

Biološki monitoring

Biomonitoring

Avtor:

Prim. prof. dr. Marjan Bilban, specialist medicine dela, prometa in športa

ZVD Zavod za varstvo pri delu, Center za medicino dela

Povzetek

V biološkem monitoringu se ocenjuje specifični kazalnik za toksično snov, ki je povzročila neželen učinek, zdravstvena analiza pa potrjuje motnje ali izražene učinke na zdravje z biokemičnimi, hematološkimi ali drugimi analizami, ki večinoma niso specifične za toksično snov, ampak so le odraz obstoječega zdravstvenega stanja. V biološkem monitoringu se določa bazna substanca ali metabolit, specifičen za toksično snov, ki je povzročila neželeni učinek. Prvi pogoj za biološki monitoring je, da je bila škodljiva snov absorbirana v organizem in da škodljiva snov in/ali njen metabolit prehaja v telesne tekočine. Drugi pogoj je, da značilni biološki kazalniki prisotnosti škodljive snovi in/ali metabolita pomembno korelirajo z ravni zunanje izpostavljenosti. Biološki monitoring se izvaja, kadar izvajalec medicine dela na podlagi zdravstvene ocene tveganja ugotovi: da je izpostavljenost delavca nevarnim kemičnim snovem takšna, da se ugotovljena bolezen ali znaki bolezni lahko pripišejo izpostavljenosti, da obstaja verjetnost, da se bolezen ali znaki bolezni lahko pojavijo pod posebnimi pogoji dela, da diagnostični postopek ne predstavlja tveganja za zdravje delavca in da so delavci pri delu izpostavljeni tistim nevarnim kemičnim snovem, za katere je uvedena zavezujoča mejna vrednost iz priloge Pravilnika.

Ključne besede: biološki monitoring, mejne vrednosti, izvedba in vrednotenje.

Abstract

Biomonitoring is the evaluation of indicators specific to the toxic substance that has caused an adverse reaction, while medical analysis uses biochemical, haematological and other analyses to confirm health problems and manifest effects that are usually not specific to the given toxic substance but are merely the reflection of the existing state of health. Biomonitoring tries to determine the base substance or metabolite specific to the toxic substance that has caused the adverse reaction. The first condition for biomonitoring is that the harmful substance had been absorbed by the organism and that either the substance itself or its metabolites are entering various bodily fluids. The second condition is that the significant bioindicators of the harmful substance and/or metabolite correlate significantly with the level of external exposure. Biomonitoring is carried out when the occupational medicine expert gives a health-risk evaluation finding: that the employee's level of exposure to hazardous chemicals is such that the diagnosed disorder or symptoms may be attributed to the exposure; that there is a possibility that the employee's disorder or symptoms may develop under special work-related circumstances; that the diagnostic procedure poses no threat to the employee's health; and that employees are exposed to such hazardous chemicals for which a mandatory threshold is specified by the Appendix to the Rules.

UVOD – OPIS POJMOV

Obremenitev na delovnem mestu (v delovnem okolju) predstavlja izmerjeno vrednost neke snovi v zraku prostora, ki so mu delavci izpostavljeni.

Obremenjenost delavca pa je tista vrednost, s katero je delavec realno obremenjen, in je odvisna od vrednosti te snovi v delovnem okolju (lastnosti snovi, koncentracije ...), časa zadrževanja delavca v tem okolju, načina dela, njegove aktivnosti (frekvence in globine dihanja), njegovega celokupnega aktualnega zdravstvenega stanja, stanja kritičnega organa ali organskega sistema, upoštevanja higienskih ukrepov na delu ter dosledne uporabe ustrezne osebne varovalne opreme in drugih tehničnih in/ali organizacijskih ukrepov.

Temeljna analiza, s katero dobimo pomembne podatke v oceni tveganja in hkrati osnovo za ugotavljanje izpolnjevanja posebnih zdravstvenih zahtev delavcev, je **ekološki monitoring** (spremljanje obremenitev v delovnem okolju, npr. koncentracije snovi v zraku delovnega okolja), ki pa predstavlja le enkratno meritev in nam ne pove dovolj o realni izpostavljenosti (obremenjenosti).

Ekološki monitoring kemične izpostavljenosti obsega merjenje in ocenjevanje kemične snovi v delovnem okolju. Z njim ocenjujemo okoljsko – zunanjo izpostavljenost in tveganja za zdravje v primerjavi z mejno vrednostjo škodljive kemične snovi v delovnem okolju.

**EKOLOŠKI
MONITORING –
merjenje kemične
snovi v delovnem
okolju**

Ekološki monitoring je spremljanje ekoloških razmer (obremenitev: hrup, vibracije, mikroklima, kemijske obremenitve itd.) v delovnem okolju. Sam po sebi ni dovolj za stopnjo ocene zdravstvene ogroženosti. Meritve namreč niso kontinuirane, ampak le v nekih fazah, ki niso podrobno odrejene in zato ni korelacije med stopnjo prizadetosti in ekološkimi meritvami. Vedno ga izvajamo najprej in se šele na osnovi njegovih ugotovitev odločamo za zahtevnejši biološki monitoring.

Za oceno pretekle celokupne zunanje izpostavljenosti posameznega delavca je zlasti pomembno določanje kumulativne izpostavljenosti (doze), ki jo ocenjujemo s produktom koncentracije snovi na določenem delovnem mestu in trajanja izpostavljenosti škodljivi snovi na določenem delovnem mestu za vsakega posameznika posebej. Izražamo jo v enotah, kot so $\text{mg}/\text{m}^3 - \text{let}$, število vlaken/ $\text{cm}^3 - \text{let}$ ali ppm – let. Definirana je kot število masnih ali volumskih delov izbrane snovi v milijonu delov raztopine ali zmesi.

Za oceno tekoče – trenutne zunanje izpostavljenosti posameznih delavcev ali skupine najpogosteje uporabljamo mejne vrednosti, ki pomenijo povprečne koncentracije nevarnih kemičnih snovi v zraku za 8-urno dnevno izpostavljenost.

Tej analizi v primeru izraženega tveganja sledi **biološki monitoring** (kot ga predpisujeta *Pravilnik o preventivnih zdravstvenih pregledih delavcev* in *Pravilnik o varovanju delavcev pred tveganji zaradi izpostavljenosti kemičnim snovem pri delu*).

Samo z biološkim monitoringom lahko ocenimo notranjo dozo npr. kemične škodljivosti, do katere je prišlo prek vseh možnih načinov vnosov v organizem in ob upoštevanju individualnih razlik, katerim so direktno sorazmerno škodljivi učinki na zdravje izpostavljenih delavcev.

Človek na vse vplive okolja vedno reagira celostno – istočasno, zato je izločitev posameznega vpliva le približek pri oceni obremenjenosti.

Pozorni moramo biti tudi na obremenjenost izven delovnega časa, kajti celotna obremenjenost je lahko vsota $1/3$ (8 ur v službi) + $2/3$ (8 ali več ur doma) = $3/3$ (celodnevna obremenjenost).

Pri biološkem monitoringu za merilni instrument uporabimo delavca. Po izpostavljenosti delavca škodljivi snovi merimo koncentracijo te snovi ali njenih razgradnih produktov v delavčevem biološkem materialu, npr. v krvi, urinu, blatu, laseh ipd.

Biološki monitoring je lahko uspešna dopolnitev merjenja koncentracije škodljive snovi v zraku (ekološki monitoring)

ter pripomore k presoji ogroženosti delavca. Prednost biološkega monitoringa je, da upošteva tudi način dela in delovne ter higienske navade vsakega delavca posebej, pa tudi delovanje delavčevega organizma.

Upoštevat moramo tudi druge okoliščine v določenem trenutku, npr. kajenje, uživanje alkohola, mamil, zdravil ipd.

Biološki monitoring lahko izvedemo, če so izpolnjeni naslednji pogoji:

- » poznati moramo hitrost izločanja snovi iz organizma,
- » poznati moramo mehanizme razgradnje v organizmu in produkte te razgradnje,
- » poznati moramo "ozadje" oziroma katere snovi še lahko spremenijo rezultate (npr. različna zdravila, posebna živila itd.)

**EPIDEMIOLOŠKI
MONITORING -**
analiza zdravstvenega
stanja skupine
zaposlenih

Epidemiološki monitoring je orodje za analizo zdravstvenega stanja cele skupine zaposlenih in ne posameznika. Omogoča prikaz porazdelitve smrti, poškodb, bolezni in njihovih vzrokov v tej skupini ter pomaga iskati značilnosti poškodb in bolezni v delovnem okolju. Poleg tega se epidemiološka orodja uporabljajo tudi za proučevanje uspešnosti delovanja zdravstvene dejavnosti.

Pri posamezniku opisujemo zdravstveno stanje s postavljanjem diagnoze bolezni in ugotavljanjem, kako bo bolezen potekala. Pri proučevanju zdravstvenega stanja populacije pa kot mere obolevnosti uporabljamo:

- » število bolnih oseb v nekem trenutku oziroma v določenem časovnem obdobju (prevalenco) ter
- » število novih bolezni in poškodb v populaciji v nekem trenutku oziroma v določenem časovnem obdobju (incidenca).

Naslednja naloga epidemiologije je iskanje vzrokov za ugotovljeno stanje v proučevani skupini. Z epidemiološkimi metodami naj bi določali tudi dejavnike tveganja v delovnem okolju, priporočali potrebne ukrepe za njihovo odpravo in načine, kako bi se jim izognili. Pomembna funkcija epidemiologije je tudi načrtovanje v medicini dela – tako na ravni podjetja kot tudi na ravni države.

MEJNA VREDNOST -
višina koncentracije
škodljivih snovi,
ki še ne povzroči
zdravstvene okvare

Mejna vrednost (MV) je po definiciji tista koncentracija škodljivih snovi v zraku (vodi, zemlji ...), ki, glede na današnje znanje, ne povzroči zdravstvene okvare zaradi izpostavljenosti npr. prahu (plinu, pari ali aerosolu) in ne zahteva uporabe posebnih pravil varstva pri delu oziroma sredstev za osebno varnost. Izpolnjeni morajo biti še naslednji pogoji: velja za odraslega in zdravega delavca ter ob fizično lahko delu, pri izpostavljenosti celo delovno dobo.

MV je administrativna, orientacijska vrednost, ki z obolenostjo oziroma posledico nima veliko skupnega. Je družbeni dogovor in ne strokovna meja (različnost ljudi, zahtevnosti dela). Velja za čisto snov.

Za kumulativno (kronično) delujoče snovi predpostavljamo, da ni verjetna zdravstvena okvara, če delavec dela pri koncentraciji, ki je manjša ali enaka MV vsak delovni dan po osem ur ali po 42 ur na teden, pri porabi 50 m³ zraka (10 m³ dnevno in 5 dni v tednu), celo delovno dobo. Pri trenutno (akutno) delujoči snovi zadnji pogoj ne velja, ker lahko nastane škodljiva posledica že po izpostavljenosti posamezni kratkotrajni veliki koncentraciji in zato MV za takšne snovi ne sme biti prekoračena niti krajši čas. Zato torej ločimo MV za kronično in MV za akutno delujoče snovi.

$$i = \frac{c}{MV} \quad \text{za vsako snov posebej, če delujejo različno, kjer je } c \text{ koncentracija snovi, MV (mejna vrednost) in}$$

$$i = \sum \frac{c_i}{MV} \quad \text{za vse snovi skupaj, če delujejo enako ali podobno.}$$

Snov lahko deluje **kronično** zaradi kopičenja v organizmu (akumulacije) in v tem primeru je škodljiv vpliv odvisen od množine snovi, ki se je s časom nakopičila v organizmu (azbestoza, silikoza).

Lahko gre za **akutno** izpostavljenost in kopičenje v organizmu

(halogenirani ogljikovodiki, pesticidi) ali pa kronično izpostavljenost in kopičenje (npr. izpostavljenost svincu). Pri kumulativno delujočih snoveh sta odločilna množina snovi ali odmerek, s katerimi je človek po določenem času izpostavljenosti obremenjen. Za oceno tveganja za zdravstvene okvare je smiselna mera povprečna koncentracija (povprečna vrednost v določenem časovnem obdobju).

Snov pa lahko deluje tudi kronično, če gre za kronično ali ponavljajočo se izpostavljenost brez kopičenja v organizmu (deluje stalno – iz dneva v dan, ob tem pa se škoda na posameznem organu ali organizmu v celoti akumulira – stopnjuje), npr. kronični alkoholizem – odvisnost od alkohola.

Učinek je odvisen ne le od načina vstopa v organizem, ampak tudi od razgradnje ali izločanja, torej od biokinetike.

V nekaterih primerih tveganje ni sorazmerno množini, torej masi, ki se nabira v organizmu, ampak je lahko sorazmerno tudi trajanju, kolikor časa je določena masa nevarne snovi v organizmu (tveganje je npr. večje, če delavec enako množino škodljive snovi nosi v pljučih že leta, kot če je isto množino vdihnil šele pred kratkim, npr. verjetnost za nastanek raka zaradi azbesta).

Snov lahko deluje tudi trenutno, kar pomeni, da za škodljive posledice oziroma poškodbo zadošča že kratka obremenitev. Včasih jih imenujemo snovi z akutnim

delovanjem. Kot kratko obremenitev v praksi razumemo obremenitve od minute do približno 15 minut. Pri akutno delujočih snoveh so zato pomembne vršne (temenske, maksimalne) koncentracije (prahovi, ki delujejo dražeče, jedko ali alergogeno). V prostoru je sicer lahko koncentracija velika, delavec pa ni ogrožen, če je njegova obremenjenost majhna (čas izpostavljenosti majhen, majhna teža dela).

MV je določen s pomočjo:

medicinskih spoznanj

(proučevanje učinkov snovi pri obolelih),

epidemioloških študij

(iskanje učinkov snovi pri skupini, ki ji je izpostavljena),

poskusov na živalih.

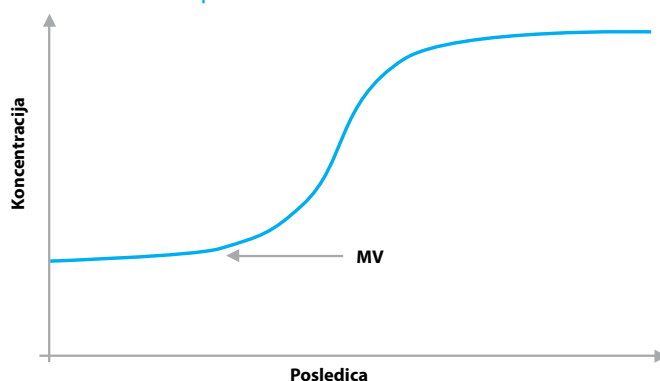
Definicije mejnih vrednosti imajo precej pomanjkljivosti:

- » v različnih državah imajo različne vrednosti,
- » ne veljajo za delavce, ki so posebno občutljivi,
- » ne veljajo za delavce, ki imajo zdravstvene motnje,
- » ne veljajo za nosečnice,
- » ne veljajo za dela v posebnih razmerah (visoka temperatura, težko fizično delo),
- » ne veljajo za kadičce, alkoholike,
- » veljajo le za čiste snovi, običajno pa so delavci izpostavljeni več snovem hkrati.

**KRONIČNO
DELOVANJE
ŠKODLJIVE
SNOVI**

**AKUTNA
IZPOSTAVLJENOST
ŠKODLJIVI SNOVI**

Slika 1: Odnos med koncentracijo snovi in posledicami za telo delavca



MV je največkrat določena na osnovi epidemioloških študij na bolj ali manj omejenem vzorcu populacije ljudi ali na živalih in je zato strokovno ne moremo jemati kot ostro ločnico med absolutno neškodljivim in absolutno škodljivim okoljem. Zavedati se moramo tudi različne dojemljivosti posameznikov za škodljive vplive. Ne nazadnje je v nekaterih primerih MV tudi kompromis družbe med stroški zaradi zdravstvenih okvar in stroški za njihovo preprečevanje, pa tudi delovanja resornih organov, ki bolj ali manj ažurno spremljajo stanje stroke in prilagajajo mejne vrednosti.

Z vidika predpisov je MV številčno določena vrednost, ki je predpisana kot pravna norma, zato je obvezno treba zagotoviti, da delavec v nobenem primeru (v povprečju ali trenutno) ni izpostavljen večji koncentraciji od MV.

Potek odvisnosti škodljive posledice snovi od koncentracije, ki ji je človek izpostavljen, načelno ponazarja tako imenovana krivulja "S", kot jo vidimo na sliki 1.

Vrednosti MV veljajo izključno za čiste snovi.

Za določene škodljive snovi so predpisane tudi **kratkotrajne dovoljene koncentracije (KDK)**, ki so višje kot MV.

**KRATKOTRAJNO
DOVOLJENA
KONCENTRACIJA**
= višja od mejne
vrednosti

KDK je tista koncentracija škodljive ali nevarne snovi, ki ji je delavec brez nevarnosti za zdravje lahko izpostavljen **krajši čas**. Izpostavljenost KDK škodljive snovi lahko traja **največ 15 minut** in se ne sme ponoviti več kot **štirikrat v delovnem času**. Med dvema izpostavljenostma tej koncentraciji mora preteči **vsaj 60 minut**.

Poleg maksimalne dovoljene koncentracije opisujemo tudi **maksimalno dovoljeno fizično obremenitev (MDO)** in **maksimalno dovoljeni odmerek (dozo) (MDD)**.

Maksimalno dovoljena obremenitev je tretjina maksimalne zmogljivosti, ali pa obremenitev (telesna ali duševna), ki ne privede do zdravstvenih okvar – če je delavec izpostavljen 8 ur dnevno, 42 ur tedensko in 40 let. Občasno se dovoli povečanje obremenitev npr. do ene polovice.

**MAKSIMALNO
DOVOLJENA FIZIČNA
OBREMENITEV**
= tretjina maksimalne
zmogljivosti

**MAKSIMALNI
DOVOLJENI ODMEREK**
= izpostavljenost npr.
ionizirnemu sevanju

Maksimalni dovoljeni odmerek je izpostavljenost neki energiji, ki jo absorbiramo, npr. ionizirno sevanje.

MV oziroma MDO in MDD veljajo za tiste obremenitve, kjer je pozitivna korelacija med dozo, obremenitvijo in učinkom, ne pa za teratogene, kancerogene in alergogene učinke.

Doza v organizmu ali specifičnem organu (notranja doza) je odvisna od izpostavljenosti, načina vstopa v telo, toksikokinetike, toksikodinamike ter številnih notranjih in zunanjih dejavnikov.

Z naraščanjem doze, tako kot je to pri povečani izpostavljenosti, je smiselno pričakovati, da bodo postali škodljivi učinki bolj izraziti in da se bodo pojavili pri večjem številu posameznikov.

Učinki kemičnih snovi so lahko med seboj:

- » neodvisni (silikogeni prah in elementarno živo srebro);
- » aditivni, kjer je kombiniran učinek dveh kemikalij enak vsoti učinkov posameznih snovi;
- » sinergistični, kjer je kombiniran učinek obeh kemikalij mnogo večji kot vsota učinkov posameznih snovi (npr. pentaklorofenol in 2,4 –diklorofenol ali kokain in atropin);
- » antagonistični, kjer dve kemikaliji druga drugo ovirata (npr. aluminij in organofosfori pesticidi, selen in elementarno živo srebro);
- » potencirani, kjer snov, ki ni ali je malo toksična poveča toksičnost druge snovi (npr. etanol in benzodiazepini, etanol in trikloretilen).

Za rakotvorne snovi ni mejne koncentracije, pod katero ne bi bilo tveganja za nastanek raka. Torej zanje ne velja MV.

Tveganje za nastanek raka progresivno raste od koncentracije nič (0) naprej in ne šele od vrednosti MV, kot danes priznavamo za nerakotvorne škodljive snovi, zato za rakotvorne snovi velja temeljno pravilo, da jim delavec ne sme biti izpostavljen.

TRK (poslovenjeno TDK – tehnično dosegljiva koncentracija) pomeni dogovor, do katere stopnje je še možno tolerirati onesnaženost delovnega okolja in nad katero so obvezni varstveni ukrepi ter je delodajalec odgovoren, če delavec zboli.

TRK je torej administrativna meja in ne zagotavlja varnosti pred obolenostjo, kot predpostavljamo za MV. Meja se torej nanaša na tehnično izvedbo določene tehnologije, s katero lahko dosežemo čim nižjo kontaminacijo zraka z rakotvorno snovjo. Tveganje za nastanek raka tako nikakor ni izključeno.

Z izrazom tehnično dosegljiva koncentracija (TDK) škodljive snovi označujemo koncentracijo plina, pare ali aerosola v zraku, ki jo je glede na stanje tehnike mogoče doseči in še mogoče tolerirati ter ki jo je treba upoštevati kot kriterij za primerne zaščitne ukrepe in mersko tehnično kontrolo na delovnem mestu. Tehnično dopustne koncentracije se nanašajo le na rakotvorne snovi, kjer ne bo mogoče postaviti nikakršnih toksikoloških in z vidika medicine dela utemeljenih maksimalnih koncentracij na delovnem mestu. Vzdrževanje tehnično dopustnih koncentracij na delovnem mestu naj bi zmanjševalo nevarnost zdravstvenih okvar, vendar jih ne more popolnoma izključiti.

TDK je določen na osnovi:

- » medicinskih, epidemioloških in toksikoloških raziskav,
- » stanja tehnike (strojev in naprav – ali je z njimi možno doseči tako koncentracijo),
- » omejitve analiznih tehnik (ali jih znane analizne tehnike sploh lahko dokažejo).

BAT (poslovenjeno – biološka mejna vrednost) pomeni maksimalno dopustno dovoljeno koncentracijo (torej koncentracijo v organizmu) snovi kot posledico poklicne izpostavljenosti škodljivi snovi in jo določamo v organizmu na dogovorjene načine, npr. v krvi, urinu, izdihanem zraku, tkivih ipd.

Je torej maksimalno dopustna koncentracija škodljivih snovi in/ali njenih metabolitov oziroma bioloških učinkov, nastalih zaradi delovanja te snovi v organizmu.

Biološke mejne vrednosti so zgornje mejne vrednosti, predvidene za zdrave odrasle, ki pa ne izključujejo okvar zdravja pri občutljivih posameznikih, ženah v fertilni dobi in med nosečnostjo (npr. mejne vrednosti svinca v krvi).

Določamo jo v ustreznem biološkem vzorcu delavca, ki je poklicno izpostavljen škodljivim snovem pri vsakodnevem osemurnem delu ter pri normalnih mikroklimatskih razmerah ob običajni telesni dejavnosti, pri kateri po današnjem znanju ne prihaja do zdravju škodljivih učinkov.

Glede na dosedanje znanje naj izpostavljenost pod biološko mejno vrednostjo pri večini delavcev praviloma ne bi povzročala ireverzibilnih bioloških okvar in tudi ne povečala tveganja za poslabšanje zdravja (subklinične in klinične spremembe), tudi če se izpostavljenost ponavlja in traja več let.

BAT pomeni opozorilno raven škodljive snovi in njenih presnovkov v tkivih, telesnih tekočinah ali izdihanem zraku ne glede na to, ali je škodljiva snov vnesena v organizem z dihanjem, prek prebavil ali skozi kožo, pri kateri je potrebno ukrepanje na delovnem mestu in pri delavcih.

BAT pomeni vsebnost strupene snovi ali njenega presnovka v biološkem materialu in:

- » omogoča oceno resnične izpostavljenosti in tveganje pri posamezniku ali skupini,
- » upošteva razlike v občutljivosti posameznika,
- » omogoča oceno celotne zunanje izpostavljenosti (zrak, hrana itd.),
- » upošteva fizične obremenitve pri delu,
- » ima prednost pri oceni učinkov na zdravje,
- » upošteva individualno obnašanje delavca pri delu.

Koncept biološkega monitoringa poleg ocene notranje doze zajema tudi odkrivanje zgodnjih reverzibilnih bioloških učinkov (npr. ugotavljanje znižane aktivnosti encima D-DALK v krvi, zvišanih koncentracij DALK v urinu ter eritrocitnega protoporfirina v krvi pri izpostavljenosti svincu).

Nekateri drugi učinki (npr. povečana proteinurija pri izpostavljenosti svincu in drugim težkim kovinam) pa v bistvu že predstavljajo škodljive zdravstvene učinke (prizadetost funkcije levic ...), ki jih vrednotimo v programu odkrivanja zgodnjih zdravstvenih okvar na obdobjih preventivnih zdravstvenih pregledih.

V biološkem monitoringu se pregleduje vsebnost določene kemične snovi ali njenih metabolitov v biološkem materialu z namenom, da ocenimo dejansko izpostavljenost – notranjo dozo in tveganje za zdravje s primerjanjem notranje doze z biološkimi mejnimi vrednostmi (npr. določanje koncentracije svinca v urinu).

Svinec namreč inhibira encim D DALK, zato je najzgodnejši biokemični učinek zmanjšana aktivnost tega encima v krvi in posledično povišano izločanje DALK v urinu. Akumulacija eritrocitnega protoporfirina pa je posledica inhibicije encimov, ki regulirajo vgrajevanje železa v porfirinsko molekulo.

Razlikovanje med reverzibilnimi in ireverzibilnimi (škodljivimi) biološkimi učinki ni vedno povsem jasno. Načeloma naj bi se biološki nadzor izvajal bistveno pogostejše kot usmerjeni obdobjni pregledi, kar pomeni, da je cilj odkrivanje zgodnjih reverzibilnih neškodljivih učinkov. Le-ti v bistvu še vedno ne povzročajo okvare funkcije, saj izpostavljeni delavec še vedno vzdržuje homeostazo in sposobnost za sprejemanje dodatnih stresov na delovnem mestu.

Za razliko do biološkega nadzora zdravstveni nadzor (preventivni zdravstveni pregledi) predstavlja periodične klinične zdravstvene in fiziološke preiskave izpostavljenih delavcev, s katerimi želimo oceniti prizadetost funkcije kritičnih organov in morebitno prizadetost zdravja.

Obseg in vsebina zdravstvenega nadzora sta obsežnejša od biološkega nadzora (uporaba kliničnih usmerjenih preiskav) in zdravstveni nadzor se uporablja za daljše obdobje.

Biološki monitoring se lahko definira kot periodična kontrola ravni izpostavljenosti in zdravstvenega tveganja posameznika s pomočjo bioloških indikatorjev doze in/ali učinka.

Biološki monitoring je **merjenje koncentracije toksične snovi na delovnem mestu ali metabolitov te snovi v krvi, sekretih ali ekskretih in značilnega kazalnika učinka v primerjavi s sprejetimi referenčnimi vrednostmi – npr. pri izpostavljenosti svincu v topilnicah.**

BIOLOŠKI MONITORING

se lahko definira kot periodična kontrola ravni izpostavljenosti in zdravstvenega tveganja posameznika s pomočjo bioloških indikatorjev doze in/ali učinka.

Optimalni biološki vzorec, v katerem se analizira izbrani značilni kazalnik, bi moral biti kritični organ, v katerem kritična koncentracija škodljive snovi povzroči prvi škodljivi učinek.

Ker takega vzorca običajno ne moremo preiskovati, je večina bioloških vzorcev iz krvi, urina ali izdihanega zraka, včasih pa so biološki vzorci tudi lasje, blato, slina, maščobno tkivo, kosti in drugo.

Pri biološkem monitoringu se ocenjuje specifični kazalnik za toksično snov, ki je povzročila neželen učinek, zdravstvena analiza pa potrjuje motnje ali izražene učinke na zdravje z biokemičnimi, hematološkimi ali drugimi analizami, ki večinoma niso specifične za toksično snov, ampak so le odraz obstoječega zdravstvenega stanja.

V biološkem monitoringu se določata bazna substanca ali metabolit, specifičen za toksično snov, ki je povzročila neželeni učinek.

Prvi pogoj za biološki monitoring je, da je bila škodljiva snov absorbirana v organizem in da škodljiva snov in/ali njen metabolit prehaja v telesne tekočine.

Drugi pogoj je, da značilni biološki kazalniki prisotnosti škodljive snovi in/ali metabolita pomembno korelirajo z ravniyo zunanje izpostavljenosti.

Biološki monitoring se lahko uporabi le za škodljive snovi z znano toksikokinetiko in toksikodinamiko.

Večina bioloških testov temelji na analizi kemične snovi v krvi, urinu ali izdihanemu zraku.

Odvisno od kemične snovi lahko analiza poteka:

- » v celotni krvi (živo srebro, kadmij, svinec, benzen);

- » v plazmi (živo srebro, nikelj, kadmij);
- » v serumu (aluminij, kobalt, lindan);
- » v eritrocitih (živo srebro, krom).

V primeru izpostavljenosti snovem s kratko razpolovno dobo ali v primeru spreminjajočih se koncentracij v zraku so vsebnosti metabolitov v urinu, ki je bil zbran ob koncu delovnega časa, boljši indikatorji povprečne izpostavljenosti med delom kot koncentracije te snovi v izdihanem zraku ali krvnih vzorcih.

Koncentracija snovi v urinu navadno odraža srednjo plazemsko vrednost med obdobjem zbiranja urina v mehurju.

Za snovi, ki se hitro izločajo (npr. topila), so primernejši vzorci, odvzeti na koncu delovne izmene.

Nespremenjene substance merimo, kadar:

- » snovi niso ali pa so slabo biotransformirane (svinec, živo srebro),
- » ne poznamo njihovih metabolitov (nimamo toksikokinetičnih podatkov),
- » je stopnja izpostavljenosti prenizka za nastanek pomembne količine metabolita,
- » je zahtevana visoka stopnja specifičnosti (npr. metabolit je skupen več kemičnim snovem – npr. mandljeva kislina pri izpostavljenosti etil-benzenu in stirenu);
- » ni na voljo senzitivnih metod za detekcijo metabolitov (cikloheksan).

Vzorec krvi, ki ga odvzamejo takoj po prenehanju izpostavljenosti, odraža največjo vrednost izpostavljenosti v tem času. Vzorec, vzet 15 do 30 minut po prenehanju izpostavljenosti, odraža izpostavljenost v prejšnjih nekaj urah, vzet 16 do 20 ur po prenehanju izpostavljenosti (**pred naslednjo izmeno**), pa srednjo izpostavljenost prejšnjega dne (seveda v odvisnosti od $t/2$ – razpolovne dobe spremljane snovi).



Glede na specifičnost delimo teste za dokazovanje kemične snovi v selektivne in neselektivne.

Selektivni testi temeljijo na direktnem merjenju nespremenjene kemične snovi (npr. svinec, kadmij) ali njenih metabolitov (npr. metilhipurna kislina kot metabolit ksilena) v biološkem mediju.

Neselektivni testi se uporabljajo kot nespecifični indikatorji izpostavljenosti skupinam kemičnih snovi.

Kot primer takih testov lahko navedemo določanje diazo-pozitivnih metabolitov v urinu pri izpostavljenosti aromatičnim aminom, analizo tioetrov v urinu za ugotavljanje izpostavljenosti mutagenim in kancerogenim substancam ter določanje mutagene aktivnosti urina.

Zaradi majhne specifičnosti ter velike individualne variabilnosti lahko te teste uporabimo le v epidemioloških študijah oz. le kot pomoč ob drugih indikatorjih izpostavljenosti in jih ne moremo uporabljati pri posameznikih.

Priporočljivo je, da se za organska topila uporabi biološki monitoring v ponedeljek pred delom (ocena obremenitve organizma) ter v sredo pred delom in po njem (**odraz realne obremenjenosti**).

1
merjenje parametra, ki je direktno povezan s potencialnim učinkom na zdravje. Rezultati lahko pomagajo pri oblikovanju bolj natančne ocene tveganja za bolezen po izpostavljenosti.

2
omogoča oceno nepoklicne izpostavljenosti ter individualne variabilnosti (razlik med posamezniki) in/ali učinka.

3
omogoča oceno multiplih izpostavljenosti in drugih poti izpostavljenosti, na primer preko kože ter z ingestijo.

**Prednosti
biološkega
monitoringa**

RAZPRAVA

Biološki monitoring ima lahko tri cilje:

- merjenje izpostavljenosti na delovnem mestu,**
- merjenje zgodnjih učinkov izpostavljenosti pri posamezniku in**
- kazalec občutljivosti posameznika.**

Biološki monitoring temelji na merjenju v bioloških vzorcih (kri, urin, izdihan zrak). V vzorcih se lahko analizira kvantiteta (količina) okoljske kemikalije ali njenih metabolitov s ciljem ocene izpostavljenosti delavca. Sama detekcija kemikalije ne pomeni prisotnosti bolezni ali toksičnih učinkov. Druge oblike biološkega monitoringa vključujejo npr. merjenje direktnih učinkov na encime rdečih krvničk, prisotnosti nefropatij s proteinurijo (β 2-mikroglobulin in toksičnost kadmija) ali ravni holinesteraze.

Podatki biološkega monitoringa se prej uporabljajo za oceno izpostavljenosti (v delovnem okolju – torej veljajo le za delavce in ne za splošno prebivalstvo) kot za postavljanje klinične diagnoze. Iz tega razloga je pri interpretaciji potrebno posebno pozornost nameniti času vzorčenja.

Ali je vzorčenje izvedeno pri najslabših pogojih in s tem odraža najvišjo možno izpostavljenost posameznika?

Ali pa je vzorčenje izvedeno v povprečnih pogojih, ki ne odražajo konične izpostavljenosti?

Končno, ali je vzorčenje izvedeno, ko posameznik ni bil na delovnem mestu oz. ni bil izpostavljen ter s tem ne odraža resnične izpostavljenosti za snovi, ki se iz organizma hitro eliminirajo? Čas vzorčenja je zato predpisan tudi v Pravilniku in ga je za pravilno vzorčenje potrebno dosledno upoštevati.

Biološka razpolovna doba snovi določa možnost detekcije po izpostavljenosti. Merjenje snovi z dolgo razpolovno dobo (kot je koncentracija svinca v krvi) odraža dolgotrajno izpostavljenost, merjenje snovi, ki se hitro izločajo (ogljikov monoksid), odraža obdobje neposredno pred vzorčenjem. Čas vzorčenja je najbolj kritičen za snovi s kratkim razpolovnim časom. Tako predstavlja vzorčenje in določanje prisotnosti svinca v krvi po 24-urni odsotnosti z dela ustrezen postopek, medtem ko ni ustrezná analiza vzorca izdihanega zraka in določanje prisotnosti ogljikovega monoksida v vzorcu po takšnem obdobju.

Biološki monitoring odraža dejavnike, ki vplivajo na celotno izpostavljenost, vključujoč pljučno kapaciteto, delovni napor ter obstoječe zdravstveno stanje. Rutinske meritve zraka, izvedene v okviru nadzora delovnega okolja, ne odražajo omenjenih dejavnikov.

Biološki monitoring nudi prednosti, prikazane na sliki levo.

OMEJITVE BIOLOŠKEGA MONITORINGA:

1

učinkovitost je odvisna od razpoložljivih ustreznih toksikoloških podatkov (za večino snovi, ki so danes v uporabi, ni na voljo ustreznih toksikoloških podatkov);

2

na rezultate testov lahko vplivajo drugi dejavniki, kot sta alkohol in nosečnost (pri istih koncentracijah svinca v krvi, gledano po spolu, imajo ženske višje koncentracije cinkovega protoporfirina). Prehranski deficiti lahko povzročajo povečano toksičnost različnih nevarnih snovi. Kajenje prav tako lahko vpliva na rezultate monitoringa. Kadilci imajo lahko višje koncentracije kadmija v primerjavi z delavci, ki ne kadijo;

3

relativno kratka biološka razpolovna doba pri določenih snoveh vpliva na monitoring. Pri biološkem monitoringu dimetilformamida, topila, ki se uporablja za proizvodnjo lepil, 24-urni vzorci urina neposredno po zadnji izpostavljenosti lahko nakažejo raven izpostavljenosti posameznika. Po 48 urah od zadnje izpostavljenosti glavnega metabolita N-metilformamida (NMF) ni več možno registrirati;

4

monitoring je neučinkovit za površinsko aktivne snovi, kot sta žveplov dioksid in amonijak;

5

ni mogoč za snovi, za katere ni ustreznih analitičnih postopkov in nimajo BAT vrednosti (ni mejnih vrednosti, četudi so lahko škodljive za zdravje – zavezujoč je za tiste nevarne kemične snovi, za katere je uvedena zavezujoča BAT vrednost iz priloge Pravilnika).

Biološki monitoring s ciljem ocene izpostavljenosti predstavlja merjenje kemikalije, njenega presnovka ali neškodljivih biokemičnih učinkov v biološkemu vzorcu. Omenjeni termin lahko označuje tudi monitoring uporabe nedovoljenih drog ali druge vrste zdravniškega nadzora, ampak v izogib zmede, je potrebno omenjeni termin uporabljati za monitoring izpostavljenosti. Tipični vzorci so kri, urin ali izdihani zrak. Npr. izpostavljenost organofosfornim pesticidom lahko potrdimo z merjenjem presnovkov - alkil fosfatov - v urinu ali z merjenjem biokemičnega učinka – aktivnosti encima holinesteraze - v krvi. Najpogostejše je izpostavljenost ocenjena na podlagi merjenja kemikalije ali njenega presnovka v telesni tekočini.

Ekološki monitoring predstavlja merjenje okoljske (zunanje) izpostavljenosti kemikalijam na delovnem mestu. Tipično je jemanje vzorcev zraka ali vzorčenje s površin na delovnem mestu. Ekološki monitoring zagotavlja informacije o potencialni izpostavljenosti primarno po poti izpostavljenosti (zrak ali delovne površine), medtem ko biološki monitoring zagotavlja meritve kvantitete absorbirane kemikalije neodvisno od poti absorpcije (npr. z inhalacijo, preko kože ali z ingestijo). Meri se ne le izpostavljenost na delovnem mestu, ampak celotna izpostavljenost.

Koncentracije v bioloških vzorcih nujno ne korelirajo z meritvami okolja. Omenjena variabilnost nastaja zaradi več razlogov:

1. na istem delovnem mestu se razlikuje način opravljanja dela posameznih delavcev – npr. posamezni delavci imajo lahko več kontaktov s kemikalijo bodisi preko kože ali z inhalacijo;
2. visoka frekvenca ventilacije lahko poveča absorpcijo topil preko pljuč do 3-krat ali 4-krat;
3. stopnja presnove ali izločanja se razlikuje med posamezniki tudi, ko je funkcija jeter ali ledvic normalna;
4. kopičenje kemikalij, topnih v maščobah, je lahko večje pri posameznikih z več maščobnega tkiva.

Izpostavljenost več kot 100 različnim kemikalijam na delovnem mestu se lahko pri posamezniku oceni na podlagi merjenja kemikalije v krvi, urinu ali izdihanemu zraku. Odvisno od farmakokinetike kemikalije, vrste biološkega vzorca in časa vzorčenja bodo namerjene koncentracije odražale trajanje izpostavljenosti v razponu od nedavne akutne izpostavljenosti do kumulativne življenjske izpostavljenosti.

UPORABA BIOLOŠKEGA MONITORINGA

Biološki monitoring delavcev, ki so izpostavljeni toksičnim snovem, je postal široko sprejet način natančnega določanja izpostavljenosti. Uporabljati bi ga bilo potrebno kot dodaten vir ocene izpostavljenosti, skupaj z delovno anamnezo in ekološkim monitoringom. Enako kot ekološki

monitoring tudi biološki monitoring ocenjuje raven izpostavljenosti delavcev ter indirektno tudi tveganja za zdravstvene posledice takšne izpostavljenosti. Ukrepi, ki izhajajo iz rezultatov patološkega biološkega monitoringa ne smejo temeljiti na enkratnih ampak na večkrat opravljenih meritvah.

Pred začetkom biološkega monitoringa je treba razmisliti o določenih znanstvenih in praktičnih vprašanjih. Rezultati monitoringa naj bi bili smiselni, izvedeni na stroškovno učinkovit način ter uporabljeni v cilju zmanjšanja izpostavljenosti delavcev do ravni, ki ne povzroča škodljivih učinkov. Potrebno je premisliti tudi o etičnih in socialnih aspektih: npr. zagotovljena mora biti zaupnost rezultatov; spodbuditi bo potrebno tudi delavce, da ohranijo zaupnost (rezultatov monitoringa naj ne bi komentirali s sodelavci); sodelovanje delavcev pa je odvisno od ocene tveganja (in torej ni prostovoljno, pač pa glede na oceno tveganja obvezno). Potrebno je tudi razmisliti o načinu podajanja informacij o monitoringu in pojasnitvi ukrepov.

Prvo je rutinski nadzor zdravega delavca, ki dela z toksično kemikalijo. Zdravnik mora oceniti ali je izpostavljenost signifikantna in potencialno škodljiva. V kolikor je ugotovljena koncentracija v bioloških vzorcih izpod »ravni - brez škodljivih učinkov« ali v obsegu »koncentracijah pri neizpostavljenih«, izpostavljenost verjetno ni škodljiva. Omenjena situacija je analogna merjenju koncentracij kemikalije v zraku ter primerjanjem s priporočenimi vrednostmi. Za določene kemikalije je biološki monitoring delavcev zakonsko pogojen. V primeru delavca, ki dela s svincem, v kolikor je koncentracija svina v krvi nad določeno vrednostjo, mora biti delavec premeščen na delo, kjer ne bo izpostavljen svincu.

Ali je možno, da so patološki (bolezenski) simptomi, znaki ali laboratorijski izvidi posledica izpostavljenosti le tej kemikaliji? »Meja kliničnega učinka« je tista, ki je povezana z boleznijo, ki jo v tipičnem primeru povzroča le ta kemikalija. V primeru, ko ima zaposleni simptome enake simptomom, ki jih povzroča kemikalija ter če je ugotovljena

Postavka	Pogoj
A. Determinanta (snov, metabolit, produkt reakcije, neškodljiv biokemični učinek)	1. Prisoten v materialu (kri, urin, izdihan zrak) 2. Ustresen za vzorčenje 3. Sprejemljiva metoda vzorčenja za ciljno populacijo
B. Metoda analize	1. Praktična 2. Zagotavlja veljavne ponovljive rezultate v obsegu prisotnih vrednosti
C. Način vzorčenja	1. Zagotavlja reprezentativne vzorce
D. Rezultati	1. Možnost smiselne interpretacije
E. Ukrepi pri zmotnih rezultatih	1. Načrtovani pred monitoringom

Tabela 1: Potrebni pogoji za razmislek o izvajanju biološkega monitoringa (prisotni morajo biti vsi)

vrednost na nivoju ali nad »mejo kliničnega učinka«, obstaja velika verjetnost, da je kemikalija povzročila bolezni. Čas vzorčenja pri vseh posameznikih, glede na čas po izpostavljenosti, je običajno variabilen in nespecifičen ter z negotovostjo odraža trajanje izpostavljenosti.

Vrednosti v bioloških vzorcih – ne glede kako visoke – odražajo samo izpostavljenost in verjetnost za nastanek bolezni, nikoli pa ne predstavljajo diagnoze bolezni.

Pogosto obstaja siva cona med »vrednostmi, ki ne povzročajo škodljivih zdravstvenih učinkov« ter vrednostmi, ki so v »mejah kliničnega učinka«. Če so vrednosti zaposlenega v tej coni, zdravnik lahko ponovi merjenje, uporabi druge kazalnike izpostavljenosti ali dodatno preuči literaturo v cilju dodatne evalvacije.

Glede odgovora na kemikalije, se posamezniki med seboj razlikujejo, pri enem delavcu se lahko pojavi periferna nevropatija kot posledica izpostavljenosti n-heksanu, medtem ko se pri drugem delavcu, izpostavljenim istim

Postavka	Pogoj
A. Ekološki monitoring ali druga ocena izpostavljenosti na delovnem mestu	Izvedena s ciljem dopolnitve biološkega monitoringa
B. Poti izpostavljenosti za snov, ki je predmet monitoringa	Vdihavanje na delovnem mestu, poleg tega tudi druge poti (preko kože, preko prebavil, nepoklicne)
C. Ekološki monitoring	1. Neustrezen za oceno izpostavljenosti
	a. Uporaba respiratorjev ali druge OVO
	b. Zaradi velikosti delcev in/ali topnosti je absorpcija negotova
	c. Individualna variabilnost v pljučnih volumnih ali načinih dela je ekstremna
D. Snovi	d. Izpostavljenost hitro niha s časom
	2. Ni izvedljiv
	a. Številne lokacije
	b. Fizične omejitve, kot sta delo v zaprtem prostoru ali uporaba zaščitne obleke
	1. Kumulativni toksini
	a. Metali, vezani v tkivih (Pb, Cd, Hg)
	b. Organske snovi, ki niso topne v maščobah in/ali se slabo metabolizirajo (PCB, dioxin)
	2. Številne snovi s skupnimi učinki
	a. Holinesteraze ali organofosforni pesticidi
	b. Methemoglobin za več induktorjev
	c. DNA-adiukti za antineoplastična zdravila

Tabela 2: Potrebni pogoji za razmislek o izvajanju biološkega monitoringa (prisoten mora biti vsaj eden)

vrednostim kemikalije, le ta ne bo pojavila. Različna občutljivost na kemikalije je lahko posledica različne stopnje metabolizma ali izločanja, različne občutljivosti tarčnih organov, različne tolerance neugodja, obstoječih bolezni ali istočasne izpostavljenosti zdravilom ali drugim toksičnim snovem. Zaradi omenjenih razlik med posamezniki v skupini izpostavljenih, bo imela v bioloških materialih distribucija vrednosti, povezanih s simptomi obliko zvona (Gausova krivulja).

V idealnem primeru bo vrednost kemikalije v bioloških materialih določena na podlagi stopnje absorpcije, izločanja ter metabolizma. Žal tudi številni drugi dejavniki vplivajo na izmerjeno vrednost ter predstavljajo potencialne vzroke napak.

Čas vzorčenja po izpostavljenosti je običajno najbolj kritičen metodološki dejavnik, ki je lahko glavni vzrok za napako. Za kemikalije s kratko razpolovno dobo lahko razlika v času vzorčenja med 15 minutami in 1 uro spremeni rezultate do desetkrat.

Pred vzorčenjem je, glede ustrezne metodologije, priporočljivo konzultirati laboratorij. Napake v vzorčenju se bodo zgodile, če ne bodo upošteevane standardne metode vzorčenja. Ko je vzorčenje zaključeno, je potrebno izvesti hitro analizo, v nasprotnem bodo kemikalije spremenile svoje lastnosti. Vzorci se morajo pogosto, kmalu po vzorčenju, bodisi centrifugirati bodisi zamrzniti. Neustrezne posode lahko vežejo (absorbirajo) ciljno kemikalijo ali kontaminirajo vzorec (za merjenje vrednosti svinca v krvi bi morali uporabljati neosvinčene steklene cevi). Vzorec urina je lahko kontaminiran kot posledica neumitih rok ali oblačil.

BIOLOŠKI MATERIALI

Najpogostejši materiali so kri, urin in izdihan zrak. Drugi materiali, ki jih lahko vzorčimo, so lasje in maščobno tkivo, ampak o njih ni dovolj znanstvenih podatkov. Uporabnost analize las je omejena na nepredvidljivo absorpcijo številnih kemikalij s strani korenin las.

a) Kri: ocenjuje se, da analiza krvi zagotavlja najbolj natančno analizo izpostavljenosti. Variacija vrednosti v krvi je lahko za številne hlapljive kemikalije s kratko razpolovno dobo precejšnja. Vzorčenje krvi zahteva odvzem venske krvi, če ni drugače navedeno. V primeru, ko ni ustreznega razmerja med krvnimi celicami in plazmo, je lahko potreben odvzem seruma. Vzorec venske krvi za kemikalijo, ki lahko penetra skozi kožo – npr. nitroglicerina, lahko odraža absorpcijo preko kože distalno od mesta vzorčenja in ne celotno izpostavljenost telesa.

b) Urin: Urin je tekočina, ki se najlažje vzorči. Zbiranje 24-urnega urina zagotavlja najbolj natančno oceno izpostavljenosti. Iz praktičnih razlogov se v določenem času po izpostavljenosti na delovnem mestu izvaja odvzem le enega vzorca

urina. Žal so možne pomembne variacije v odvzetih vzorcih zaradi nihanja v koncentracijah urina. Omenjeno variabilnost lahko zmanjšamo s korekcijo vrednosti glede na specifično težo urina (ST 1,014) ali korekcijo na kreatinin v urinu (1 g kreatinina). Odločitev o izvajanju omenjenega tipa standardizacije je odvisna od primera do primera. Npr. medtem ko bo korekcija rezultatov analiz na kreatinin v urinu zmanjšala variabilnost ocene izpostavljenosti živemu srebru, je le-ta očitno brez učinka pri oceni izpostavljenosti kadmiju. (Vrednosti urina se lahko nanašajo na en odvzeti vzorec urina in je potrebno rezultat korigirati bodisi na specifično težo urina ali na kreatinin. Zelo koncentrirani (ST > 1.030 ali Kr > 3g/L) ali zelo razredčeni vzorci urina (ST > 1.010 ali Kr < 0.3 – 0.5 g/L) običajno niso ustrezni za monitoring, zato je potrebno odvzeti novi vzorec). Pri delavcih z napredovalo boleznijo ledvic je lahko urin neustrezen material za monitoring.

IZDIHANI ZRAK

c) Izdihani zrak: Za meritve kemikalij v izdihanem zraku je potrebno beležiti, ali gre za vzorec zraka na sredini izdiha ali v vzorec zraka na koncu izdiha. Na splošno so v času izpostavljenosti koncentracije v vzorcu zraka na koncu izdiha nižje v primerjavi z vzorci zraka na sredini izdiha. V času po izpostavljenosti so koncentracije v vzorcu zraka na sredini izdiha nižje kot v vzorcu na koncu izdiha. Pri delavcih z emfizemom naj ne bi jemali vzorcev izdihanega zraka za monitoring. Vzorčenje naj bi bilo izvedeno v prostoru, v katerem naj ne bi bilo merjene kemikalije. Postopek običajno vključuje dihanje v t. i. »Saran« vrečko, ki se potem izčrpa skozi cev, ki vsebuje oglje.

IZBIRA LABORATORIJA

Zdravnik, odgovoren za izvajanje biološkega monitoringa, je odgovoren tudi za izbiro laboratorija za analizo vzorcev. Izbira naj bi temeljila na analitični natančnosti, ustreznosti, času, ki je potreben za pridobitev rezultatov, in stroških. Analitična natančnost je najbolj pomemben dejavnik, ampak jo je pogosto težko, če ne nemogoče oceniti. Edino pravo oceno natančnosti bo omogočil obstoj neodvisnega programa zagotavljanja kakovosti laboratorijev v samem laboratoriju ter med laboratoriji. To se doseže s predložitvijo slepih vzorcev laboratorijem (medlaboratorijska primerjava testov) in s primerjanjem rezultatov z rezultati referenčnega laboratorija, katerega spremlja pridobivanje certifikata, ki zagotavlja izpolnjevanje minimalnih standardov.

Za številne spojine je kritičnega pomena uporaba specifične opreme za vzorčenje. Številni laboratoriji nudijo omenjeno opremo ter tudi prinašanje in odnašanje vzorcev kot svojo storitev. Laboratoriji bi morali zagotoviti informacije o metodah vzorčenja, posodah in virih kontaminacije. Nekateri laboratoriji so zbrali biološke vzorce v populaciji neizpostavljenih in ustvarili obseg »normalnih« vrednosti. Potrebna je posebna pozornost pri opredelitvi »normalnih« vrednosti, ki se lahko razlikuje med delavci in ostalo populacijo. Stopnja pomoči in natančnosti zagotovljenih informacij bi morala nakazati raven izkušenj

KRI

URIN

in strokovnosti laboratorijev, ki analizirajo določeno spojino.

Raven kliničnih učinkov običajno povezujejo s simptomi, znaki ali abnormalnimi rezultati laboratorijskih testov. To je raven, ki jo pri diagnostiki najpogosteje uporabljamo, npr. pri ocenjevanju delavca z abnormalno klinično sliko, čigar stopnja izpostavljenosti je negotova. Npr. diferencialna diagnoza pri delavcu, izpostavljenem pentaklorofenolu, vključuje zastrupitev s salicilati, hipertireoidizem in zastrupitev s pentaklorofenolom. Zadnji bi moral biti potrjen z vrednostjo pentaklorofenola v krvi, ki je blizu ali nad »ravnijo kliničnih učinkov«.

Da bi bil smiseln, mora biološki monitoring zadovoljiti štiri zahteve:



BIOMARKERJI IZPOSTAVLJENOSTI

Biomarkerje izpostavljenosti določamo s pomočjo kvantitativnih in kvalitativnih analiz kemičnih snovi, njihovih metabolitov ali produktov interakcije v tkivih, telesnih tekočinah in izločkih. Merjenja se lahko izvajajo v krvi, urinu, blatu, izdihanemu zraku, sputumu, slini, pulmonalnem lavatu (izpirku), laseh, nohtih, znoju, zobeh, mleku, amnijski tekočini, spermi, bioptičnemu materialu idr.

Biomarkerji izpostavljenosti se lahko uporabljajo za kemične škodljivosti z znano toksikokinetiko in toksikodinamiko. Uporabljajo se s ciljem izključevanja škodljive izpostavljenosti, določanja ravni izpostavljenosti ter spremljanja učinkov prekomerne izpostavljenosti. Med biomarkerje izpostavljenosti uvrščamo:

kemične snovi v biološkem materialu (kovine, organska topila idr.);
intermediarne in končne produkte biotransformacije (hipurna kislina, aminofenol, nitrofenol idr.);
biološke kazalnike odgovora (methemoglobin, sulfhemoglobin, acetilholinesteraza idr.).

Z omenjenimi biomarkerji ni možna natančna ocena notranje obremenjenosti s strupom za kemične snovi, ki se s posebno afiniteto deponirajo v določenih tkivih. Za snovi, za katere ni ustreznih analitičnih postopkov in nimajo BAT vrednosti (ni mejnih vrednosti, četudi so lahko škodljive za zdravje – zavezujoč je za tiste nevarne kemične snovi, za katere je uvedena zavezujoča BAT vrednost iz priloge Pravilnika).

BIOMARKERJI

Biološki monitoring predstavljajo biomarkerji izpostavljenosti, biomarkerji učinka in biomarkerji občutljivosti.

BIOMARKERJI UČINKA

Biomarkerji učinka odkrivajo biokemične, fiziološke, vedenjske in druge spremembe organov in sistemov v predklinični fazi ter ocenjujejo tveganje zaradi karcinogenov. Uporabljajo se za opredelitev škodljivih učinkov ali kot del ocene odnosa doza–odgovor. Številni biomarkerji učinka se uporabljajo pri klinični diagnostiki, za preventivo pa so pomembni biomarkerji, ki registrirajo še vedno reverzibilne spremembe.

Najpomembnejši biomarkerji učinka so:

Biomarkerji toksične okvare hematopoetskih organov ali periferne krvi

markerji hipoplastičnega in aplastičnega delovanja (citopenija, hipoplazija in aplazija kostnega mozga);
markerji mielotoksičnosti (ferokinetika);
markerji motnje sinteze hema (intermediatorji sinteze hema, encimi, ki regulirajo sintezo hema);
markerji spremembe hemoglobina (methemoglobin, sulfhemoglobin);
morfološke in strukturne spremembe v celicah krvi.

Biomarkerji toksične okvare jeter

za odkrivanje motenj sintetske funkcije jeter (frakcija proteinov, holesterol in frakcije, pseudoholinesteraza, žolčne kisline);
za odkrivanjeolestaze (frakcije bilirubina, žolčne soli, holesterol, aktivnost encimov);
za odkrivanje nekroze (aktivnost encimov in izoenzimov, lipidna peroksidacija);
za odkrivanje indukcije encimov in njihove sinteze de novo.

Biomarkerji toksične okvare ledvic

funkcionalni markerji (kreatinin, beta-2-mikroglobulin v serumu, proteini v urinu);
markerji citotoksičnosti (tubularni antigeni);
biokemijski markerji (fibronektin, kalikrein, glukozaminoglikani);
encimi v urinu (N-acetil-glukozaminidaza, beta-galaktozidaza).

Biomarkerji imunotoksičnosti

za identifikacijo povzročiteljev senzibilizacije (kutani testi, inhalacijski testi, in-vitro testi, koncentracija specifičnih protiteles);
za odkrivanje imunološke supresije (T limfociti, B limfociti, makrofagi, odnos T-helper/T-supresor, killer celice, imunoglobulini).

BIOMARKERJI OBČUTLJIVOSTI

S pomočjo biomarkerjev občutljivosti se opredeljujejo prirojene in pridobljene individualne razlike v reakciji organizma na škodljive učinke ksenobiotikov. Individualne značilnosti so starost v letih, spol, zdravstveno stanje, predhodna izpostavljenost, istovrstna izpostavljenost drugim agensom, prirojene ali pridobljene variacije v presnovi idr. Med markerje občutljivosti uvrščamo:

- povečano ali zmanjšano encimsko aktivnost glutation-S-transferaze;
- povečano ali zmanjšano encimsko aktivnost N-acetiltransferaze;
- povečano ali zmanjšano encimsko aktivnost citokroma P450;
- povečano ali zmanjšano encimsko aktivnost izoenzima CYP1A1 in CYP2D6;
- merjenje klirensa zdravil;
- antigenspecifična protitelesa idr. 60

Biomarkerji toksične okvare dihal

- markerji pljučnih funkcij (spirometrija, pletizmografija, plinska analiza idr.);
- markerji hiperreaktivnosti (metaholinski test);
- markerji BAL (število in vrsta celic, koncentracija proteinov, aktivnost encimov, koncentracija citokinov, TNF idr.);
- markerji nazalnega lavata (izpirka).

Biomarkerji nevrotoksičnih okvar

- markerji predkliničnih okvar perifernih živcev (EMG);
- markerji disfunkcije ČŽS (EEG);
- markerji okvar možganskih struktur (CT, MR);
- ocena kognitivnih funkcij;
- določanje aktivnosti acetilholinesteraze in nevrotoksične esterase v krvi.

Biomarkerji toksičnih učinkov na reprodukcijo in plod

- število in lastnosti spermatozoidov;
- določanje hormonskega statusa;
- zgodnja smrt fétusa;
- spontani splav;
- zmanjšana teža ob rojstvu,
- malformacija organov.

Biomarkerji karcinogenih učinkov

Biomarkerji genotoksičnih karcinogenov (interagirajo z DNA)

- spremembe DNA (alkilirani purini, aflatoksin, guanin, cisplatin, timinglikol idr.);
- kromosomske aberacije – nestabilne (acentrični fragmenti, ring kromosomi, druge asimetrične aberacije), stabilne (dicentriki, uravnovešene translokacije in inverzije);
- sestrske kromatide – pomemben kazalnik genotoksičnih potencialov različnih agensov;
- mikronukleusi – kazalnik predhodno obstoječih kromosomskih aberacij.

Biomarkerji negenotoksičnih karcinogenov (ne-interagirajo z DNA)

- replikacija celic (replikacija DNA v S fazi);
- celična proliferacija (inkorporacija DNA prekurzorjev v celularno DNA v S fazi).

LITERATURA

1. Bilban M. Medicina dela, ZVD, Ljubljana 1999
2. Bilban M. Medicina dela za zdravnike družinske medicine, SZD – ZMDPŠ Ljubljana 2002
3. Bilban M. Medicina dela za študente tehniške varnosti, ZVD, Ljubljana 2005
4. Šarić M, Žuškin E. Medicina rada i okoliša, Medicinska naklada, Zagreb 2002
5. Vidaković A. Medicina rada, KCS – Institut za medicinu rada i radiološku zaštitu, Udruženje za medicinu rada Jugoslavije, Beograd 1996 in 1997
6. Hernberg S. Introduction to Occupational Epidemiology. USA. Lewis Publishers, 1992
7. Rothman KJ. Modern Epidemiology. Boston Toronto. Little Brown and Company, 1986
8. McCurney RJ. A Practical Approach to Occupational and Environmental Medicine, Lippincott Williams & Wilkins, USA, 2003
9. Joseph LaDou. Occupational @ Environmental Medicine. Prentice-Hall Int., Inc, USA 1997
10. Koh D, Kee Seng C, Jeyaratnam J Occupational medicine. Practice World Scientific, USA 2001
11. Arandelović M, Jovanović J. Medicina rada, Medicinski fakultet Univerzitet u Nišu, 2009
12. Smedley J, Dick F, Sadhra S. Oxford handbook of Occupational Health, Oxford University press, 2012
13. Pravilnik o varovanju delavcev pred tveganji zaradi izpostavljenosti kemičnim snovem pri delu, Uradni list RS, št. 100/01 in 39/05
14. Pravilnik o varovanju delavcev pred tveganji zaradi izpostavljenosti rakotvornim ali mutagenim snovem, Uradni list RS, št. 101/05
15. Pravilnik o razvrščanju, pakiranju in označevanju nevarnih snovi, Uradni list RS, št. 35/05
16. Pravilnik o razvrščanju, pakiranju in označevanju nevarnih pripravkov, Uradni list RS, št. 67/05
17. Pravilnik o omejitvi dajanja v promet ali uporabe določenih nevarnih snovi in pripravkov, Uradni list RS, št. 73/99, 24/01, 71/02, 46/03, 74/04, 3/05
18. Praktične smernice za mejne vrednosti za nevarne kemikalije. MDDSZ RS, Ljubljana 2006
19. Pravilnik o preventivnih zdravstvenih pregledih delavcev Ur. list RS 87/2002

Priloga 1

Kemične snovi v zraku in njihovi metaboliti v urinu, katerih analize se opravljajo v toksikološkem laboratoriju ZVD

Marija Stritar, univ. dipl. ing kemije
ZVD Zavod za varstvo pri delu

Tabela 1

Vrsta kemične snovi v zraku na delovnem mestu	Odgovarjajoči metabolit v urinu
trikloroetilen	trikloroacetna kislina
fluor	fluoridi
fenol	fenol
toluen	hipurna kislina o-krezol
ksilen	metilhipurna kislina
etilbenzen	mandljeva kislina
stiren	mandljeva kislina fenilglioksilna kislina

ODVZEM VZORCEV IN NJIHOVO SHRANJEVANJE

Pravilen odvzem vzorca, v našem primeru urina, je odvisen od več dejavnikov.

- 1. Biološki polovični čas izločanja** je čas, ko se iz organizma izloči polovica snovi oz. metabolita in je za različne snovi različen. Snovi, ki imajo $t/2 < 5$ ur, se ne akumulirajo v telesu, ampak so v njem prisotne med izpostavljenostjo in še nekaj časa po njej. Zato bi bilo smiselno odvzeti vzorec pred izpostavljenostjo, med njo in po njej. V praksi se takšni vzorci jemljejo takoj po končanem delu. Snovi, katerih polovica se izloči iz telesa v več kot 5 urah, se preko delovnega tedna pri stalni izpostavljenosti akumulirajo v telesu. Zato je smiselno vzeti vzorec na začetku delovnega tedna (po najmanj dveh dneh prekinitev dela) pred izpostavljenostjo in ob koncu delovnega tedna po izpostavljenosti. Za snovi, ki se akumulirajo v telesu dlje časa, npr. težke kovine, čas odvzema vzorca po nekaj tednih ekspozicije ni tako zelo pomemben.
- 2. Nekateri metaboliti so normalno prisotni v urinu** kot posledica načina življenja (hrana, zdravila, kajenje itd.), zato je težko oceniti stopnjo izpostavljenosti. V takšnih primerih bi bilo smiselno vzorce vzeti pred izpostavljenostjo in po njej, kar pa seveda podvoji ceno analize. Ker so v BMV te koncentracije upoštevane, v predpisih ni izrecnih zahtev po takšnem načinu odvzema, zato je odločitev prepuščena zdravniku.
- 3. Uporabni vzorci urina** za analizo metabolitov so vzorci

z vsebnostjo kretinina od 4,4 do 26,5 mmol/l oz. 0,5 do 3g/l, kar je koncentracija pri normalnem izločanju urina. To pomeni, da mora biti količina zaužite tekočine normalna, alkohol je prepovedan!

- 4. Količina vzorca, ki je primerna**, je odvisna od vrste analitske metode, običajno od 20 do največ 50 ml.

Vzorci naj bodo odvzeti v čiste (ni potrebno v sterilne) polietilenske kozarčke. Količina zaužite tekočine na dan odvzema naj bo normalna (ne več kot običajno), uživanje alkohola je prepovedano, ker njegova prisotnost vpliva na nekatere analize.

Tabela 2: Čas odvzema in količina vzorca

Metabolit v urinu	Čas odvzema in najmanjša potrebna količina vzorca
trikloroacetna kislina	po delu, ob koncu delovnega tedna, vzorce do transporta hraniti v hladilniku, dostaviti v 24 urah, sicer zamrzniti količina: 100 ml
fluoridi	pred delom in po delu v plastične stekleničke z 0,2 g Na2EDTA, hraniti v hladilniku, dostaviti v 24 urah, sicer zamrzniti količina: 100 ml
fenol	priporočljiv odvzem pred delom in po delu, ni pa obvezen; hraniti v hladilniku, dostaviti v 24 urah, sicer zamrzniti količina: 50 ml
hipurna kislina, o-krezol	priporočljiv odvzem pred delom in po delu, ni pa obvezen; hraniti v hladilniku, dostaviti v 24 urah, sicer zamrzniti količina: 20 ml
metilhipurna kislina	po delu, hraniti v hladilniku, dostaviti v 24 urah, sicer zamrzniti količina: 20 ml
mandljeva kislina, fenilglioksilna kislina	po delu ob koncu delovnega tedna, hraniti v hladilniku, dostaviti v 15 urah, sicer zamrzniti. količina: 20 ml

SHRANJEVANJE VZORCEV

Takoj po odvzemu je treba vzorce ohladiti na +5 °C in jih transportirati v hladnem. Večino analiz je potrebno izvesti v 24 urah po odvzemu, ker pa to v večini primerov ni mogoče, jih zamrzujemo.

Tabela 3:
Metode
analize
vzorcev

Metabolit v urinu	Čas odvzema in najmanjša potrebna količina vzorca
triklorocetna kislina	spektrofotometrična metoda
fluoridi	metoda z ionoselektivno elektrodo
fenol	HPLC
hipurna kislina, o-krezol	HPLC
metilhipurna kislina	HPLC
mandljeva kislina, fenilglioksilna kislina	HPLC

VREDNOTENJE ANALIZNIH REZULTATOV

Rezultate podajamo v skladu z zahtevami pravilnika v množini metabolita na množino kreatinina v urinu (mol/mol KR) oz. masi metabolita na maso KR v urinu (g/g KR). Rezultati se pri koncentraciji KR < 0,5g/l (4,4 mmol/l) oz. >3,0g/l (26,5 mmol/l) ne upoštevajo.

Rezultate podajamo v obliki izvida za posameznega delavca ali pa v obliki tabele za skupino več delavcev iz istega podjetja oz. zdravstvenega doma.

Spodaj: Tabela 4: Izvid

Priimek in ime: Datum rojstva:			
Vrsta snovi oz. metabolita	Rezultat analize	Enota	Zavezujoča biološka mejna vrednost (BAT)
U – triklorocetna kislina (trikloretilen)		mmol/mol KR*	51,92
U – hipurna kislina (toluen)		mol/mol KR*	1,58
U – hipurna kislina (o-krezol)		mol/mol KR*	1,05
U – metilhipurna kislina (ksilen)		mol/mol KR*	0,88
U – mandljeva kislina (stiren)		mol/mol KR*	0,74
U – fenilglioksilna kislina (stiren)		mol/mol KR*	0,18
U – mandljeva kislina (etilbenzen)		mol/mol KR*	1,12
U – fenol (fenol)		mol/mol KR*	0,30
U – fluoridi pred delom		mmol/mol KR*	23,82
U – fluoridi po delu		mmol/mol KR*	41,68
U – kreatinin		mmol/mol KR*	4,4 – 26,5

* Opomba: Rezultati se upoštevajo le v območju koncentracije kreatinina od 4,4 mmola/l do 26,5 mmola/l.

Priloga 2

Primer vprašalnika (svinec), ki ga uporabljamo ob izvedbi biološkega monitoringa

Prim. prof. dr. Marjan Bilban, ZVD Zavod za varstvo pri delu

Spoštovani,
v okviru preventivnega zdravstvenega pregleda Vas vljudno prosimo, da izpolnite vprašalnik, ki nam bo služil za korelacijo podatkov opravljenega biološkega monitoringa. O vseh rezultatih, ki so strogo zaupni, boste pisno obveščeni. Hvala za vaše sodelovanje.

Datum _____

Ime in priimek _____ roj _____

I. Splošni podatki (dopišite)

1. Skupna delovna doba _____
2. Delovna doba v steklarni _____
3. Koliko let delate v okolju, kjer se pojavlja tudi svinčeni prah _____
4. Ali so vam pri preventivnih zdravstvenih pregledih že kdaj ugotovili povišane vrednosti svineca _____
Kdaj in koliko (če ves
e) _____
5. Ali doma uporabljate glinene posode za shranjevanje ali pitje vina, mleka?
6. Koliko kilometrov ste oddaljeni od Steklarne? _____
Ali uporabljate zelenjavo iz vrta? _____

II. Podatki o zdravstvenem stanju (dopišite)

- Ali kadite, koliko let _____ in koliko na dan _____
- Ali pijete alkoholne pijače _____ in koliko na dan _____
- Ali ste se v zadnjem letu zdravili zaradi (obkrožite):
želodčnih težav _____ črevesnih težav _____ slabokrvnosti _____
ledvičnih bolezni _____ povišanega krvnega tlaka _____
mravljincev v rokah ali nogah _____
drugo _____
- Ali planirate nosečnost _____ ali imate otroke _____ ali ste imeli spontani splav _____
- Ali uporabljate osebno varovalno opremo (zaščitno masko)? da ne občasno
- Ali uporabljate zaščitno obleko (ki ostaja v službi)? da ne občasno

III. Podatki o spremembi zdravstvenega stanja v zadnjih treh mesecih (obkrožite)

- glavobol vrtoglavica utrujenost motnje vida
- pozabljivost razdražljivost nemir težko se zberem
- slab spanec pretirana zaspanost depresija občutek strahu čezmerno znojenje
- slabost izguba apetita zadah iz ust bolečine v trebuhu zaprtost krči v trebuhu driska hujšanje
- bolečine v mišicah mišična slabost spremenjen občutek za dotik okornost slabost prijema v rokah
- tresenje prstov rok
- zmanjšan libido (moški) motnje menstrualnega ciklusa (ženske)
- drugo _____