — Prior Sanctional Polyvinyl Chloride Resin, 95 (1973) 12931.
15. *Tribukh, S. L., Tikhomirova, N. P., Levina, S. V., Kozlov, L. A.*: Working Conditions and Measures for their Improvement in Production and use of Vinyl Chloride Plastics, Gig. Sanit., 10 (1949) 38.
16. *Filatova, V. S., Gronsberg, E. Sh.*: Sanitary-hygienic Conditions of Work in the Production of Polyvinyl Resins and Measures of Improvement, Gig. Sanit., 22 (1957) 38.
17. *Ott, M. G., Langner, R. R., Holder, B. B.*: Vinyl Chloride Exposure in a Controlled Industrial Environment, Arch. Environ. Health, 30 (1975) 333.
18. *Zorica, M., Sarić, M., Konstantinović, M., Kovač, I.*: Dva slučaja angiosarkoma jetre u ekspoziciji vinilkloridu, Arh. hig. rada toksikol., 26 (1975) 275.
19. *Haley, T. J.*: Vinyl Chloride: How many unknown problems?, J. Toxicol. Environ. Health, 1 (1975) 47.
20. *Scott, R. J., Terrill, R. R.*: Vinyl Chloride-fluocarbon Mixtures as Aerosol Propellants, Aerosol Age, 7 (1962) 18.

21. Gay, B. W., Jr., Lonneman, W. A., Bridbord, K., Moran, J. B.: Measurements of Vinyl Chloride from Aerosol Sprays, *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 246 (1975) 286.
22. Kubler, H.: The Physiological Properties of Aerosol Propellants, *Aerosol Age*, 9 (1964) 44.
23. Kuzmack, A. M., McGaughy, R. E.: Quantitative Risk Assessment for Community Exposure to Vinyl Chloride, *Environ. Prot. Agency Rep.*, Dec. 5 (1975).
24. Duprat, P.: Metabolic Approach to Industrial Poisoning: Blood kinetics and distribution of ¹⁴C-vinyl chloride monomer (VCM), *Toxicol. Pharmacol. Suppl.*, 142, (1977).
25. Watanabe, P. G., McGowan, G. R., Madrid, E. O., Gehring, P. J.: Fate of (¹⁴C)Vinyl Chloride Following Inhalation Exposure in Rats, *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 37 (1976) 49.
26. Bolt, H. M., Laib, R. J., Kappus, H., Buchter, A.: Pharmacokinetics of Vinyl Chloride in the Rat, *Toxicology*, 7 (1977) 179.
27. Watanabe, P. G., McGowan, G. R., Gehring, P. J.: Fate of (¹⁴C)Vinyl Chloride after Single Oral Administration in Rats, *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 36 (1976) 339.
28. Watanabe, P. G., Zempel, J. A., Gehring, P. J.: Comparison of the Fate of Vinyl Chloride Following Single and Repeated Exposure in Rats, *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 44 (1978) 391.
29. Withey, J. R.: Pharmacodynamics and Uptake of Vinyl Chloride Monomer Administered by Various Routes to Rats, *J. Toxicol. Environ. Health*, 1 (1976) 381.
30. Withwey, J. R., Collins, B. T.: A Statistical Assessment of the Quantitative Uptake of Vinyl Chloride Monomer from Aqueous Solution, *J. Toxicol. Environ. Health*, 2 (1976) 311.
31. Hefner, R. E., Jr., Watanabe, P. G., Gehring, P. J.: Percutaneous Absorption of Vinyl Chloride, *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 34 (1975) 529.
32. Bolt, H. M., Kappus, H., Buchter, A., Bolt, W.: Disposition of 1,2-¹⁴C-Vinyl Chloride in the Rat, *Arch. Toxicol.*, 35 (1976) 153.
33. Hefner, R. E., Jr., Watanabe, P. G., Gehring, P. J.: Preliminary Studies of the Fate of Inhaled Vinyl Chloride Monomer in Rats, *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 246 (1975) 135.
34. Gehring, P. J., Watanabe, P. G., Park, C. N.: Resolution of Dose-Response Toxicity Data for Chemicals Requiring Metabolic Activation: Example — Vinyl Chloride, *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 44 (1978) 581.
35. Watanabe, P. G., Zempel, J. A., Pegg, D. G., Gehring, P. J.: Hepatic Macromolecular Binding Following Exposure to Vinyl Chloride, *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 44 (1978) 571.
36. Jaeger, R. J., Reydolds, E. S., Conolly, R. B., Moslen, M. T., Szabo, S., Murphy, S. D.: Acute Hepatic Injury by Vinyl Chloride in Rats Pretreated with Phenobarbital, *Nature*, 252 (1974) 724.
37. Kappus, H., Bolt, H. M., Buchter, A., Bolt, W.: Rat Liver Microsomes Catalyze Covalent Binding of ¹⁴C-Vinyl Chloride to Macromolecules, *Nature*, 257 (1975) 134.
38. Kappus, H., Bolt, H. M., Buchter, A., Bolt, W.: Liver Microsomal Uptake of ¹⁴C-Vinyl Chloride and Transformation to Protein Alkylating Metabolites in vitro, *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 37 (1976) 461.
39. Laib, R. J., Bolt, H. M.: Alkylation of RNA by Vinyl Chloride Metabolites in vitro and in vivo: Formation of 1-N⁶-ethenoadenosine, *Toxicology*, 8 (1977) 185.
40. Van Duuren, B. L.: On the Possible Mechanism of Carcinogenic Action of Vinyl Chloride, *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 246 (1975) 258.

41. *Montesano, R., Bartsch, H.*: Mutagenicity and Metabolism of Vinyl Chloride, in: Biological Characterization of Human Tumours, Proceedings of the Sixth Int. Symp. on the Biol. Characterization of Human Tumours, Vol. 3 (1976) 242.
42. *Green, T., Hatway, D. E.*: The Biological Fate in Rats of Vinyl Chloride in Relation to its Oncogenicity, *Chem.-Biol. Interact.*, 11 (1975) 545.
43. *Müller, G., Norpoth, K., Eckard, R.*: Identification of Two Urine Metabolites of Vinyl Chloride by GC-MS-investigations, *Int. Arch. Occup. Environ. Health*, 38 (1976) 69.
44. *Müller, G., Norpoth, K.*: Spezifität der Urinanalytik zur biologischen Überwachung bei Vinylchlorid-Expositionen, in: Arbeitsmedizinische Risikobeurteilung. Herausgeg. Von Dr. Szadkowski, S. 237—241, Stuttgart, Gentner 1977.
45. *Müller, G., Norpoth, K., Kusters, E., Herweg, K., Versin, E.*: Determination of Thiodiglycolic Acid in Urine Specimens of Vinyl Chloride Exposed Workers, *Int. Arch. Occup. Environ. Health*, 41 (1978) 199.
46. *Carter E. A., Isselbacher, K. J.*: Hepatic Microsomal Ethanol Oxidation; Mechanism and Physiologic Significance, *Lab. Invest.*, 27 (1972) 283.
47. *Reynolds, E. S., Moslen, M. T., Szabo, S., Jaeger, R. J.*: Vinyl Chloride-induced Deactivation of Cytochrome P-450 and other Components of the Liver Mixed Function Oxidase System. An in vivo study, *Res. Commun. Chem. Pathol. Pharmacol.*, 12 (1975) 685.
48. *Reynolds, E. S., Moslen, M. T., Szabo, S., Jaeger, R. J., Murphy, S. D.*: Hepatotoxicity of Vinyl Chloride and 1,1-dichloroethylene, *Amer. J. Pathol.*, 81 (1975) 219.
49. *Conolly, R. B., Jaeger, R. J., Szabo, S.*: Acute Hepatotoxicity of Ethylene, Vinyl Fluoride, Vinyl Chloride, and Vinyl Bromide after Aroclor 1254 pretreatment, *Exp. Mol. Pathol.*, 28 (1978) 25.
50. *Radike, M. J., Stemmer, K. L., Brown, P. G., Larson, E., Bingham, E.*: Effect of Ethanol and Vinyl Chloride on the Induction of Liver Tumors: Preliminary Report. *Environ. Health Perspect.*, 21 (1977) 153.
51. *Kramer, C. G., Mutchler, J. E.*: The Correlation of Clinical and Environmental Measurements for Workers Exposed to Vinyl Chloride, *Amer. Ind. Hyg. Assoc. J.*, 33 (1972) 19.
52. *Jaeger, R. J.*: Vinyl Chloride Monomer: Comments on its Hepatotoxicity and Interaction with 1,1-dichloroethylene, *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 246 (1975) 150.
53. *Patty, F. A., Yant, W. P., Waite, C. P.*: Acute Response of Guinea Pigs to Vapors of Some New Commercial Organic Compounds: V. Vinyl Chloride, *Public Health Rep.*, 45 (1930) 1963.
54. *Peoples, A. S., Leake, C. D.*: The Anesthetic Action of Vinyl Chloride, *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 48 (1933) 284.
55. *Carr, C. J., Krantz, J. C., Jr., Sauerwald, M. D.*: Anesthesia 27: Narcosis with Vinyl Chloride, *Anesthesiology*, 8 (1947) 359.
56. *Carr, C. J., Burgison, R. M., Vitch, J. F., Krantz, J. C., Jr.*: Anesthesia 34: Chemical Constitution of Hydro-carbons and Cardiac Automaticity, *J. Pharmacol. Exp. Therap.*, 97 (1949) 1.
57. *Oster, R. H., Carr, C. J., Krantz, J. C.*: Anesthesia XXVII: Narcosis with Vinyl Chloride, *Anesthesiology*, 8 (1947) 359.
58. *Göthe, R., Calleman, C. J., Ehrenberg, L., Wachtmeister, C. A.*: Trapping with 3,4-dichlorobenzenethiol of Reactive Metabolites Formed in vitro from the Carcinogen Vinyl Chloride, *Ambio*, 3 (1974) 234.
59. *Jaeger, R. J., Murphy, S. D., Reynolds, E. S., Szabo, S., Moslen, M. T.*: Chemical Modification of Acute Hepatotoxicity of Vinyl Chloride Monomer in Rats, *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 41 (1977) 597.

60. *Torkelson, T. R., Oyen, F., Rowe, V. K.*: The Toxicity of Vinyl Chloride as Determined by Repeated Exposure of Laboratory Animals, *Am. Ind. Hyg. Assoc. J.*, 22 (1961) 354.
61. *Vazin, A. N., Plokhova, E. I.*: Obtaining an Experimental Model of the Toxic Angioneurosis Arising under the Chronic Effect of Vinyl Chloride Vapor on the Organism, *Gig. Tr. Prof. Zabol.*, 12 (1968) 47.
62. *Vazin, A. N., Plokhova, E. I.*: Pathogenic Effect of Chronic Vinyl Chloride Exposure to Rabbits, *Farmakol. Toksikol.*, 31 (1968) 369.
63. *Vazin, A. N., Plokhova, E. I.*: Changes in Adrenaline-like Substances in Rabbit Blood Following Chronic Exposure to Vinyl Chloride Fumes, *Gig. Tr. Prof. Zabol.*, 13 (1969) 46.
64. *Vazin, A. N., Plokhova, E. I.*: Changes of Cardiac Activity in Rats Chronically Exposed to Vinyl Chloride Vapors, *Farmakol. Toksikol.*, 32 (1969) 220.
65. *Viola, P. L.*: Pathology of Vinyl Chloride, *Med. Lavoro*, 61 (1970) 174.
66. *Viola, P. L., Bigotti, A., Caputo, A.*: Oncogenic Response of Rat Skin, Lungs, and Bones to Vinyl Chloride, *Cancer Research*, 31 (1971) 516.
67. *Maltoni, C., Lefemine, G.*: Carcinogenicity Bioassays of Vinyl Chloride. 1. Research Plan and Early Results, *Environ. Research*, 7 (1974) 387.
68. *Maltoni, C.*: Predictive Value of Carcinogenesis Bioassays, *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 271 (1976) 431.
69. *Maltoni, C.*: Recent Findings on the Carcinogenicity of Chlorinated Olefins, *Environ. Health Perspect.*, 21 (1977) 1.
70. *Caputo, A., Viola, O. L., Bigotti, A.*: Oncogenicity of Vinyl Chloride at Low Concentrations in Rats and Rabbits, *IRCS*, 2 (1974) 1582.
71. *Lee, C. C., Bhandari, J. C., Winston, J. M., House, W. B., Peters, P. J., Dixon, R. L., Woods, J. S.*: Inhalation Toxicity of Vinyl Chloride and Vinylidene Chloride, *Environ. Health Perspect.*, 21 (1977) 25.
72. *Suzuki, Y.*: Pulmonary Tumors Induced in Mice by Vinyl Chloride Monomer, *Environ. Research*, 16 (1978) 285.
73. *Bartsch, H., Malaveille, C., Montesano, R.*: Human, Rat and Mouse Liver-mediated Mutagenicity of Vinyl Chloride in Salmonella Typhimurium, *Int. J. Cancer*, 15 (1975) 429.
74. *McCann, J., Simmon, V., Streitwieser, D., Ames, B. N.*: Mutagenicity of Chloroacetaldehyde, a Possible Metabolic Product of 1,2-dichloroethane (ethylene dichloride), Chloroethanol (ethylene chlorohydrin), Vinyl Chloride, and Cyclophosphamide, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 72 (1975) 3190.
75. *Eltmore, J. D., Wong, J. L., Laumbach, A. D., Streips, U. N.*: Vinyl Chloride Mutagenicity via the Metabolites Chlorooxirane and Chloroacetaldehyde Monomer Hydrate, *Biochem. Biophys. Acta*, 442 (1976) 405.
76. *Rannug, U., Johansson, A., Ramel, C., Wachtmeister, C. A.*: The Mutagenicity of Vinyl Chloride after Metabolic Activation, *Ambio*, 3 (1974) 194.
77. *Garro, A. J., Guttenplan, J. B., Milvy, P.*: Vinyl Chloride Dependent Mutagenesis: Effects of Liver Extracts and Free Radicals, *Mutat. Research*, 38 (1976) 81.
78. *Greim, H., Bonse, G., Radwan, Z., Reichert, D., Henschler, D.*: Mutagenicity in vitro and Potential Carcinogenicity of Chlorinated Ethylenes as a Function of Metabolic Oxirane Formation, *Biochem. Pharmacol.*, 24 (1975) 2013.
79. *Loprieno, N., Barale, R., Baroncelli, S., Bauer, C., Bronzetti, G., Cammellini, A., Cercignani, G., Corsi, C., Gervasi, G., Leporini, C., Nieri, R., Rossi, A. M., Stretti, G., Turchi, G.*: Evaluation of the Genetic Effects Induced by Vinyl Chloride Monomer (VCM) under Mammalian Metabolic Activation: Studies in vitro and in vivo, *Mutat. Research*, 40 (1976) 85.

80. *Loprieno, N., Barale, R., Baroncelli, S., Bartsch, H., Bronzetti, G., Cammellini, A., Corsi, C., Frezza, D., Nieri, R., Leporini, C., Rosellini, D., Rossi, A. M.*: Induction of Gene Mutations and Gene Conversions by Vinyl Chloride Metabolites in Yeast, *Cancer Research*, 37 (1977) 253.
81. *Huberman, E., Bartsch, H., Sachs, L.*: Mutation Induction in Chinese Hamster V79 Cells by Two Vinyl Chloride Metabolites, Chloroethylene Oxide and 2-chloroacetaldehyde, *Int. J. Cancer*, 16 (1975) 539.
82. *Verburgt, F. G., Vogel, E.*: Vinyl Chloride Mutagenesis in *Drosophila Melanogaster*, *Mutat. Research*, 48 (1977) 327.
83. *Anderson, D., Hodge, M. C. E., Purchase, I. F. H.*: Vinyl Chloride: Dominant Lethal Studies in Male CD-1 Mice, *Mutat. Research*, 40 (1976) 359.
84. *Anderson, D., Hodge, M. C. E., Purchase, I. F. H.*: Dominant Lethal Studies with the Halogenated Olefins Vinyl Chloride and Vinylidene Dichloride in Male CD-1 Mice, *Environ. Health Perspect.*, 21 (1977) 71.
85. *Short, R. D., Minor, J. L., Winston, J. M., Lee, C-C.*: A Dominant Lethal Study in Male Rats after Repeated Exposures to Vinyl Chloride or Vinylidene Chloride, *J. Toxicol. Environ. Health*, 3 (1977) 965.
86. *Purchase, I. F. H., Richardson, C. R., Anderson, D., Paddle, G. M., Adams, W. G. F.*: Chromosomal Analyses in Vinyl Chloride-exposed Workers, *Mutat. Research*, 57 (1978) 325.
87. *John, J. A., Smith, F. A., Leong, B. K. J., Schwetz, B. A.*: The Effects of Maternally Inhaled Vinyl Chloride on Embryonal and Fetal Development in Mice, Rats, and Rabbits, *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 39 (1977) 497.
88. *Ungvary, G., Hudak, A., Tatrai, E., Lorincz, M., Folly, G.*: Effects of Vinyl Chloride Exposure Alone and in Combination with Trypan Blue — Applied Systematically During All Thirds of Pregnancy on the Fetuses of CFY Rats, *Toxicology*, 11 (1978) 45.
89. *Schwetz, B. A., Leong, B. K. J., Smith, F. A., Balmer, M., Gehring, P. J.*: Vinyl Chloride Teratology Study in Mice, Rats, and Rabbits: Preliminary Report, Toxicology Research Laboratory, Health and Environmental Research, Midland, Mich. Aug. 19, 1974.
90. *Danziger, H.*: Accidental Poisoning by Vinyl Chloride, *Can. Med. Assoc. J.*, 82 (1960) 828.
91. *Lester, D., Greenberg, L. A., Adams, W. R.*: Effects of Single and Repeated Exposures of Humans and Rats to Vinyl Chloride, *Am. Ind. Hyg. Assoc. J.*, 24 (1963) 265.
92. *Lilis, R., Anderson, H., Nicholson, W. J., Daum, S., Fischbein, A. S., Selikoff, I. J.*: Prevalence of Disease Among Vinyl Chloride and Polyvinyl Chloride Workers, *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 246 (1975) 22.
93. *Antonyuzhenko, V. A.*: Occupational Poisoning by Vinyl Chloride, *Gig. Tr. Prof. Zabol.*, 12 (1968) 50.
94. *Filatova, V. S., Balakhonova, I., Gronsberg, E. Sh.*: Hygienic Characteristics of Vinyl Chloride, *Gig. Trud. Prof. Zabol.*, 2 (1958) 6.
95. *Suciu, I., Drejman, I., Valaskai, M.*: Investigation of the Diseases Produced by Vinyl Chloride, *Med. Interna*, 15 (1963) 967.
96. *Cordier, J. M., Fievez, C., Lefevre, M. J., Severin, A.*: Acroosteolysis Combined with Skin Lesions in 2 Workers Exposed in Cleaning Auctoclaves, *Cahiers Med. Travail.*, 4 (1966) 14.
97. *Harris, D. K., Adams, W. G. F.*: Acro-osteolysis Occurring in Men Engaged in the Polymerization of Vinyl Chloride, *Brit. Med. J.*, 3 (1967) 712.
98. *Wilson, R. H., McCormick, W. E., Tatum, C. F., Creech, J. L.*: Occupational Acroosteolysis. Report of 31 Cases, *J. Amer. Med. Assoc.*, 201 (1967) 83.

99. *Jiïhe, S., Lange, C. E.*: Sklerodermieartige Hautveränderungen, Raynaud-Syndrom und Akroosteolysen bei Arbeitern der PVC-herstellenden Industrie, *Deutsch. Med. Wschr.*, 97 (1972) 1922.
100. *Markowitz, S. S., McDonald, C. J., Feithiere, W., Kerzner, M. S.*: Occupational Acroosteolysis, *Arch. Dermatol.*, 106 (1972) 219.
101. *Misgeld, V., Stolpmann, H. J., Schulte, S.*: Intoxication by Vinyl Chloride Polymers and/or their Additives, *Z. Haut-Geschlechtskrank.*, 48 (1973) 425.
102. *Stulova, E. A.*: Characteristics of the State of Thermoregulation in Chronic Vinyl Chloride Poisoning, *Gig. Tr. Prof. Zabol.*, 17 (1973) 53.
103. *Holmberg, B., Molina, G.*: The Industrial Toxicology of Vinyl Chloride — a Review, *Work-Environ-Health*, 11 (1974) 138.
104. *Veltman, G., Lange, C.-E., Juhe, S., Stein, G., Bachner, U.*: Clinical Manifestations and Course of Vinyl Chloride Disease, *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 246 (1975) 6.
105. *Johnston, E. N. M.*: Vinyl Chloride Disease, *Brit. J. Dermatol.*, 99 (Suppl. 16) (1978) 45.
106. *Maricq, H. R., Darke, C. S., Archibald, R. McL., Leroy, E. C.*: In vivo Observations of Skin Capillaries in Workers Exposed to Vinyl Chloride. An English-American Comparison, *Brit. J. Ind. Med.*, 35 (1978) 1.
107. *Pushin, G. A.*: Lesions in the Liver and Bile Ducts in Workers Producing Some Kinds of Plastics, *Soviet Med.*, 28 (1965) 132.
108. *Lange, C. E., Juhe, S., Stein, G., Veltman, G.*: Die sogenannte Vinylchlorid-Krankheit — eine berufbedingte Systemsklerose? *Int. Arch. Arbeitsmed.*, 32 (1974) 1.
109. *Creech, J. L., Jr., Makk, L.*: Liver Disease Among Polyvinyl Chloride Production Workers, *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 246 (1975) 88.
110. *Makk, L., Delmore, F., Creech, J. L., Jr., Ogden, L. L., II, Fadell, E. H., Songster, C. L., Clanton, J., Johnson, M. N., Cristopherson, W. M.*: Clinical and Morphologic Features of Hepatic Angiosarcoma in Vinyl Chloride Workers, *Cancer*, 37 (1976) 149.
111. *Chatelain, A., Motillon, P.*: An Acroosteolysis Syndrome of Occupational Origin and of Recent Verification in France, *J. Radiol. Electrol.*, 48 (1967) 277.
112. *Anghelescu, M. O., Dobrinescu, E., Hagi-Paraschiv-Dossios, L., Dobrinescu, Gh., Ganea, V.*: Clinico-pathogenic Considerations of Raynaud's Phenomenon in the Employees of the Vinyl Polychloride Industry, *Med. Interna*, 21 (1969) 473.
113. *Kovač, A., Kurajica, L., Jurić-Ružić, D., Parač, B.*: Acropathia extremi-tatus in polymerisatione vinylchloridi — novo profesionalno oboljenje, *Lij. vjes.*, 91 (1969) 5.
114. *Nitti, G., Petruzzellis, V., Fasano, V.*: Rheographic Observations on Workers Belonging to the Plastic Materials Industry, *Securitas*, 55 (1970) 683.
115. *Basalaev, A. V.*: Experience with the use of Large-frame Photo-fluorography in Examining Skeletal Bone of Persons Occupationally Dealing with Unsaturated Hydrocarbons of the Ethylene Series (olefins) and their Chlorine Derivatives (vinyl chloride, trichloroethylene), *Gig. Tr. Prof. Zabol.*, 14 (1970) 34.
116. *McCord, C. P.*: A New Occupational Disease is Born, *J. Occup. Med.*, 12 (1970) 234.
117. *Dinman, B. D., Cook, W. A., Whitehouse, W. M., Magnuson, H. J., Ditchek, T.*: Occupational Acroosteolysis. I. An Epidemiological Study, *Arch. Environ. Health*, 22 (1971) 61.
118. *Cook, W. A., Giever, P. M., Dinman, B. D., Magnuson, H. J.*: Occupational Acroosteolysis. II. An Industrial Hygiene Study, *Arch. Environ. Health*, 22 (1971) 74.

119. *Dodson, V. N., Dinman, B. D., Whitehouse, W. M., Nasr, A. N. M., Nag-nuson, H. J.*: Occupational Acroosteolysis. III. A Clinical Study, Arch. Environ. Health, 22 (1971) 83.
120. *Meyerson, L. B., Meier, G. C.*: Cutaneous Lesions of Acroosteolysis, Arch. Dermatol., 106 (1972) 224.
121. *Sakabe, H.*: Bone Lesions Among Polyvinyl Chloride Production Workers in Japan, Ann. N. Y. Acad. Sci., 246 (1975) 78.
122. *Wedrychowicz, A.*: Preliminary Results of Studies on the State of Health of Workers Exposed to the Action of Vinyl Chloride, Przegl. Lek., 33 (1976) 936.
123. *Morris, G. E.*: Vinyl Plastics. Their Dermatological and Chemical Aspects, Arch. Ind. Occup. Med., 8 (1953) 535.
124. *Fregert, S., Rorsman, H.*: Hypersensitivity of Epoxy Resins Used as Plasticizers and Stabilizers in Polyvinyl Chloride (PVC) Resins, Acta Dermato-Venereologica, 43 (1963) 10.
125. *Kalmanovich, F. L.*: Sanitary-chemical Features of Polyvinyl Chloride Coatings for Floors, Gig. Sanit., 33 (1968) 107.
126. *Kalmanovich, F. L.*: Sanitary-chemical Characteristics of Polyvinyl Chloride Floor Coatings, Gig. Sanit., 33 (1968) 274.
127. *Ward, A. M., Udnoon, S., Watkins, J., Walker, A. E., Darke, C. S.*: Immunological Mechanisms in the Pathogenesis of Vinyl Chloride Disease, Brit. Med. J., 1 (1976) 936.
128. *Brady, J., Liberatore, F., Harper, P., Greenwald, P., Burnett, W., Davies, J. N. P., Bishop, M., Polan, A., Vianna, N.*: Angiosarcoma of the Liver: An Epidemiologic Survey, J. Natl. Cancer Inst., 59 (1977) 1383.
129. *Maltoni, C.*: »Occupational Carcinogenesis«, International Congress Series No. 322 (ISBN 90-219-0228-1) Cancer Detection and Prevention, Proceedings of the 2nd International Symposium on Cancer Detection and Prevention, Bologna, Italy, April 9-12, (1973) 19.
130. *Tabershaw, I. R., Gaffey, W. R.*: Mortality Study of Workers in the Manufacture of Vinyl Chloride and its Polymers, J. Occup. Med., 16 (1974) 509.
131. *Tabershaw and Cooper Associates*: Epidemiologic Study of Vinyl Chloride Workers: Final Report, Washington, D. C., The Manufacturing Chemists Assoc., May 1974.
132. *Holder, B.*: Dow Chemical Company Testimony Presented at Public Hearings on Proposed Standard for Occupational Exposure to Vinyl Chloride, U. S. Dept. Labor, Washington, D. C. 1974.
133. *Monson, R. R., Peters, J. M., Johnson, M. N.*: Proportional Mortality Among Vinyl Chloride Workers, Lancet, 2 (1974) 397.
134. *Wagoner, J. E.*: NIOSH Presented Before the Environment. Commerce Comm. U. S. Senate, Washington, D. C. 1974.
135. *Lee, F. I., Harry, D. S.*: Angiosarcoma of the Liver in a Vinyl Chloride Worker, Lancet, 1 (1974) 1316.
136. *Nicholson, W. J., Hammond, E. C., Seidman, H., Selikoff, I. J.*: Mortality Experience of a Cohort of Vinyl Chloride-Polyvinyl Chloride Workers, Ann. N. Y. Acad. Sci., 246 (1975) 225.
137. *Chiazze, L., Nichols, W. E., Wong, O.*: Mortality Among Employees of PVC Fabricators, J. Occup. Med., 19 (1977) 623.
138. *Fox, A. J., Collier, P. F.*: Mortality Experience of Workers Exposed to Vinyl Chloride Monomer in the Manufacture of Polyvinyl Chloride in Great Britain, Brit. J. Ind. Med., 34 (1977) 1.
139. *Byrén, D., Engholm, G., Englund, A., Westerholm, P.*: Mortality and Cancer Morbidity in a Group of Swedish VCM and PVC Production Workers, Environ. Health Perspect., 17 (1976) 167.

140. *Delorme, F., Theriault, G.*: Ten Cases of Angiosarcoma of the Liver in Shawinigan, Quebec, *J. Occup. Med.*, 20 (1978) 338.
141. *Sarić, M., Kulčar, Z., Zorica, M., Gelić, I.*: Malignant Tumors of the Liver and Lungs in an Area with a PVC Industry, *Environ. Health Perspect.*, 17 (1976) 189.
142. *Lloyd, J. W.*: Angiosarcoma of the Liver in Vinyl Chloride/Polyvinyl Chloride Workers, *J. Occup. Med.*, 16 (1974) 809.
143. *Lloyd, J. W.*: Angiosarcoma of the Liver in Vinyl Chloride/Polyvinyl Chloride Workers, *J. Occup. Med.*, 17 (1975) 333.
144. *Spirtas, R., Kaminski, R.*: Angiosarcoma of the Liver in Vinyl Chloride/Polyvinyl Chloride Workers, Update of the NIOSH Register, *J. Occup. Med.*, 20 (1978) 427.
145. *Baxter, P. J., Anthony, P. P., MacSween, R. N. M., Scheuer, P. J.*: Angiosarcoma of the Liver in Great Britain, 1963—73, *Brit. Med. J.*, 2 (1977) 919.
146. Registar za rak, Republički zavod za zaštitu zdravlja SR Hrvatske, Zagreb, 1975.
147. *Heimann, H., Lillis, R., Hawkins, D. T.*: A Bibliography on the Toxicology of Vinyl Chloride and Polyvinyl Chloride, *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 246 (1975) 322.
148. *Popper, H., Thomas, L. B., Telles, N. C., Falk, H., Selikoff, I. J.*: Development of Hepatic Angiosarcoma in Man Induced by Vinyl Chloride, Thorotrast and Arsenic: Comparison with Cases of Unknown Etiology, *Am. J. Pathol.*, 92 (1978) 349.
149. *Tamburro, C. H.*: The Hepatic Role in Carcinogenesis and its Early Detection — The Vinyl Chloride Model, *Yale J. Biol. Med.*, 51 (1978) 67.
150. *Thomas, L. B., Popper, H.*: Pathology of Angiosarcoma of the Liver Among Vinyl Chloride-Polyvinyl Chloride Workers, *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 246 (1975) 268.
151. *Thomas, L. B., Popper, H., Berk, P. D., Selikoff, I., Falk, H.*: Vinyl Chloride-induced Liver Disease, *New England J. Med.*, 292 (1975) 17.
152. *Berk, P. D.*: Vinyl Chloride-associated Liver Disease, *Ann. Intern. Med.*, 84 (1976) 717.
153. *Ducatman, A., Hirschhorn, K., Selikoff, I. J.*: Vinyl Chloride Exposure and Human Chromosome Aberrations, *Mutat. Research*, 31 (1975) 163.
154. *Purchase, I. F. H., Richardson, C. R., Anderson, D.*: Chromosomal and Dominant Lethal Effects of Vinyl Chloride, *Lancet*, 2 (1975) 410.
155. *Heath, C. W., Jr., Dumont, C. R., Gamble, J., Waxweiler, R. J.*: Chromosomal Damage in Men Occupationally Exposed to Vinyl Chloride Monomer and Other Chemicals, *Environ. Research*, 14 (1977) 68.
156. *Waxweiler, R. J., Stringer, W., Wagoner, J. K., Jones, J., Falk, H., Carter, C.*: Neoplastic Risk Among Workers Exposed to Vinyl Chloride, *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 271 (1976) 40.
157. *Kilian, D. J., Picciano, D. J., Jacobson, C. B.*: Industrial Monitoring: A Cytogenetic Approach, *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 269 (1975) 4.
158. *Picciano, D. J., Flake, R. E., Gay, P. C., Kilian, D. J.*: Vinyl Chloride Cytogenetics, *J. Occup. Med.*, 19 (1977) 527.
159. *Leonard, A., Decat, G., Leonard, E. D., Lefevre, M. J., Decuyper, L. J., Nicaise, Cl.*: Cytogenetic Investigations on Lymphocytes from Workers Exposed to Vinyl Chloride, *J. Toxicol. Environ. Health*, 2 (1977) 1135.
160. *Hansteen, I. L., Hillestad, L., Thiis-Evensen, E., Heldaas, S. S.*: Effects of Vinyl Chloride in Man, a Cytogenetic Follow-up Study, *Mutat. Research*, 51 (1978) 271.
161. *Hansteen, I. L., Hillestad, L., Thiis-Evensen, E.*: Chromosome Studies in Workers Exposed to Vinyl Chloride, Abstract of Vth Annual Meeting of EEMS, (1975) 63; *Mutation Res.*, 38 (1976) 112.

162. *Infante, P. F.*: Oncogenic and Mutagenic Risks in Communities with Polyvinyl Chloride Production Facilities, *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 271 (1976) 49.
163. *Infante, P. F., Wagoner, J. K., McMichael, A. J., Waxweiler, R. J., Falk, H.*: Genetic Risks of Vinyl Chloride, *Lancet*, 1 (1976) 734.
164. *Infante, P. F., Wagoner, J. K., McMichael, A. J., Waxweiler, R. J., Falk, H.*: Genetic Risks of Vinyl Chloride, *Lancet*, 1 (1976) 1289.
165. *Edmonds, L. D., Falk, H., Nissim, J. E.*: Congenital Malformations and Vinyl Chloride, *Lancet*, 2 (1975) 1098.
166. *Edmonds, L. D., Anderson, C. E., Flynt, J. W., Jr., James, L. M.*: Congenital Central Nervous System Malformations and Vinyl Chloride Monomer Exposure: A Community Study, *Teratology*, 17 (1978) 137.
167. *Altshuller, P.*: Memorandum on Current Knowledge of Vinyl Chloride to G. E. Schweitzer, Director of Office of Toxic Substances, Chemistry and Physics Laboratory, Environmental Research Center, Research Triangle Park, North Carolina, June 7, 1974.
168. *Van Esch, G. J., Van Logten, M. J.*: Vinyl Chloride: A Report of a European Assessment, *Toxicology*, 4 (1975) 1.
169. *Stara, J. F., Kello, D.*: Human Health Hazards Associated with Chemical Contamination of the Aquatic Environment, *Environmental Health Perspect.*, u štampi, 1979.
170. *Federal Register: Water Quality Criteria*, 44 (1979) 15926.
171. *Federal Register: Agency's Interim Cancer Producers and Guidelines for Health Risk and Economic Impact Assessments of Suspect Carcinogens*, 41 (1976) 21402.
172. *Interagency Regulatory Liaison Group. Scientific Bases for Identifying Potential Carcinogens and Estimating Their Risks.* Feb. 6, 1979.
173. *Mantel, N., Bryan, W. R.*: Safety Testing of Carcinogenic Agents, *J. Natl. Cancer Inst.*, 27 (1961) 455.
174. *Gehring, P. J., Blau, G. E.*: Mechanisms of Carcinogenesis: Dose-response, *J. Environ. Pathol. Toxicol.*, 1 (1977) 163.
175. *International Commission on Radiological Protection. Recommendation of the International Commission on Radiological Protection*, Pub. No. 26, adopted Jan. 17, 1977. Pergamon Press, Oxford, England.
176. *Stara, J. F., Kello, D.*: Relationship of Long-term Animal Studies to Human Disease, In: *Assessing Toxic Effects of Environmental Pollutants*, Lee, S. D. and Mudd, J. B., Eds., Ann Arbor Science Publishers, Ann Arbor, Michigan, 1979, 43.
177. *Maltoni, C., Lefemine, G.*: Carcinogenicity Bioassays of Vinyl Chloride: Current Results, *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 246 (1975) 195.
178. *Heath, C. W., Jr., Falk, H., Creech, J. L., Jr.*: Characteristics of Cases of Angiosarcoma of the Liver Among Vinyl Chloride Workers in the United States, *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 246 (1975) 231.
179. *JUS-Z. BO. 001-VIII-1971.*, Maksimalno dopuštene koncentracije škodljivih gasova, para i aerosola u atmosferi radnih prostorija i radilišta, *Št. list SFRJ*, br. 35, 1971.

Summary

HEALTH EFFECT ASSESSMENT OF VINYL CHLORIDE
IN THE ENVIRONMENT

The first four cases of liver angiosarcoma in workers employed in a vinyl chloride plant were reported in 1974. This initial report attracted worldwide attention. It spurred a flurry of retrospective epidemiologic investigations of workers in the vinyl chloride industry, and led to a classical pharmacokinetic and toxicologic studies in animals. The purpose of this paper is to summarize the large volume of published literature on the exposure, pharmacokinetics and toxicology of vinyl chloride.

Inhalation of vinyl chloride is the principal route of exposure to people working in or living near vinyl chloride industries, as this compound is a gas at normal atmospheric temperatures and pressures. The average exposure of a person chosen at random living within a 5-mile radius from vinyl chloride and polyvinyl chloride plants was calculated to be 17 ppb. It is considered that the exposure levels and associated risk to man from vinyl chloride contaminated water supplies or food is small in comparison to exposure by inhalation. Vinyl chloride is rapidly absorbed through the lungs. Its fate and absorption after oral administration are consistent with observations derived from inhalation studies. It is extensively metabolized and the metabolic pathway appears to be saturable by exposures to concentrations exceeding 220 ppm. The excretion of vinyl chloride or its metabolites is rapid. The predominant route of excretion for non-metabolized vinyl chloride is through the lungs (at higher levels of exposure), and for its metabolites in the urine. Tumors at multiple and diverse sites have been observed in all species of experimental animals tested for carcinogenicity by inhalation and ingestion of vinyl chloride. Liver angiosarcoma have been observed in two species of experimental animals after inhalation exposure to vinyl chloride, at the lowest dose tested, 50 ppm, and after exposure by ingestion, at 16 mg/kg.

In this paper special attention is given to the human health risk assessment associated with vinyl chloride contaminated environment.

*Fogarty International Center NIH,
US Department of Health, Education and
Welfare, (permanent address: Institute for
Medical Research and Occupational Health,
Zagreb), and Environmental Criteria Assessment
Office, US Environmental Protection
Agency, Cincinnati, U. S. A*

*Received for publication
May, 30 1979.*