

# POROVNANIE MIERY VYLUČOVANIA VYBRANÝCH BIOMARKEROV EXPOZÍCIE BENZÉNU

## COMPARISON OF THE EXCRETION RATE OF SELECTED BIOMARKERS OF BENZENE EXPOSURE

IVICA BAJUSOVÁ<sup>1</sup>, PETER KOLARČIK<sup>2</sup>, MICHAL IHNATKO<sup>3</sup>, TATIANA KIMÁKOVÁ<sup>2</sup>,  
LUBOMÍR LEGÁTH<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Klinika pracovného lekárstva a klinickej toxikológie LF Univerzity P. J. Šafárika a Univerzitnej nemocnice  
L. Pasteura, Košice

<sup>2</sup>Univerzita P. J. Šafárika v Košiciach, LF, Ústav verejného zdravotníctva, Košice

<sup>3</sup>Nemocnica Košice-Šaca, 1. súkromná nemocnica, Oddelenie pracovného lekárstva a klinickej toxikológie, Košice

### SÚHRN

Benzén má hematotoxické účinky, poškodzuje centrálnu nervovú sústavu a imunitný systém, je karcinogénom kategórie 1 a mutagénom kategórie 2. Expozícia benzénu je limitovaná hygienickými predpismi. V súbore 99 pracovníkov exponovaných benzénu a 19 neexponovaných (kontrolná skupina) boli v moči stanovené dva biomarkery benzénovej expozície rôznymi analytickými metódami. Kyselina trans,trans-mukonová bola stanovená chromatograficky a fenol spektrofotometricky. Cieľom štúdie bolo porovnať mieru ich vylučovania v oboch sledovaných skupinách a dokázať vhodnosť chromatografického stanovenia kyseliny trans,trans-mukonovej v moči ako rýchly a spoľahlivý biomonitring pracovného prostredia. Priemerná koncentrácia fenolu v oboch skupinách sa pohybovala na fyziologickej úrovni. V skupine exponovaných benzénu bola priemerná koncentrácia fenolu vyjadrená ako Priemer (SD) 11,07 (8,51) mg·g<sup>-1</sup> kreatinínu, v kontrolnej skupine bola 12,16 (11,42) mg·g<sup>-1</sup> kreatinínu. Priemerná koncentrácia kyseliny trans,trans-mukonovej exponovaných pracovníkov bola 0,64 (0,95) mg·g<sup>-1</sup> kreatinínu, v porovnaní s kontrolnou skupinou 0,29 (0,24) mg·g<sup>-1</sup> kreatinínu, jej obsah v moči exponovaných pracovníkov nepresahoval doporučenú hodnotu koncentračného limitu pre úroveň technickej smernej hodnoty benzénu v zmysle legislatívy platnej v SR, ale prekročoval doporučenú biologickú medznú hodnotu podľa Americkej rady vládnych hygienikov pre priemysel. Štatistický t-testom bol potvrdený signifikantný rozdiel v nameraných hodnotách vylučovanej kyseliny trans,trans-mukonovej medzi kontrolnou skupinou pacientov a pracovníkov exponovaných benzénu, dokazujúci vhodnosť jej stanovenia ako rýchly a spoľahlivý biomonitring pracovného prostredia.

**Kľúčové slová:** expozícia benzénu, biomarkery, prostredie pracovné

### SUMMARY

Benzene has hematoxic effects, causes damage to the central nervous system and immune system, is classified as a Category 1 carcinogen, and a Category 2 mutagen. Benzene exposure is limited by public health legislation. A total of 99 biological samples of benzene-exposed workers and 19 biological samples of non-exposed patients in a control group were examined. Concentration determination of two selected biomarkers of benzene exposure was performed using two different analytical methods. Trans,trans-muconic acid was determined by chromatography and phenol was determined by spectrophotometry. The purpose of the study was to compare their excretion rate in both monitored groups, and to prove appropriateness of chromatographic determination of trans,trans-muconic acid in urine for quick and reliable biomonitring of the working environment. The average phenol concentration in both groups varied at physiological levels: mean (SD) was 11.07 (8.51) mg·g<sup>-1</sup> creatinine for a benzene-exposed group, and 12.16 (11.42) mg·g<sup>-1</sup> creatinine for a control group. As for trans,trans-muconic acid, the average concentration was 0.64 (0.95) mg·g<sup>-1</sup> creatinine in case of benzene-exposed workers compared to 0.29 (0.24) mg·g<sup>-1</sup> creatinine for a control group. Concentration of trans,trans-muconic acid in urine from exposed workers did not exceed a recommended concentration limit for Threshold Limit Value level for benzene, but exceeded a recommended Biological Exposure Indices value set by the American Conference of Governmental Industrial Hygienists. A statistic t-test revealed a significant difference in measured values of excreted trans,trans-muconic acid between a control group of patients and benzene-exposed workers proving appropriateness of determination for quick and reliable bio-monitoring of the working environment.

**Key words:** benzene exposure, biomarkers, working environment

### Úvod

Benzén (cyklohexatrién) je základný aromatický uhľovodík, od ktorého sú odvodené jeho homológy. Ide o nepolárnu, bezfarebnú, aromatickú, vysoko horľavú

kvapalinu, ktorá sa obmedzene používa na organické syntézy. Je súčasťou kvapalných motorových palív (v malých množstvách, najviac niekoľko desiatín %). Uvoľňuje sa pri procesoch v koksárenských peciach, ťažbe a spracovaní neželezných rúd, uhlia a dreva. Vo-

díkové atómy benzénu sa nahrádzajú halogén, nitro a sulfoskupinami za vzniku príslušných derivátov benzénu (1). Benzén má významné hematotoxické účinky, poškodzuje centrálnu nervovú sústavu a imunitný systém, je karcinogénom kategórie 1 a mutagénom kategórie 2. V pracovnom procese, pokiaľ je to možné, by sa mal nahradzovať menej nebezpečnými látkami, ako sú toluén alebo xylén (2–4). Medzi faktory modifikujúce toxicitu benzénu u ľudí a zvierat patria látky, ktoré aktivujú enzýmy metabolizujúce benzén. Experimentálne štúdie na zvieratách preukázali takéto modifikačné pôsobenie fenobarbitalu, etanolu alebo toluénu, kde napr. toluén inhibuje metabolizmus benzénu a znižuje jeho hematotoxicitu (5).

Biotransformáciou benzénu vzniká niekoľko alternatívnych metabolitov. Benzén sa primárne oxiduje a enzymaticky premieňa na benzén epoxid, ktorý sa spontánne mení na hlavný produkt biotransformácie – fenol. Fenol je vylučovaný močom ako sulfát a glukuronid a v súčasnosti nepatrí medzi vybrané biomarkery expozície benzénu v zmysle legislatívy platnej v SR. Napr., biologický limit pre fenol v 4-hod. vzorke moču v Českej republike platný do r. 2003 doporučoval hodnoty fenolu v moči do 30 mg.l<sup>-1</sup> alebo do 19 mg.g<sup>-1</sup> kreatinínu. Za určitých podmienok je možné z hodnôt fenolu v moči poukázať na výšku expozície benzénu v pracovnom ovzduší. Stanovenie fenolu v minulosti patrilo medzi najfrekvencovanejšie biologický expozičný test pracovníkov pri vysokoúrovňovej expozícii benzénu, okolo 5–10 ppm (6). Kyselina trans,trans-mukonová (ttMA) je minoritným produktom hydratácie epoxidu, pri ktorej vzniká vždy trans-forma príslušného diolu. Kyselina ttMA je citlivým biomarkerom nízkoúrovňovej expozície benzénu. U bežnej, benzénu neexponovanej populácie sa ttMA môže nachádzať v moči ako metabolit kyseliny sorbovej (antimykotikum, potravinový a kozmetický konzervačný prípravok) (7). NV SR č. 356/2006 Z. z. ustanovuje technickú smernú hodnotu (TSH) pre benzén, ktorej zodpovedajú expozičné ekvivalenty príslušných močom vylučovaných biomarkerov (8). Pre ttMA je doporučená biologická medzná hodnota (BMH) 2,0 mg.l<sup>-1</sup> ttMA, resp. 1,25 mg.g<sup>-1</sup> kreatinínu ttMA v moči. Fyziologické hladiny ttMA v moči sa podľa Mráza u nefajčiarov pohybujú v rozmedzí 0,04–0,14 mg.g<sup>-1</sup> kreatinínu, u fajčiarov 0,06–0,23 mg.g<sup>-1</sup> kreatinínu (6). Americká rada vládnych hygienikov pre priemysel (ACGIH) odporúča BMH pre ttMA 0,5 mg.g<sup>-1</sup> kreatinínu, pre vzorky biologického materiálu odobraté exponovaným zamestnancom na konci pracovnej zmeny (9). BMH biomarkerov sa uvádzajú ako orientačné hodnoty v mg zisťovaného faktora na 1 g kreatinínu za predpokladu, že fyziologický rozsah hodnôt kreatinínu je 848–2092 mg.l<sup>-1</sup>, resp. 7–18 mmol.l<sup>-1</sup> pri 24-hod. vzorkách moču. Pri profesionálnej expozícii a odberoch močov po skončení zmeny (kratsie ako 24-hod. vzorky močov) sú odporúčané hodnoty kreatinínu v moči 500–2500 mg.l<sup>-1</sup>, resp. 4,86–22,54 mmol.l<sup>-1</sup> (10). Ďalší zo spoľahlivých a akceptovateľných biomarkerov nízkoúrovňovej expozície benzénu predstavuje aj kyselina S-fenylmerkaptúrová (SPMA). Počas rozpadu vylučovania SPMA je približne 9 hod. Fyziologické hodnoty SPMA v moči sa pohybujú u nefajčiarov do hladiny 0,002 mg.g<sup>-1</sup> kreatinínu, u fajčiarov do 0,004 mg.g<sup>-1</sup> kreatinínu (6).

Cieľom práce bolo v laboratórnych podmienkach porovnať mieru vylučovania dvoch metabolitov benzénu s porovnateľným, krátkym počasom vylučovania z organizmu, fenolu a kyseliny trans,trans-mukonovej v skupine exponovaných pracovníkov a kontrolnej neexponovanej skupine – pacientov – a dokázať vhodnosť chromatografického stanovenia kyseliny trans,trans-mukonovej v moči ako rýchly a spoľahlivý biomonitoring pracovného prostredia.

## Metodika

Za účelom porovnania veľkosti vylučovania vybraných biomarkerov expozície benzénu bolo vyšetrených 99 biologických vzoriek exponovaných pracovníkov vo veku od 23 do 61 rokov, priemerný vek vyjadrený ako Priemer (smerodajná odchýlka SD) bol 45,5 (9,0) rokov. V tom istom období bolo súčasne vyšetrených 19 reálnych vzoriek moču pacientov Kliniky pracovného lekárstva a klinickej toxikológie UNLP v Košiciach, vo veku 30 až 62 rokov. Pacienti neboli profesionálne exponovaní benzénu a slúžili ako porovnávacia kontrolná skupina s priemerným vekom 51,1 (8,9) rokov. Vybraní pacienti boli hospitalizovaní na klinike väčšinou s ochoreniami kostí, kĺbov, šliach a nervov končatín z dlhodobého, nadmerného a jednostranného zaťaženia (DNJZ). Ochorenia tak nemohli mať vplyv na naše očakávané výsledky biomonitorovania.

Koncentrácie kyseliny trans,trans-mukonovej v moči boli stanovené HPLC metódou s UV detekciou. Na separáciu a stanovenie ttMA v moči bol použitý kvapalinový chromatograf Shimadzu LC 20 Prominence s PDA detektorom. Na separáciu pri 20 °C bola použitá kolóna Nucleosil C-18, 12,5 cm x 4,0 mm; 5 µm. Mobilná fáza bola zmes 0,8 % (v/v) kyseliny octovej; metanolu (89:11, v/v), s prietokom 1,0 ml min<sup>-1</sup>. UV detekcia sa uskutočnila pri vlnovej dĺžke 263 nm. Zistené medze detekcie a stanoviteľnosti pre ttMA v moči boli 0,057 mg.l<sup>-1</sup> a 0,189 mg.l<sup>-1</sup> ttMA. Presnosť HPLC metódy bola vyjadrená ako opakovateľnosť merania prostredníctvom hodnôt RSD, ktoré boli nižšie ako 7,6 %. Správnosť metódy (výťažnosť) bola overená analýzou CRM ttMA pri dvoch rôznych koncentráciách. Výťažnosť ttMA v oboch koncentračných hladinách bola vyššia ako 96 %. Použitie HPLC metódy vyžadovalo rýchlu úpravu vzorky biologického materiálu, ktorú umožňovala izolácia ttMA extrakciou tuhrou fázou (11).

Spektrofotometrická metóda bola použitá na stanovenie fenolu v moči, kde sa okyslený moč predestiloval vodnou parou a hydrolýzou uvoľnený fenol prešiel do destilátu, kde sa stanovil 4-amino-antipyrínom v alkalickom prostredí po pridaní hexakynoželezitanu draselného. Vzniklo červeno sfarbené indofenolové farbivo. Vzorka bola spektrofotometricky stanovená pri 500 nm. Prednosťou metódy bola dostupnosť a stálosť činidiel, vysoká selektivita i stabilita vzniknutého zafarbenia (12).

Namerané koncentrácie oboch metabolitov, ttMA a fenolu v moči, boli prepočítané na koncentráciu súčasne vylučovaného kreatinínu, ktorý bol stanovený spektrofotometricky (12).

Moč na stanovenie ttMA a fenolu bol zbieraný do plastových skúmaviek v čase, keď bola koncentrácia

chemickej látky najvyššia, t.j. na konci pracovnej zmeny, koncom pracovného týždňa.

Experimentálne namerané údaje jednotlivých koncentračných hladín ttMA a fenolu v moči pracovníkov pozorovaných skupín boli systematicky zbierané na štatistické analýzy. Využitím t-testu boli testované rozdiely v miere vylučovania jednotlivých biomarkerov medzi kontrolnou skupinou pacientov a skupinou pracovníkov exponovaných benzénu. Štatisticky bol testovaný vzájomný vzťah medzi mierou vylučovania oboch zvolených biomarkerov pomocou Pearsonovej korelácie. Na štatistické spracovanie údajov bol použitý štatistický softvér SPSS 18.0.

### Výsledky

Hodnota priemernej koncentrácie kreatinínu vo vyšetrovanej 99-člennej exponovanej skupine bola vyjadrená ako Priemer (SD), 1392,8 (589,2) mg.l<sup>-1</sup> s rozsahom experimentálne nameraných hodnôt v intervale (160,6–3450,6) mg.l<sup>-1</sup>. V 19-člennej kontrolnej skupine bola hodnota priemernej koncentrácie kreatinínu 1143,8 (588,9) mg.l<sup>-1</sup> s rozsahom experimentálnych hodnôt kreatinínu (330,7–2277,3) mg.l<sup>-1</sup>. Výsledky stanovenia ttMA a fenolu v moči v oboch skupinách sú uvedené v tabuľke 1, ktorá dokumentuje skutočnosť, že obsah ttMA v moči v skupine pracovníkov exponovaných benzénu bol vyšší v porovnaní s kontrolnou skupinou pacientov, hoci niektoré z experimentálne stanovených nízkych hodnôt koncentrácií ttMA aj fenolu v obidvoch sledovaných skupinách boli nižšie ako hodnoty LOD stanovenia ttMA aj fenolu v moči (LOD 0,057 mg.l<sup>-1</sup> pre ttMA a 3,01 mg.l<sup>-1</sup> pre fenol).

Výsledkom testovania 99-člennej skupiny exponovaných pracovníkov bola hodnota strednej koncentrácie ttMA 0,64 (0,95) mg.g<sup>-1</sup> kreatinínu, v porovnaní s nižšou hodnotou priemernej koncentrácie ttMA v 19-člennej kontrolnej skupine pacientov, ktorá bola 0,29 (0,24) mg.g<sup>-1</sup> kreatinínu. Hodnota priemernej koncentrácie ttMA u pacientov kontrolnej skupiny sa nám javila ako mierne zvýšená, v porovnaní s publikovanými hodnotami stredných koncentrácií ttMA u neexponovanej časti populácie (6).

Priemerná koncentrácia fenolu v moči u 99-člennej exponovanej skupiny, ktorá sa pohybovala na fyzi-

ologickej úrovni, bola 11,07 (8,51) mg.g<sup>-1</sup> kreatinínu. Experimentálne namerané hodnoty fenolu v moči u exponovaných pracovníkov sa nejavili ako očakávané vo vzťahu k profesionálnej benzénovej expozícii, kde boli očakávané vyššie koncentrácie fenolu oproti sledovanej kontrolnej skupine. Priemerná koncentrácia fenolu v moči u 19-člennej kontrolnej skupiny sa pohybovala podobne na fyziologickej úrovni, jej hodnota bola 12,16 (11,42) mg.g<sup>-1</sup> kreatinínu.

Štatisticky t-testom bolo zistené, že existuje významný signifikantný rozdiel v nameraných hodnotách vylučovanej ttMA ( $p < 0,01$ ) ( $t = 3,207$ ;  $\text{sig.} = 0,002$ ) medzi exponovanou a kontrolnou skupinou v jednoznačný prospech pracovníkov exponovaných benzénu, dokazujúci akceptovateľnosť a vhodnosť HPLC stanovenia ttMA v moči ako rýchly a spoľahlivý biomonitoring pracovného prostredia. V prípade nameraných hodnôt vylučovaného fenolu nebol medzi exponovanou a kontrolnou skupinou zistený štatisticky významný signifikantný rozdiel (n.s.,  $p > 0,05$ ) ( $t = -0,484$ ;  $\text{sig.} = 0,629$ ). Kde  $p$ -hodnota, ktorá bola vypočítaná t-testom, reprezentuje pravdepodobnosť chyby vyvolanej akceptovaním hypotézy o existencii rozdielu medzi skúmanými skupinami.

Analýza s Pearsonovou koreláciou nepotvrdila koreláciu medzi vylučovaním ttMA a fenolu v skupine pracovníkov exponovaných benzénu ( $n = 99$ ), kde je  $r = 0,15$  (pozitívna závislosť), ako dokumentuje graf 1a. Pod pojmom korelačný koeficient  $r$  sa najčastejšie myslí Pearsonov korelačný koeficient, ktorý je mierou lineárnej závislosti dvoch premenných.

Nebola potvrdená ani korelácia medzi vylučovaním ttMA a fenolu v kontrolnej skupine benzénu neexponovaných pacientov ( $n = 19$ ), kde je  $r = -0,22$  (negatívna závislosť), ako dokumentuje graf 1b.

### Diskusia

Cieľom tejto práce bolo porovnať mieru vylučovania dvoch metabolitov expozície benzénu s porovnateľným, krátkym počasom vylučovania z organizmu, fenolu a kyseliny trans,trans-mukonovej v skupine benzénu exponovaných pracovníkov a kontrolnej skupiny.

Fenol objektívne nie je vhodným biomarkerom posúdenia profesionálnej benzénovej expozície, pretože

Tab. 1: Vylučovanie biomarkerov benzénu u pacientov bez expozície a u pracovníkov s expozíciou benzénu

Biomarker	Koncentrácia Priemer (SD) [mg.l <sup>-1</sup> ]	Koncentrácia Priemer (SD) [mg.g <sup>-1</sup> kreatinínu]	Rozsah koncentrácií [mg.g <sup>-1</sup> kreatinínu]
<b>Pacienti bez expozície benzénu (n = 19)</b>			
ttMA	0,34 (0,50)	0,29 (0,24) <sup>a</sup>	(0,05–0,98)
fenol	13,11 (18,03)	12,16 (11,42) <sup>b</sup>	(2,28–42,07)
<b>Pracovníci s expozíciou benzénu (n = 99)</b>			
ttMA	0,69 (0,99)	0,64 (0,95) <sup>a</sup>	(0,03–5,39)
fenol	14,35 (11,58)	11,07 (8,51) <sup>b</sup>	(0,21–45,05)

<sup>a</sup>Rozdiel v koncentracii ttMA – vysoko signifikantný,  $p < 0,01$  ( $t = 3,207$ ;  $\text{sig.} = 0,002$ )

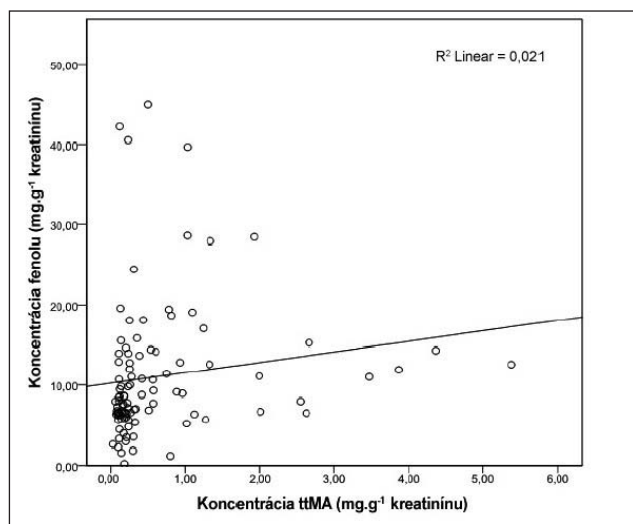
<sup>b</sup>Rozdiel v koncentracii fenolu – nie signifikantný,  $p > 0,05$  ( $t = -0,484$ ;  $\text{sig.} = 0,629$ )

t testovacie kritérium, hodnota t-testu pre dva nezávislé výbery

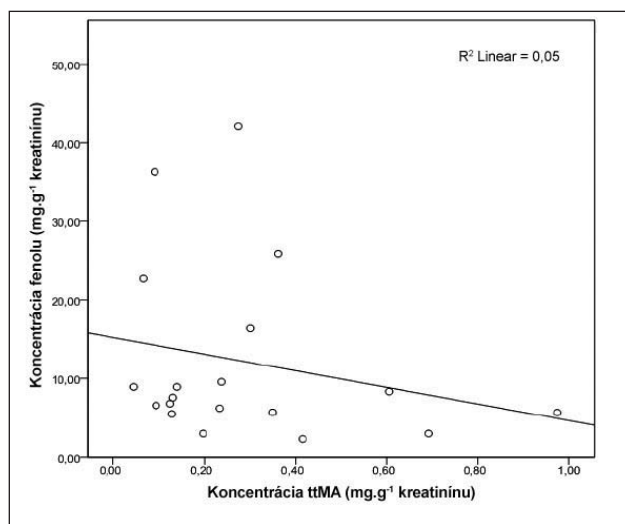
sig. bodnota dosiahnutej dvojstrannej signifikancie

SD smerodajná odchýlka, popisuje rozloženie pravdepodobnostnej funkcie okolo strednej hodnoty





Graf 1a: Grafické znázornenie vzťahu medzi hodnotami koncentrácií ttMA a fenolu v skupine exponovaných pracovníkov (n = 99).



Graf 1b: Grafické znázornenie vzťahu medzi hodnotami koncentrácií ttMA a fenolu v kontrolnej skupine pacientov (n = 19).

sa ako proteínový katabolit nachádza v moči aj u neexponovanej časti populácie. Vyšetrenie skupinového fenolového testu pracovníkov exponovaných benzénu sa vyznačuje veľkým interindividuálnym rozptylom (6). Hodnoty vylučovaného fenolu u pracovníkov neexponovaných benzénu sú obvykle menšie ako 10 mg.l<sup>-1</sup> fenolu v moči. Pri chronickej expozícii (0,5–4,0 ppm benzénu v pracovnom ovzduší) je to menej ako 30 mg.l<sup>-1</sup> fenolu a pri expozícii vyššej ako 25 ppm benzénu je hodnota vylučovaného biomarkera priemerne 200 mg.l<sup>-1</sup> fenolu v moči (13).

Priemerné koncentrácie fenolu v moči v našej exponovanej aj v kontrolnej skupine sa pohybovali na fyziologickej úrovni. Štatisticky t-testom bolo dokázané, že neexistuje signifikantný rozdiel v nameraných hodnotách vylučovaného fenolu medzi oboma porovnávanými skupinami.

V súčasnosti je v SR expozícia benzénu limitovaná hodnotou TSH 3,3 mg. m<sup>-3</sup>, ktorej zodpovedá expozičný ekvivalent ttMA s doporučenou BMH 1,25 mg.g<sup>-1</sup> kreatinínu ttMA v moči (8). Napr., v prípade určenia stredných hodnôt ttMA u talianskej detskej populácie, ktorú možno považovať za profesionálne neexponovanú, boli publikované signifikantne vyššie hodnoty ttMA pozorované u detí z talianskych miest oproti deťom z vidieka. Hodnoty stredných koncentrácií ttMA boli pre mestské deti 0,133 mg.g<sup>-1</sup> kreatinínu a pre vidiecke deti 0,080 mg.g<sup>-1</sup> kreatinínu ttMA, čo nepriamo ukazuje na vplyv environmentálnej záťaže benzénom (14).

Výsledky nášho skupinového biologického expozičného testu exponovaných pracovníkov ukázali, že obsah ttMA v moči neprekračoval doporučený koncentračný limit pre úroveň TSH benzénu v zmysle platnej legislatívy v SR, ale prekračoval doporučenú BMH podľa Americkej rady vládnych hygienikov pre priemysel (0,5 mg.g<sup>-1</sup> kreatinínu ttMA) pre vzorky biologického materiálu odobraté exponovaným zamestnancom na konci pracovnej zmeny (9). Priemerná koncentrácia ttMA v moči u exponovaných pracovníkov bola vyššia v porovnaní s kontrolnou skupinou vybraných pacientov. Využitím t-testu boli testované rozdiely v miere vylučovania ttMA medzi oboma pozorovanými skupinami. Bolo dokázané, že existuje štatisticky signifikantný rozdiel v nameraných hodnotách vylučovanej ttMA medzi kontrolnou a ex-

ponovanou a skupinou pracovníkov, ktorý jednoznačne dokázal akceptovateľnosť a vhodnosť využitia HPLC metódy na stanovenie ttMA v moči ako rýchly a spoľahlivý biomonitoring pracovného prostredia.

Štatisticky bol testovaný aj vzájomný vzťah medzi mierou vylučovania oboch zvolených biomarkerov pomocou Pearsonovej korelácie, kde nebola potvrdená korelácia medzi vylučovaním ttMA a fenolu v skupine pracovníkov exponovaných benzénu, ani v kontrolnej skupine pacientov.

Spôsob interpretácie skupinového biologického expozičného testovania benzénovej expozície závisí od veľkosti vstupnej benzénovej expozície. Vylučovanie fenolových metabolitov signifikantne koreluje s vyššou benzénovou expozíciou (okolo 5–10 ppm benzénu v pracovnom ovzduší) (6, 12). Kyselina ttMA je považovaná za citlivý biomarker nízkych koncentrácií benzénu, pod hodnotu 1 ppm v pracovnom prostredí (15, 16). Pravdepodobne uprednostňovaná metabolická premena benzénu na ttMA je podmienená predpokladanou nízkou veľkosťou vstupnej inhalačnej expozície (v našom prípade nemonitorovanej veľkosťou expozície na pracovisku).

Pri výbere najvhodnejšieho biomarkera vymedzenej expozície je vhodné zohľadniť koreláciu ukazovateľa s veľkosťou expozície, koncentráciu vylučovaného biomarkera v biologickom materiáli. Pri voľbe biomarkerov je potrebné zvážiť, či spĺňajú kritéria špecifickosti, citlivosti a validity zvoleného biomarkera.

## Záver

Biologický monitoring má preventívny charakter, sleduje vzťah medzi expozíciou, dávkou, účinkom a poškodením zdravia. Diagnostika intoxikácie chemickou látkou vychádza z pracovnej anamnézy klinického obrazu ochorenia a špecifického stanovenia koncentračných hladín noxy alebo príslušného metabolitu v biologickom materiáli rôznymi analytickými metódami, ktoré poskytnú platné reprodukovateľné výstupy. Biologické expozičné testy v pracovnom lekárstve predstavujú vhodnú metódu v prevencii chorôb z povolania a diagnostike profesionálnych ochorení pracovníkov exponovaných

vybraným chemickým faktorom. V laboratórnych podmienkach bolo dokázané, že HPLC metóda s UV detekciou je vhodnou a spoľahlivou alternatívou pre rutinné stanovenie kyseliny trans,trans-mukonovej v moči, jedného z vhodných biomarkerov nízkoúrovňovej expozície karcinogénnemu benzénu.

## LITERATÚRA

1. Provazník K, Komárek L, Urban P, Hrnčíř E. Prevence v pracovním lékařství. Praha: Geoprint Liberec; 2010.
2. Rom WN, editor. Environmental and occupational medicine. 3rd ed. Philadelphia: Lippincott-Raven Publishers; 1998.
3. Rusek V. Základy toxikologie a úvod do problematiky hygieny a bezpečnosti práce v chemické laboratoři [Internet]. Pardubice: Univerzita Pardubice; 2001 [cit. 6. října 2009]. Dostupné z: <http://webak.upce.cz/~uozp/skripta/uozp-skripta-tox-rusek.pdf>.
4. Buchancová J, a kol. Pracovní lékařstvo a toxikologie. Martin: Vydavatelství Osveta; 2003.
5. Směrnice pro kvalitu ovzduší v Evropě [Internet]. Most: Ekologické centrum Most pro Krušnohoří; 2001 [cit. 23. července 2011]. Dostupné z: [http://www.ecmost.cz/ver\\_cz/ovzdusi/smernice/smernice6.htm](http://www.ecmost.cz/ver_cz/ovzdusi/smernice/smernice6.htm).
6. Mráz J, Stránský V, Šperlingová I, Dušková Š. Možnosti biologického monitorování expozice benzenu [Internet]. In: XVI. konzultační den Státní zdravotní ústav, Centrum pracovního lékařství Praha, 20. 9. 2007 [cit. 23. ledna 2011]. Dostupné z: [http://www1.szu.cz/chpnp/pages/education/16moznosti\\_biol\\_monit\\_benzenu.pdf](http://www1.szu.cz/chpnp/pages/education/16moznosti_biol_monit_benzenu.pdf).
7. Rationale Document for the Development of Air standards for Benzene. [Internet]. Toronto: Ontario Ministry of the Environment, Standards Development Branch; 2009 [cited 2011 July 24]. Available from: [http://www.ene.gov.on.ca/envision/env\\_reg/er/documents/2009/010-7186.pdf](http://www.ene.gov.on.ca/envision/env_reg/er/documents/2009/010-7186.pdf).
8. Nariadenie vlády SR č. 356/2006 Z. z., o ochrane zdravia zamestnancov pred rizikami súvisiacimi s expozíciou karcinogénnym a mutagénym faktorom pri práci. Zbierka zákonov. 2006;čiasťka 125:2579-94.
9. Benzene [Internet]. Cincinnati: American Conference of Governmental Industrial Hygienists; 2001 [cited 2011 July 26]. Available from: <http://xa.yimg.com/kq/groups/1051902/1204002194/name/Benzene+BEI.PDF>.
10. Nariadenie vlády SR č. 471/2011 Z. z., ktorým sa mení a dopĺňa nariadenie vlády Slovenskej republiky č. 355/2006 Z. z., o ochrane zamestnancov pred rizikami súvisiacimi s expozíciou chemickým faktorom pri práci v znení nariadenia vlády Slovenskej republiky č. 300/2007 Z. z. Zbierka zákonov. 2011;čiasťka 142:3858-80.
11. Bajusová I, Legáth P, Gondová T, Vargová Z. Validácia stanovenia kyseliny trans, trans-mukonovej ako biomarkera expozície benzénu metódou HPLC. Chem Listy. 2012;106(4):293-8.
12. Bardoděj Z, a kol. Expoziční testy v průmyslové toxikologii. Praha: Avicenum; 1980.
13. Thomson Micromedex (R). Healthcare series, v. 138 [CD-ROM], Poisindex (R) Managements, 1974-2008. Ann Arbor, MI: Thomson Healthcare.
14. Protano C, Guidotti M, Manini P, Petyx M, La Torre G, Vitali M. Benzene exposure in childhood: role of living environments and assessment of available tools. Environ Int. 2010 Oct;36(7):779-87.
15. Kongtip P, Leelapaiboon S, Yoosook W, Chantanakul S. Determination of urinary trans, trans-muconic acid by gas chromatography in gasoline service attendants. J Health Res. 2009;23(3):117-24.
16. Fracasso ME, Doria D, Bartolucci GB, Carrieri M, Lovreglio P, Ballini A, et al. Low air levels of benzene: correlation between biomarkers of exposure and genotoxic effects. Toxicol Lett. 2010 Jan 15;192(1):22-8.

Došlo do redakcie: 12. 7. 2012

Príjato k tisku: 10. 12. 2012

RNDr. Ivica Bajusová  
Univerzitná nemocnica L. Pasteura Košice  
Klinika pracovného lekárstva a klinickej toxikológie  
Rastislavova 43  
040 01 Košice  
Slovenská republika  
E-mail: [ivica.bajusova@unlp.sk](mailto:ivica.bajusova@unlp.sk)