

ÚRAD
VEREJNÉHO
ZDRAVOTNÍCTVA
SLOVENSKEJ
REPUBLIKY

Stanovenie metabolitov organických rozpúšťadiel v moči u zamestnancov automobilového priemyslu metódou HPLC

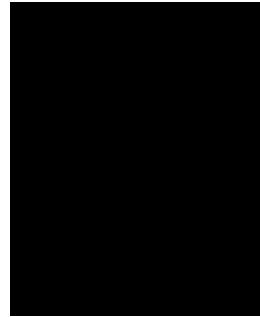
RNDr. Janka Ráčzová, PhD.

NRC pre expozičné testy xenobiotík
Konzultačný deň
8.12.2021

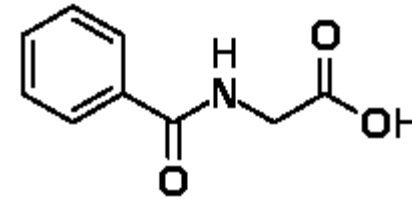
Stanovenie kyseliny fenylglyoxylovej, kyseliny mandľovej, kyseliny hippurovej a kyselín 2,3,4-metylhippurových v moči metódou HPLC



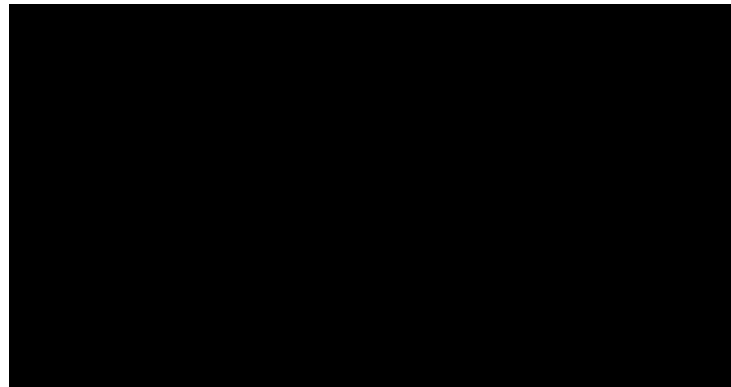
Kyselina fenylglyoxylová
Metabolit styrénu



Kyselina mandľová
Metabolit etylbenzénu



Kyselina hippurová
Metabolit toluénu



Kyseliny 2-, 3-, 4-metylhippurové
Metabolity xylénu

Toxicita toluénu

Expozícia toluénom spôsobuje:

- závrate, bolesti hlavy, vracanie, únavu, poruchy vedomia
- dráždivý účinok na dýchacie cesty - kašeľ, bolesti hrdla

Chronický účinok

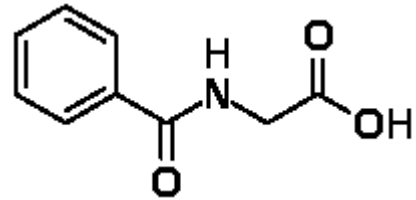
- ospalosť, malátnosť, poruchy spánku, poruchy pamäti, zhoršená koncentrácia
- dráždivý účinok na kožu, poruchy krvotvorby, vplyv na plod, hormonálne zmeny
- dlhodobá expozícia – môže dochádzať k vzniku psychóz a poškodeniu obličiek a pečene.



Toxicita toluénu

- do organizmu prichádza dýchacím traktom aj resorbciou cez pokožku
- menšia časť inhalovaného toluénu sa vydychuje a väčšia časť sa metabolizuje v organizme a vylučuje močom
- oxidáciou vzniká kyselina benzoová → + glycín → kyselina hippurová, ktorá sa vylučuje močom
- kyselina hippurová → hlavný metabolit toluénu
- vysoký obsah kyseliny hipurovej v moči je jeden z klinických signálov na dlhodobú expozíciu toluénom

Expozícia toluénu



- kyselina hippurová → najviac používaný biologický expozičný test pri profesionálnej expozícii toluénu
- nevýhody: môže sa nachádzať aj v moči neexponovaných osôb (strava – kyselina benzoová, lieky, fajčenie a iné)



Toxicita styrénu

- najpravdepodobnejšie uvoľňovanie tejto látky do životného prostredia → v rámci priemyselného použitia: pri výrobe a spracovaní polymérov
- pri uvoľnení do ovzdušia sa styrén → benzaldehyd a formaldehyd
- polčas rozpadu v ovzduší je cca 2 h

Vplyv na zdravie ľudí

- narkotické a lokálne dráždivé účinky
- koncentrácia 70 ppm ešte nevyvoláva podráždenie
- koncentrácia 200 ppm až 400 ppm vyvoláva nepríjemný pocit zápachu
- nad 800 ppm sa prejavuje narkotický účinok
- pri koncentrácii nad 1 300 ppm je dýchanie pár styrénu neznesiteľné

Toxicita xylénu

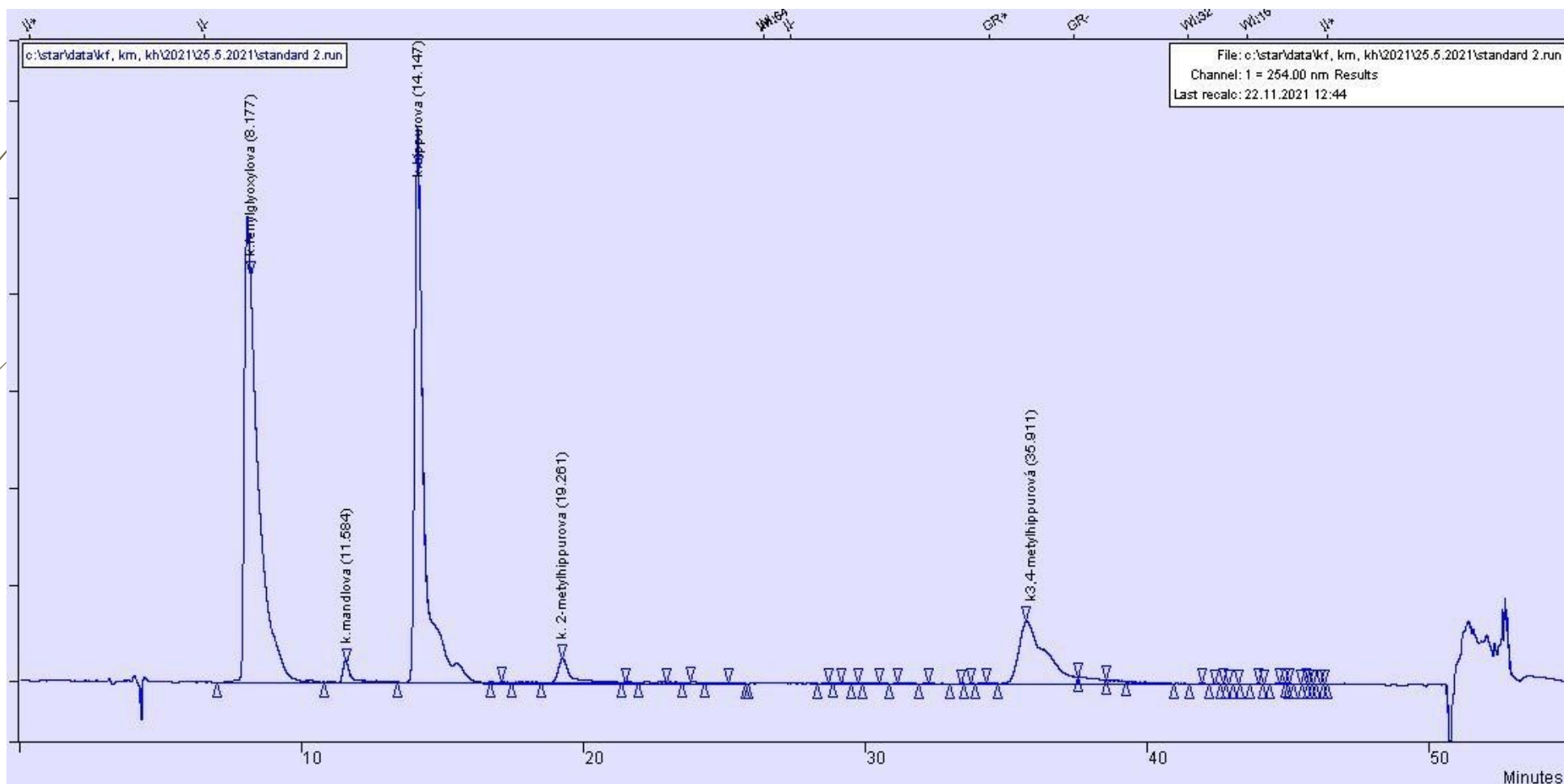
- najväčšie nebezpečenstvo je spojené s expozíciou vysokými koncentraciami xylénu
- expozícia vysokými koncentraciami xylénu vedie k útlmu CNS, bezvedomiu, útlmu dychového centra a prípadne smrti z nedostatku kyslíka pre mozog
- život môže ohroziť tiež srdečná arytmia
- nižšie koncentrácie xylénu sú tiež nebezpečné → negatívne ovplyvňujú funkciu ľadvín a kostí
- dráždi dýchacie a tráviace ústrojenstvo a môže mať negatívne účinky na pečeň
- najväznejšie je ale ovplyvnený nervový systém → už pri nízkych koncentráciách sa predlžuje reakčný čas a zhoršuje sa zmysel pre rovnováhu
- viac než 95% xylénu sa metabolizuje oxidáciou na metylbenzylalkohol a následne redukciou (pomocou štandardných enzýmov alkoholdehydrogenázy a aldehyddehydrogenázy) na benzaldehyd a kyselinu metylbenzoovú (toluénovú)
- tá sa potom vylučuje najmä konjugovaná s glycínom ako kyselina metylhippurová

Podmienky HPLC analýzy:

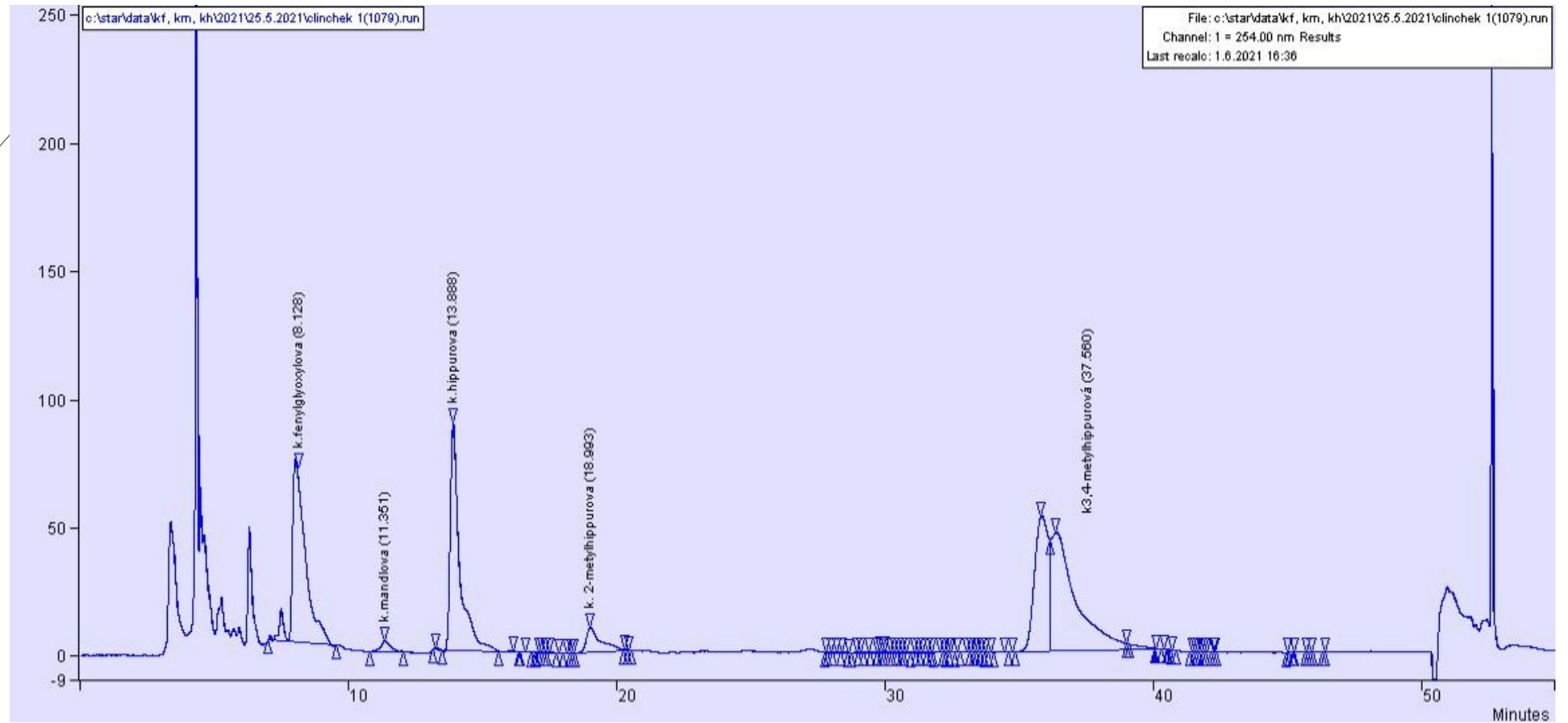
Kolóna	Polaris 5 C18-A, 5 μ m, 250 x 4,6 mm, s predkolónkou
Vlnová dĺžka	254 nm
Prietok	0.9 mL/min
Teplota	20 °C (termostat)
Nástrek	100 μ l
Čas analýzy	50 min
Mobilná fáza	20 mM KH ₂ PO ₄ : acetonitril ; 90 :10 (v:v)

Koncentrácia základných roztokov metabolitov: 1g/L

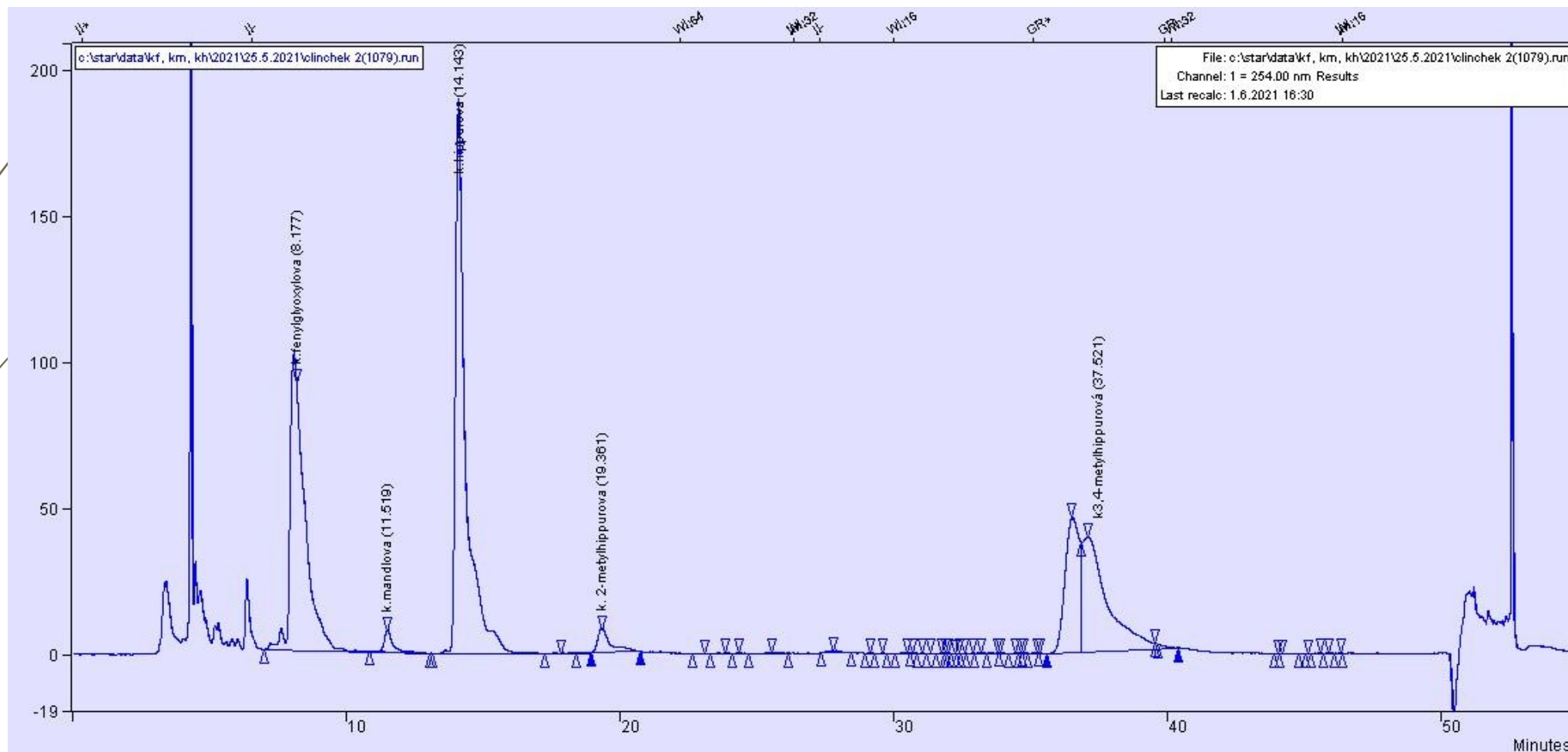
Chromatografický záznam štandard



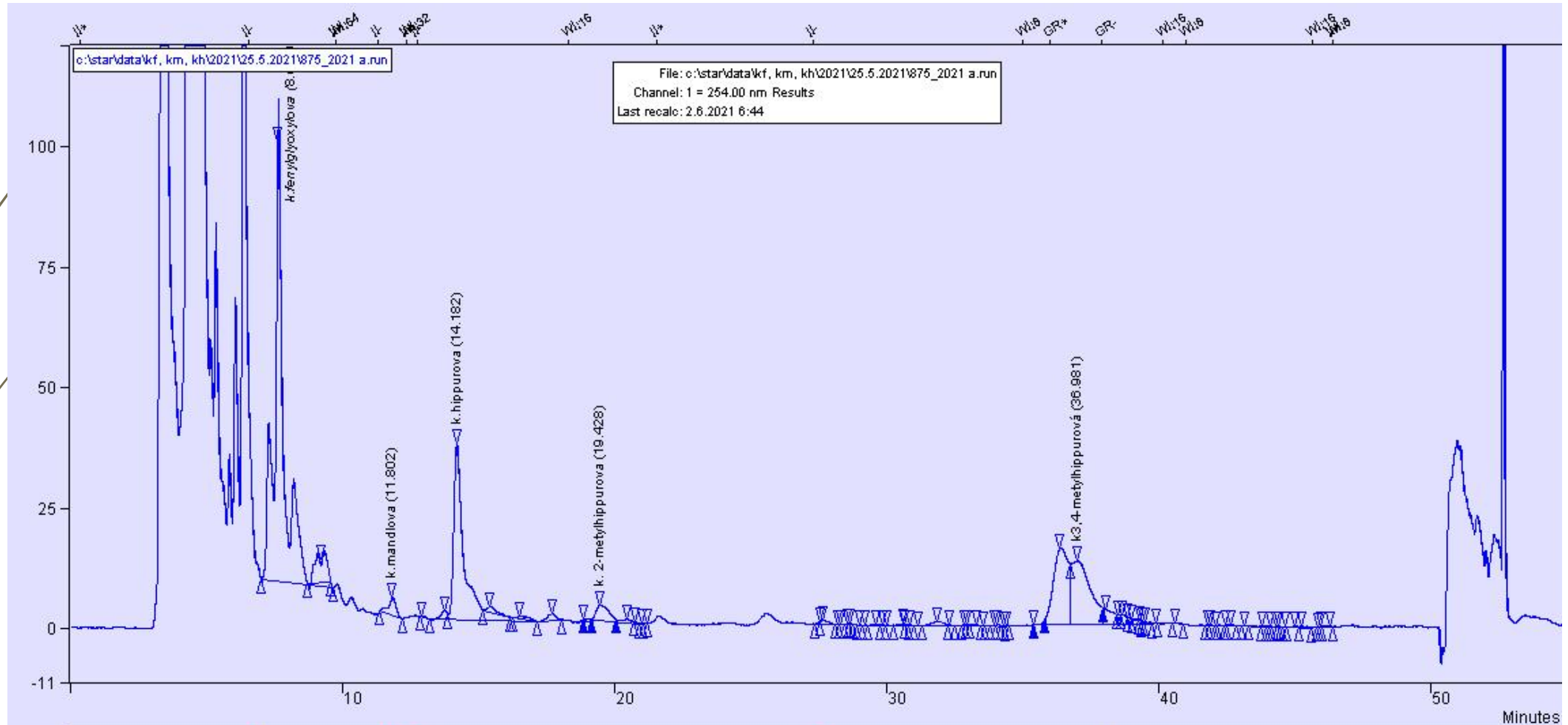
Chromatografický záznam RM 1



Chromatografický záznam RM 2



Chromatografický záznam exponovaná osoba





CIEĽ

- sledovať vylučovanie metabolitov organických rozpúšťadiel v moči v dlhodobom časovom horizonte:
 - u zamestnancov automobilového priemyslu
 - muži aj ženy
 - rôzny vek
 - rôzne pracovné pozície

LIMITY

KYSELINA HIPPUROVÁ

- podľa prílohy č. 2 k Nariadeniu vlády č. 355/2006 Z.z. o ochrane zamestnancov pred rizikami súvisiacimi s expozíciou chemickým faktorom pri práci je biologická medzná hodnota pre kyselinu hippurovú **1600 mg/g kreatínú**

Príloha č. 2 k Nariadeniu Vlády č. 355/2006

Biologické medzné hodnoty

Por. číslo	Faktor v pracovnom ovzduší CAS	Zisťovaný faktor v Biologickom materiáli	Biologická medzná hodnota ¹⁾ BMH			
40.	Toluén (108-88-3)	Toluén	600 mg · l⁻¹	6517 nmol · l ⁻¹	–	–
		O-krezol	1,5 mg · l⁻¹	14,3 μmol · l ⁻¹	1,03 mg · g ⁻¹ kreat.	1,08 μmol · mmol ⁻¹ kreat.
		Kyselina hippurová	2401 mg · l⁻¹	13399 μmol · l ⁻¹	1600 mg · g⁻¹ kreat.	1010 μmol · mmol ⁻¹ kreat.

Biologická medzná hodnota¹⁾ Biologické monitorovanie expozície zahŕňa meranie množstva chemických faktorov a ich metabolitov v biologickom materiáli a meranie biologických účinkov vyvolaných týmito faktormi. Biologický monitoring expozície je komplementárnou metódou k monitoringu ovzdušia v pracovnom prostredí, ak samotný odber ovzdušia nemôže dať spoľahlivé údaje o expozícii, najmä vtedy, ak je vstup látky do organizmu iný, ako inhalačnou cestou (cez kožu alebo zažívací trakt).

Biologické medzné hodnoty (BMH) reprezentujú referenčné hodnoty pre hodnotenie možných zdravotných rizík pri práci a slúžia ako indikátory pre následné preventívne opatrenia. Biologické medzné hodnoty sa zisťujú v krvi alebo v moči exponovaných zamestnancov.

LIMITY

- **KYSELINA MANDĽOVÁ a KYSELINA FENYLGLYOXYLOVÁ**
- podľa prílohy č. 2 k Nariadeniu vlády č. 355/2006 Z.z. o ochrane zamestnancov pred rizikami súvisiacimi s expozíciou chemickým faktorom pri práci je biologická medzná hodnota pre kyselinu mandľovú a kyselinu fenylglyoxylovú **600 mg/g kreatínú**

Por. číslo	Faktor v pracovnom ovzduší CAS	Zisťovaný faktor v biologickom materiáli	Biologická medzná hodnota ¹⁾ BMH			
34.	Styrén (100-42-5)	Kyselina mandľová a kyselina fenylglyoxylová	901 mg · l ⁻¹	5960 μmol · l ⁻¹ mmol.l ⁻¹	600 mg · g ⁻¹ kreat.	449 μmol · mmol ⁻¹ kreat.

LIMITY

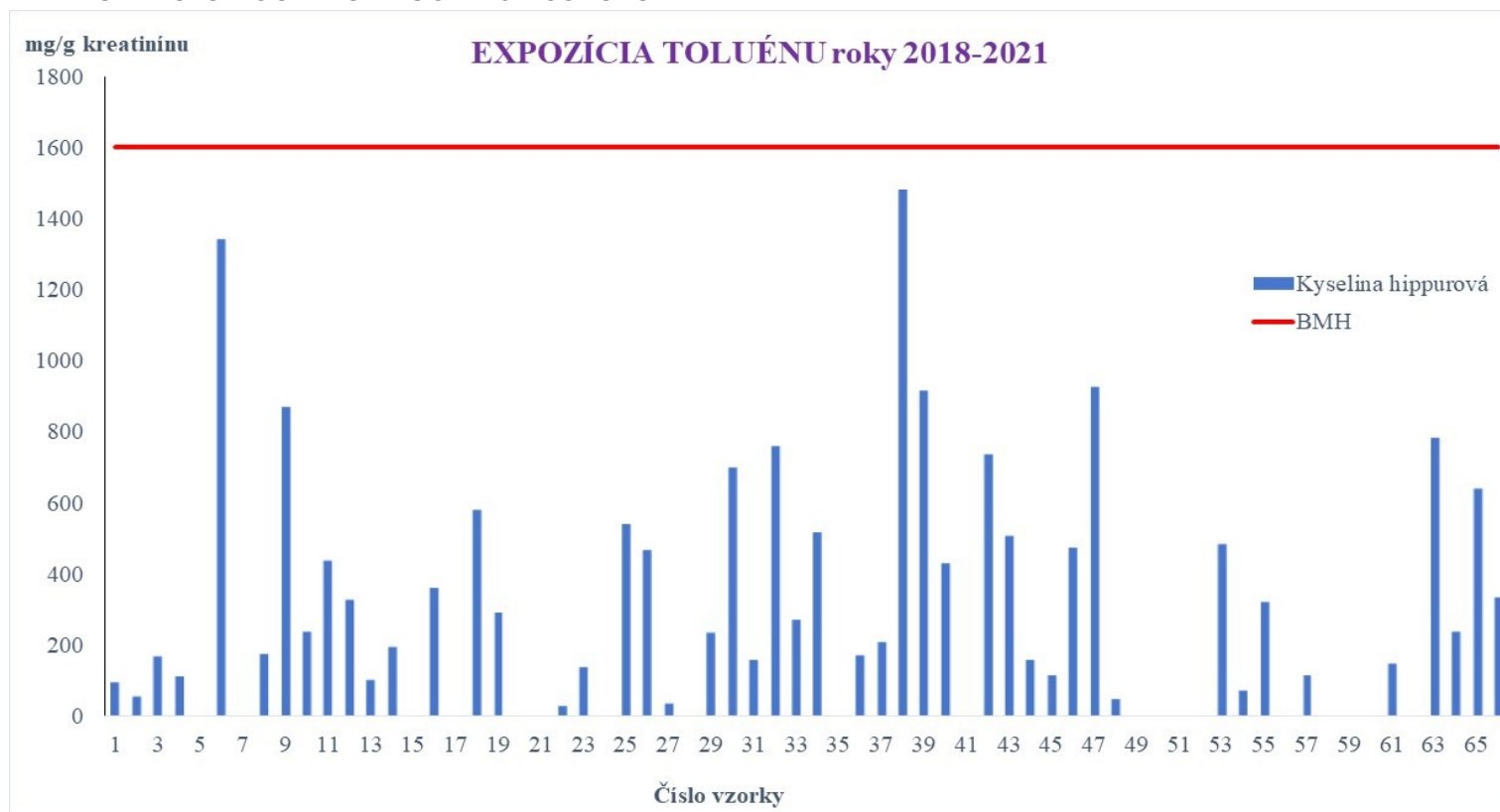
- ▶ **SUMA KYSELÍN 2,3,4 METYLHIPPUROVÝCH**
- ▶ podľa prílohy č. 2 k Nariadeniu vlády č. 355/2006 Z.z. o ochrane zamestnancov pred rizikami súvisiacimi s expozíciou chemickým faktorom pri práci je biologická medzná hodnota pre sumu kyselín 2,3,4 metylhippurových **1334 mg/g** kreatinínu

Por. číslo	Faktor v pracovnom ovzduší CAS	Zisťovaný faktor v biologickom materiáli	Biologická medzná hodnota ¹⁾ BMH			
42.	Xylén (všetky izoméry) (1330-20-7)	Xylén	1,5 mg · l⁻¹	14,6 μmol · l ⁻¹	-	-
		Suma kyselín 2,3,4-methylhippurových	2000 mg · l⁻¹	10355 μmol · l ⁻¹	1334 mg · g⁻¹ kreat.	781 μmol · mmol ⁻¹ kreat.

VYHODNOTENIE

KYSELINA HIPPUROVÁ

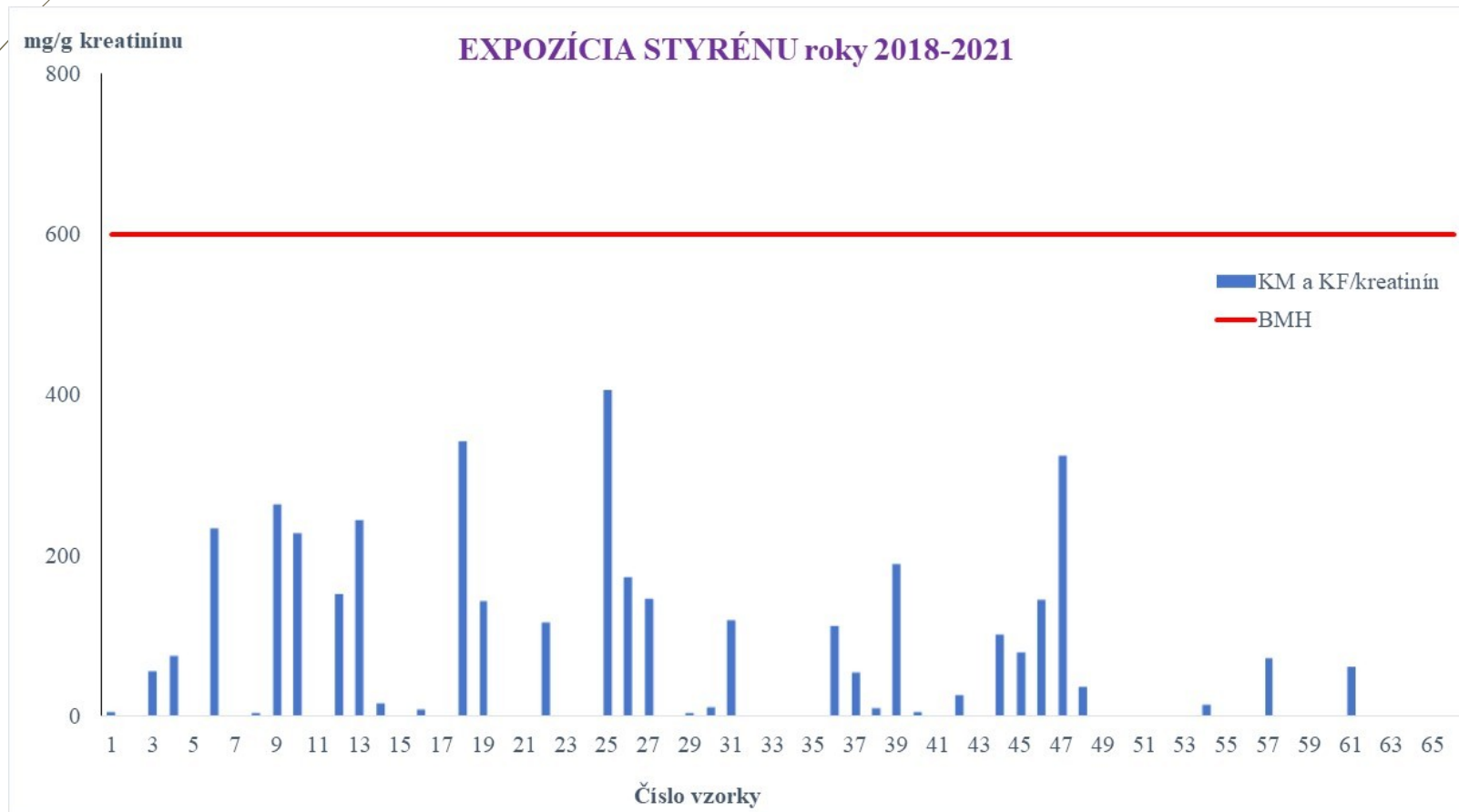
- v priebehu rokov 2018-2021 bolo spolu analyzovaných 66 vzoriek
- 10 vzoriek boli ženy a zvyšok vzoriek boli muži
- vek žien bol v rozmedzí 34 - 56 rokov
- vek mužov bol v rozmedzí 26 - 53 rokov



- Záver: nikto zo zamestnancov nemal prekročenú biologickú medznú hodnotu pre metabolit toluénu (kyselinu hippurovú) v moči **1600 mg/g kreatinínu**

VYHODNOTENIE

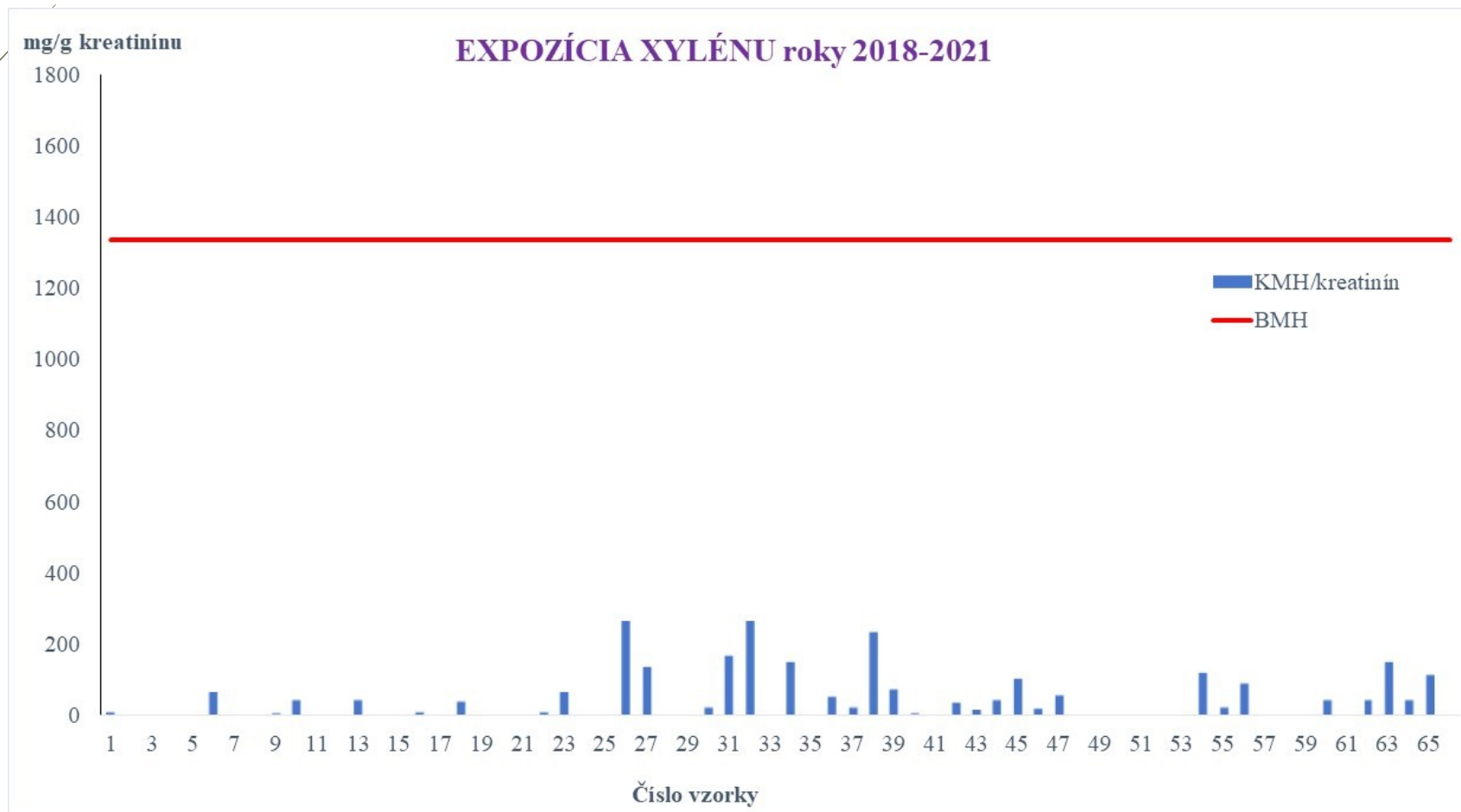
KYSELINA MANDĽOVÁ a KYSELINA FENYLGLYOXYLOVÁ



- Záver: nikto zo zamestnancov nemal prekročenú biologickú medznú hodnotu pre metabolity styrénu (kyselinu mandľovú a kyselinu fenylglyoxylovú) v moči **600 mg/g kreatinínu**

VYHODNOTENIE


SUMA KYSELÍN 2,3,4 METYLHIPPUROVÝCH



- Záver: nikto zo zamestnancov nemal prekročenú biologickú medznú hodnotu pre metabolity xylénu (sumu kyselín 2,3,4 metylhippurových) v moči **1334 mg/g** kreatinínu



ZÁVER

- žiadnemu zo zamestnancov nebola zistená prekročená biologická medzná hodnota pre žiadny zo sledovaných ukazovateľov v celom časovom horizonte bez ohľadu na pohlavie
 - nebola zistená prekročená biologická medzná hodnota pre žiadny zo sledovaných metabolitov bez ohľadu na pozíciu na ktorej zamestnanci pracovali
 - nebola zistená prekročená biologická medzná hodnota pre žiadny zo sledovaných metabolitov bez ohľadu na to aké dlhé obdobie zamestnanci na danej pozícii pracovali
- 



ÚRAD
VEREJNÉHO
ZDRAVOTNÍCTVA
SLOVENSKEJ
REPUBLIKY

Ďakujem za pozornosť

janka.raczova@uvzsr.sk

www.uvzsr.sk