

Biologické monitorování expozice benzenu:

Porovnání dvou ukazatelů BET

Martina Vrtalová, Hana Chrástecká

Benzen

- r. 1825: Michael Faraday – objevení v ropě
- r. 1833: Eilhard Mitscherlich – příprava destilací kys. benzoové, název *benzin*
- r. 1861: Johan Josef Loschmidt – znázornění benzenového jádra s kruhem
- r. 1865: Friedrich August Kekulé – popis konjugovaných vazeb a delokalizace elektronů ve struktuře molekuly

Benzene, Benzol



CAS No: 71-43-2

Mr = 78,11 g/mol

$t_f = 5,5 \text{ }^\circ\text{C}$

$t_v = 80,1 \text{ }^\circ\text{C}$

$\rho = 0,8786 \text{ g/cm}^3$

rozpustnost ve vodě = 1,79 g/L (25 °C)

Organická, hořlavá, toxická sloučenina známá pro své karcinogenní účinky.
Bezbarvá, se sladkým zápachem.

Benzen

Využití:

- rozpouštědlo (barvy, lepidla, odbarvovače)
- pohonné hmoty
- surovina pro výrobu plastů, léčiv, výbušnin, barviv, nylonových vláken, styrenu, syntetické pryže, pesticidy

Zdroje v prostředí:

- přírodní složka ropy a uhlí
- vulkanická činnost, požáry, cigaretový kouř
- zplodiny v automobilové dopravě
- pohonné hmoty, petrochemický a rafinérský průmysl
- produkty obsahující benzen: lepidla, nátěrové hmoty, detergenty

Inhalační (50 %) a transdermální (20-40 %) cesta vstupu.

Eliminace původní formy vydechovaným vzduchem (10-50 %), přeměna na metabolity, deponování v tukové tkáni.

Poločas vylučování v krvi 8 h (v kostní dřeni i po 25 dnech).

Zdravotní rizika: vliv míry a doby expozice

- bolest hlavy, pocti únavy, zrychlený srdeční tep, dušnost, ztráta vědomí
- IARC klasifikován jako karcinogen sk. A1
(poškození kostní dřene, leukémie, rakovina plic)

Monitoring pracovního ovzduší

Nařízení vlády č. 361/2007 Sb., kterým se stanoví podmínky ochrany zdraví při práci

Příloha č.2, část A, Chemické látky, jejich hygienické limity a postup při jejich stanovení

Látka	Číslo CAS	PEL mg/m ³	NPK-P	Poznámky	Faktor přepočtu na ppm
Benzen	71-43-2	3	10	D, I, P	0,313

PEL = **P**řípustný **E**xpoziční **L**imit

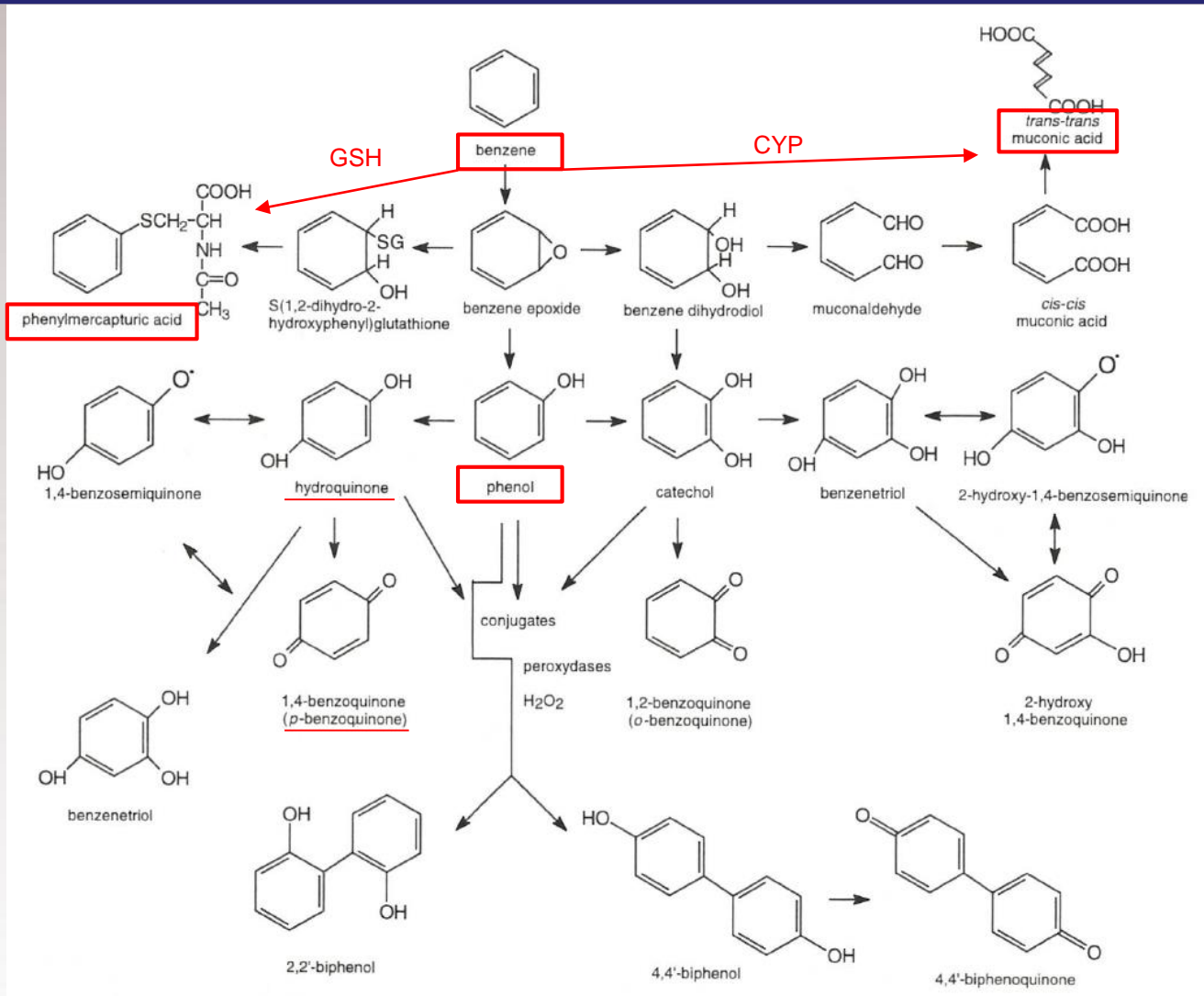
NPK-P = **N**ejvyšší **P**řípustná **K**oncentrace v **P**racovním prostředí

D = při expozici se výrazně uplatňuje pronikání látky kůží

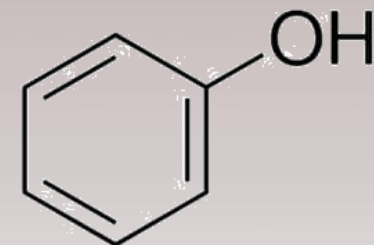
I = dráždí sliznice (očí, dýchací cesty) resp. kůži

P = u látky nelze vyloučit závažné pozdní účinky

Metabolismus benzenu



Benzen \Rightarrow Fenol



- Hlavní metabolit. Oxidace převážně v játrech.
- Většinou vázán na kyselinu sírovou nebo glukuronovou, volný minimálně.
- Fyziologický výskyt z metabolismu bílkovin. Nelze odlišit expozice pod 5 ppm.
- Moč lze použít jako kolektivní test (vliv interindividuálních rozdílů ve vstřebávání, přeměně, vylučování, minutovém plicním objemu a náročnosti práce) – odběr na konci směny.
- Inhibice metabolismu při současné expozici toluenu!
- **V současnosti v BET nepožíván (limit < 10 ppm).**

Metoda stanovení

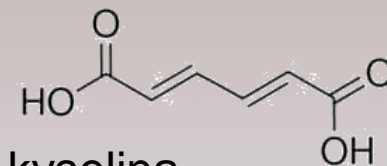
Metoda fotometrická

(destilace vodní parou \rightarrow ferrikyanid draselný \rightarrow 510 nm)

Metoda GC

Benzen \Rightarrow *t,t*-Mukonová kyselina

- Vedlejší metabolit, značí expozici $\geq 0,5$ ppm.
- Méně specifický metabolit – kyselina sorbová \Rightarrow *t,t*-mukonová kyselina
- Fyziologická hodnota 0,04-0,1 mg/g kreatininu u nekuřáků (kuřák 0,1-0,5 mg/g kreatininu).
- Významné interindividuální rozdíly v metabolismu.
- Inhibice metabolismu koexpozicí toluenu.
- Poločas vylučování v moči je 5 h.



Metoda stanovení

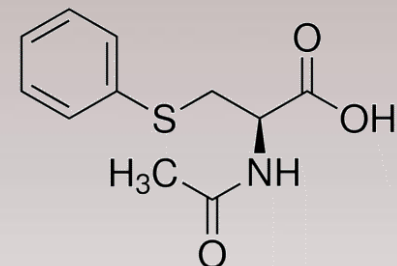
L-L extrakce analytu z moči do org. rozpouštědla a analýza s gradientovou elucí pomocí HPLC s UV detekcí.

$\lambda = 259$ nm

LOQ = 0,2 mg/L

Benzen \Rightarrow S-Phenylmercapturová kyselina

- Vedlejší metabolit, značí expozici $\geq 0,1-0,3$ ppm.
- Fyziologická hodnota 1-4 $\mu\text{g/g}$ kreatininu u nekuřáků (kuřák 3-9 $\mu\text{g/g}$ kreatininu).
- Vyšší specifita pro nízké expoziční hladiny benzenu a méně interferencí než *t,t*-MA.
- Poločas vylučování v moči je 9-13 h.



Metoda stanovení

Extrakce analytu z moči pomocí SPE kolonky, analýza pomocí UPLC s MS detekcí.

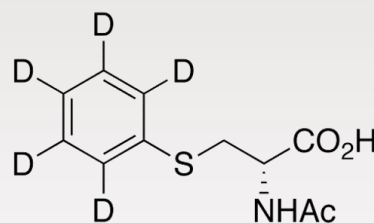
Korekce na vnitřní standard D5-SPMA.

HESI, negativní mód.

SPMA: 238 m/z \rightarrow 109 m/z

D5-SPMA: 243 m/z \rightarrow 114 m/z

LOQ = 1 $\mu\text{g/L}$



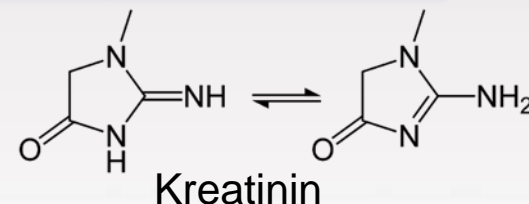
BET limity a akreditace

Vyhláška č. 107/2013 Sb., kterou se stanoví podmínky pro zařazování prací do kategorií, limitní hodnoty ukazatelů biologických expozičních testů, podmínky odběru biologického materiálu pro provádění biologických expozičních testů a náležitosti hlášení prací s azbestem a biologickými činiteli

Příloha č. 2, tabulka č. 1, Limitní hodnoty ukazatelů biologických expozičních testů a podmínky odběru biologického materiálu pro provádění biologických expozičních testů

Látka	Ukazatel	Limitní hodnoty		Doba odběru
Benzen	S-Fenylmerkapturová kyselina	0,05 mg/g kreatininu	0,024 $\mu\text{mol/mol}$ kreatininu	konec směny
	<i>t,t</i> -Mukonová kyselina	1,5 mg/g kreatininu	1,2 $\mu\text{mol/mol}$ kreatininu	konec směny

Osvědčení o akreditaci, splnění požadavků podle
ČSN EN ISO/IEC 17025:2018



G-EQUAS

The German External Quality Assessment Scheme

For Analyses
in Biological
Materials

Prof. Dr. med. H. Drexler
Institute and Outpatient Clinic for Occupational, Social and Environmental Medicine of
the University of Erlangen-Nuremberg
Henkestr. 9-11, D-91054 Erlangen

Intercomparison programme 69, 2022 for toxicological analyses in biological materials

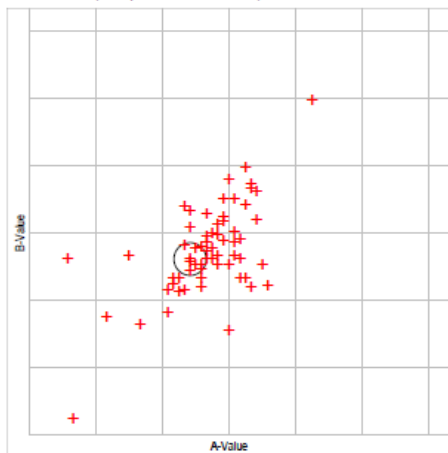


Erlangen, 2022/07/14

Youden Plot

No.	parameter	evaluation	your results	ref. value	tolerance range	unit
34	t,t-MA in urine	A: +	0.41	0.48	0.36 - 0.60	mg/l
		B: +	1.89	1.83	1.47 - 2.19	mg/l

t,t-MA in urine (Occupational medical field)



○ your values
□ tolerance range
+ participants

	A	B
number of participants	65	65
within 3-fold tolerance range	64	63
mean of 3-fold tolerance range	0.44	1.75
standard deviation 3-fold tolerance range	0.08	0.24
both values within tolerance range		55 Labs; (84.6%)

Prof. Dr. med. H. Drexler
Institute and Outpatient Clinic for Occupational, Social and Environmental Medicine of
the University of Erlangen-Nuremberg
Henkestr. 9-11, D-91054 Erlangen

Intercomparison programme 68, 2021 for toxicological analyses in biological materials

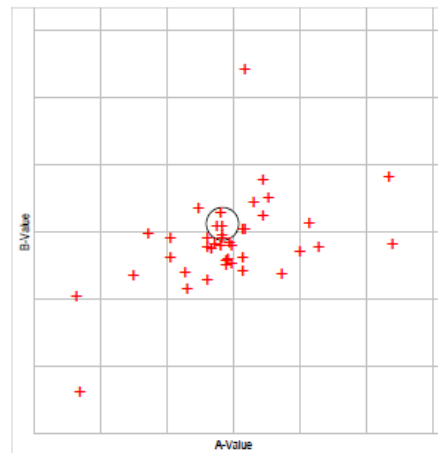


Erlangen, 2022/01/11

Youden Plot

No.	parameter	evaluation	your results	ref. value	tolerance range	unit
38	SPMA in urine	A: +	1.58	1.64	1.28 - 2.00	µg/l
		B: +	15.21	14.82	11.52 - 18.12	µg/l

SPMA in urine (Occupational medical field)



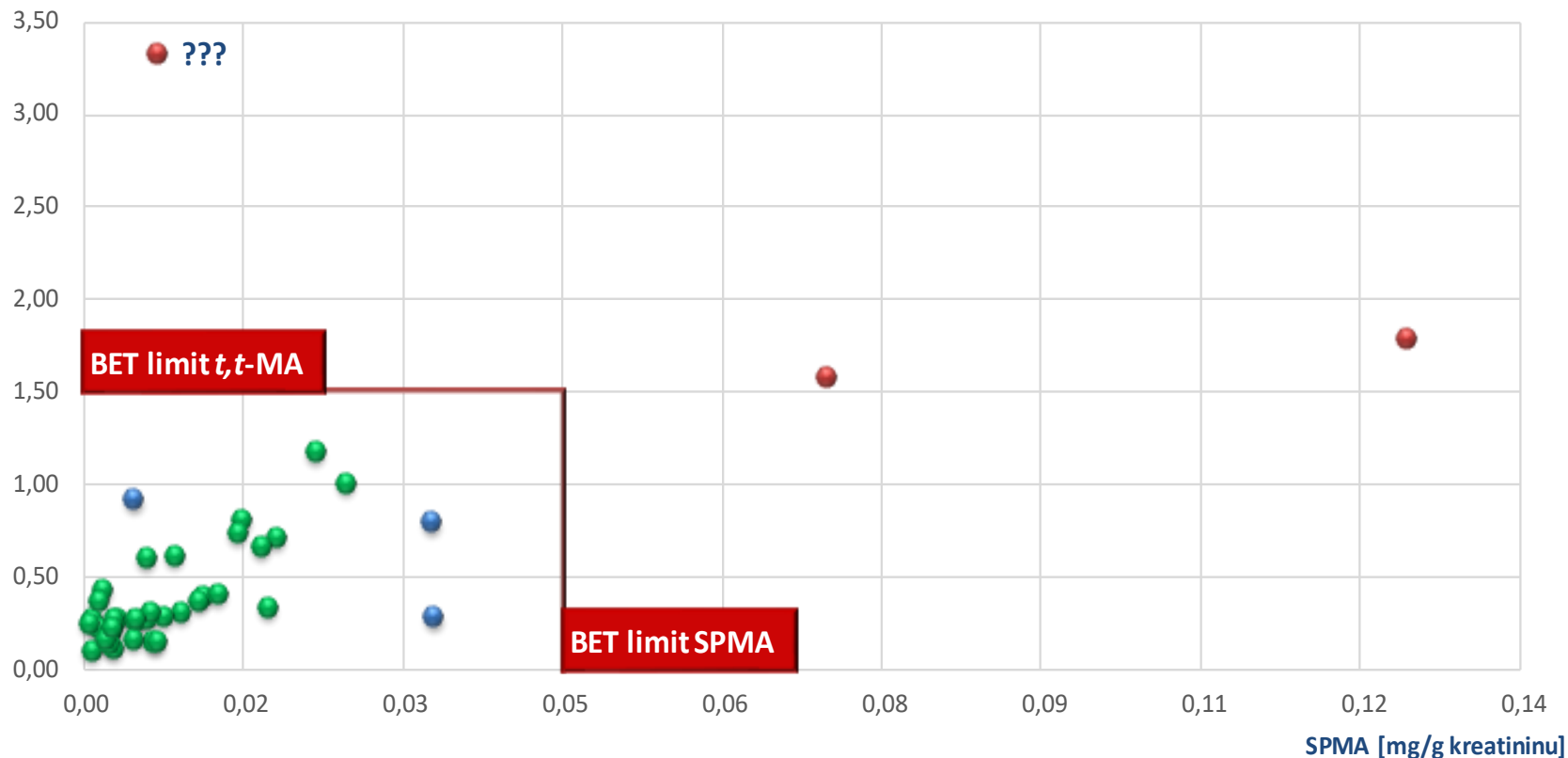
○ your values
□ tolerance range
+ participants

	A	B
number of participants	43	43
within 3-fold tolerance range	42	42
mean of 3-fold tolerance range	1.63	14.54
standard deviation 3-fold tolerance range	0.33	2.17
both values within tolerance range		32 Labs; (74.4%)



Porovnání metabolitů t,t -MA a SPMA (reálná data)

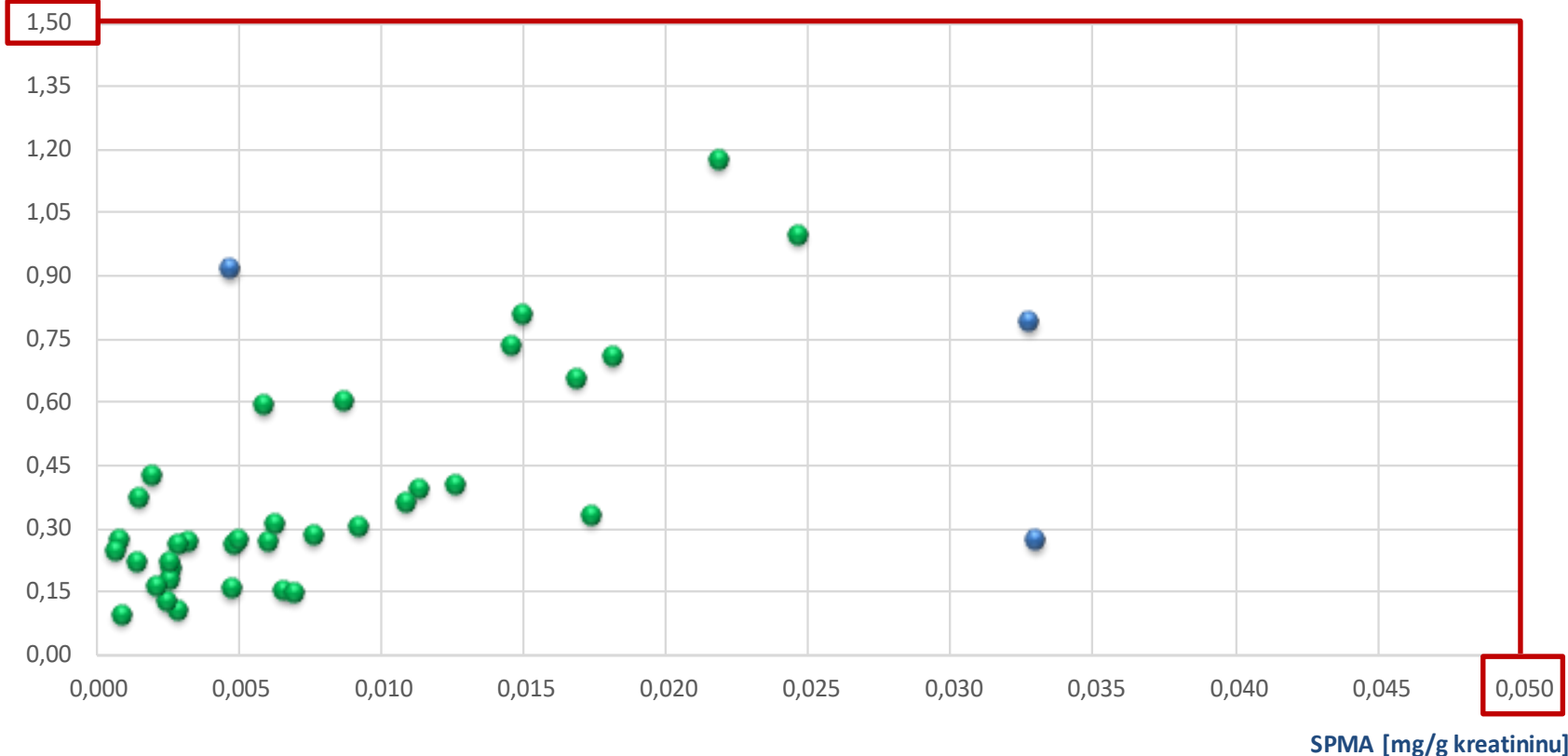
t,t -MA [mg/g kreatininu]



Porovnání metabolitů *t,t*-MA a SPMA (reálná data)

(hodnoty pod limitem BET, Vyhláška č. 107/2013 Sb.)

t,t-MA [mg/g kreatininu]



DĚKUJI ZA POZORNOST

martina.vrtalova@szu.cz
hana.chrastecka@szu.cz

Podpořeno MZ ČR – RVO (Státní zdravotní ústav – SZU, 75010330)

