

## بررسی رابطه پایش محیطی تولوئن و شاخص بیولوژیکی اسید هیپوریک ادرار در افراد شاغل در صنعت کک سازی

فریبا منصوری<sup>۱\*</sup>، دکتر سید قوام میرستاری<sup>۲</sup>، مسعود ریسمانچیان<sup>۳</sup>، دکتر عبدالرحمن بهرامی<sup>۴</sup>، دکتر نصرالله بشردوست<sup>۵</sup>، دکتر اردشیر کلانتری<sup>۶</sup>، دکتر محمد مهدی امین<sup>۷</sup>

### چکیده

**مقدمه:** تولوئن از جمله حلال های آروماتیک و یکی از محصولات فرعی صنعت کک سازی می باشد. در این صنعت به علت نشت گاز کک از درزها و دریچه ها کارگران زیادی در مواجهه با تولوئن قرار دارند. مواجهه با تولوئن موجب اختلال در سیستم اعصاب مرکزی و دیگر عوارض می شود. هدف از این پژوهش تعیین میزان مواجهه افراد با تولوئن بود که به دلایل مواجهات غیر شغلی و دیگر عوامل علاوه بر اندازه گیری غلظت تولوئن در هوا، مقدار شاخص بیولوژیکی تماس با تولوئن نیز تعیین گردید.

**روش بررسی:** این مطالعه از نوع توصیفی - تحلیلی و به روش مقطعی می باشد تعداد نمونه از ۳۶ نفر کارگر کک سازی است. برای تعیین غلظت تولوئن در هوای تنفسی، نمونه برداری فردی توسط لوله های جاذب زغال فعال و پمپ نمونه بردار فردی و آنالیز نمونه ها توسط دستگاه گاز کروماتوگرافی انجام گرفت. برای اندازه گیری اسید هیپوریک ادرار، نمونه های ادرار پایان شیفت کاری در ظروف نمونه گیر جمع آوری شد و آنالیز نمونه های ادرار توسط دستگاه کروماتوگرافی مایع با عملکرد عالی صورت گرفت. نمونه های ادرار پایان شیفت ۱۶ نفر از پرسنل اداری به عنوان گروه کنترل نیز جمع آوری و آنالیز شد. کراتینین ادرار نیز جهت تصحیح مقادیر اسید هیپوریک توسط دستگاه اتوآنالیزر تعیین مقدار شد.

**نتایج:** میانگین غلظت تولوئن در هوای تنفسی و اسید هیپوریک در نمونه های ادرار افراد در گروه های مواجهه و کنترل به ترتیب برابر با ppm ۱۴/۳۴ و ۰/۳۳ و ۰/۲۸ گرم بر گرم کراتینین ادرار به دست آمد. تولوئن هوای تنفسی با اسید هیپوریک ادرار رابطه  $r = 0/8$  را نشان داد.

**نتیجه گیری:** میانگین وزنی، زمانی غلظت تولوئن هوای تنفسی از حد مجاز، همچنین میانگین اسید هیپوریک ادرار از حد بیولوژیکی تماس به طور معنی دار کمتر بود. میانگین مقادیر اسید هیپوریک ادرار افراد در مواجهه، علی الرغم رابطه خوب با تولوئن اختلاف معنی داری را نسبت به گروه کنترل نشان نداد. نتایج حاکی از این است که در مواجهه با مقادیر کم تولوئن، اسید هیپوریک به علت تداخل با مقادیر زمینه ای نمی تواند شاخص حساسی برای پایش بیولوژیکی باشد.

### واژه های کلیدی: تولوئن، اسید هیپوریک ادرار، پایش بیولوژیکی

### مقدمه

#### صنایع ذوب آهن در فرایند احیای سنگ معدن آهن از

- \* نویسنده مسئول: کارشناس ارشد بهداشت حرفه ای، مرکز بهداشت استان یزد، تلفن: ۰۳۵۱-۷۲۴۴۴۷۵، Email: yazdrose2000@yahoo.com
  - استاد یار گروه بهداشت حرفه ای
  - مربی گروه بهداشت حرفه ای
  - دانشیار گروه بهداشت حرفه ای
  - استاد گروه آمار و اپیدمیولوژی
  - استاد یار گروه بهداشت محیط
  - ۲۳،۵۶،۷ - دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی اصفهان
  - دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی همدان
- تاریخ دریافت: ۱۳۸۵/۹/۴ تاریخ پذیرش: ۱۳۸۵/۱۲/۱۰

زغال کک استفاده می نمایند. از سوختن کک علاوه بر گرما، گاز مونوکسید کربن نیز تولید می شود که اکسید آهن را احیا می کند و در نتیجه فلز ناخالص تولید می گردد. در فرایند کک سازی، زغال سنگ در دمای ۱۳۰۰ - ۱۲۰۰ درجه سانتی گراد و به مدت ۱۸ - ۱۶ ساعت در سلول های سر بسته و دور از هوا گرما می گیرد و گاز کک بخارات قطران زغال سنگ که شامل بنزن، تولوئن، گزیرین، نفتالین، آمونیاک، گاز سوختی و غیره

است آزاد می شود و توده های متخلخل ککک بر جای می ماند . در حین فرآیند ککک سازی مقداری از این گازها و بخارات از طریق درزها ، دریچه ها و دودکش های هر سلول وارد هوای محیط کار می گردد که کارگران زیادی را در مواجهه با این گازها و بخارات قرار می دهد. متأسفانه در حال حاضر در کشور ما، از میزان مواجهه این افراد با گازهای ککک سازی از جمله تولوئن، بنزن، گزیلن و نظایر آن اطلاعاتی در دسترس نیست .

تولوئن از جمله حلال های آروماتیک و یکی از محصولات فرعی صنعت ککک سازی می باشد. بیشترین مسمومیت ناشی از تولوئن از راه استنشاق اتفاق می افتد<sup>(۱۲)</sup>. پس از عبور از حبابچه های ریوی به سیستم گردش خون وارد می شود و از آنجا به نسوج مختلف بدن می رود. تولوئن موجب اختلال در عملکرد سیستم اعصاب مرکزی به ویژه اختلال اعصاب پاراسمپاتیک، تحریک غشای موکوسی، نوروپاتی، اختلال عملکرد عصبی- رفتاری ، اختلال توپول کلیوی ، آثار تراوتوژنیک ، آثار کروموزومی و دیگر عوارض می شود . لذا بررسی مواجهه با تولوئن جهت سلامت شاغلین بسیار حایز اهمیت می باشد<sup>(۳،۴،۵،۶،۷)</sup>. جهت برآورد میزان مواجهه شغلی با تولوئن به دلیل جذب پوستی، میزان کار، استفاده از وسایل حفاظت فردی و حساسیت فردی علاوه بر پایش محیطی باید به پایش بیولوژیکی نیز توجه داشت. به طوری که سازمان بهداشت صنعتی آمریکا اهمیت اندازه گیری شاخص های بیولوژیکی را به مراتب مهم تر از تعیین حدود آلاینده ها در هوا دانسته و توصیه می کند<sup>(۸)</sup>. از طرفی دانستن رابطه یا هم خوانی غلظت تولوئن هوای تنفسی و شاخص های بیولوژیکی آن از اهمیت زیادی برخوردار است. کنفرانس دولتی متخصصین بهداشت صنعتی آمریکا (ACGIH) در زمینه پایش بیولوژیکی تولوئن، اسید هیپوریک را به عنوان یکی از شاخص های بیولوژیکی تماس با آن توصیه نموده است<sup>(۸)</sup>.

مطالعاتی که توسط کریسپین در سال ۱۹۹۸ و Duydu در سال ۱۹۹۹ انجام شد نشان داد که اسیدهیپوریک ادرار تحت تأثیر فاکتورهای تغذیه ای و زمینه ای مثل مصرف بعضی از داروها، استعمال سیگار، مصرف الکل قرار می گیرد<sup>(۹،۱۰)</sup>. جی تراکون در سال ۱۹۹۹ با مطالعه روی کارگران تولید رنگ و جوهر رابطه

$I = 0.67$  را بین مقدار تولوئن هوا و اسیدهیپوریک ادرار به دست آورد که این رابطه در غلظتهای کم تولوئن ضعیف تر بود. نتایج این مطالعه نشان داد که در تماس با غلظتهای کم تولوئن اسیدهیپوریک نمی تواند شاخص حساسی باشد<sup>(۱۱)</sup>. هدف از این پژوهش اندازه گیری تولوئن در هوای تنفسی و اسیدهیپوریک ادرار کارگران ککک سازی و همچنین تعیین رابطه این شاخص با میزان تولوئن موجود در هوا بود .

### روش بررسی

این مطالعه از نوع توصیفی - تحلیلی و به روش مقطعی بود . ۳۶ نفر از کارگران ککک سازی که در واحدهای باطری ها ، بازیابی و پالایش بنزول مشغول به کار بودند و ۱۶ نفر از پرسنل اداری به عنوان گروه کنترل در این مطالعه شرکت داشتند. گروه کنترل از اهداف این مطالعه نبود و برای اینکه مشخص شود مقادیر اسید هیپوریک از مواجهه با تولوئن بوده یا منشا غیر شغلی داشته گروه کنترل در نظر گرفته شد . لذا تعداد نمونه های گروه در مواجهه و کنترل یکسان و مطالعه از نوع موردی کنترل نمی باشد. تعداد نمونه های در مواجهه و کنترل با ضریب اطمینان ۹۵٪ و ضریب توان آزمون ۸۰٪ مشخص شد. نمونه های مورد مطالعه به روش تسهیم به قسمت از واحدهای کاری در ککک سازی و در واحدها به طور تصادفی انتخاب شدند. گروه کنترل نیز به طور تصادفی از قسمتهای اداری انتخاب گردیدند. نمونه برداری از هوای تنفسی و نمونه گیری ادرار افراد در مواجهه که در روز دوم هفته کاری بودند انجام گرفت. افراد مورد مطالعه پرسش نامه ای را شامل مشخصات فردی، سابقه کار، مواجهات غیرشغلی، مصرف دارو، مواد مصرفی در ۲۴ ساعت گذشته، استعمال سیگار، مصرف الکل، استفاده از ماسک تنفسی و... تکمیل نمودند. نمونه هایی که از طریق پرسش نامه مشخص شد که ممکن است عوامل مخدوش کننده در دفع اسید هیپوریک دخالت داشته باشد، از مطالعه حذف گردیدند. برخی از افراد به دلیل مصرف مواد مخدر، مشروبات الکلی و داروهای خاص و ترس از تشخیص چنین مواردی از دادن نمونه خودداری می نمودند که با آموزش و آشنا نمودن آنها با اهداف پژوهش و همچنین خودداری از ثبت اطلاعات شناسایی آنها این مشکل رفع شد.

های ادرار نیز به روش Jaffe و با دستگاه اتو آنالیزر مدل Hitachi ۹۰۲ تعیین شد.

آنالیز آماری اطلاعات با استفاده از نرم افزار SPSS 10 و آزمون های مقایسه میانگین با مقادیر ثابت، مقایسه میانگین در دو گروه مستقل، آنالیز واریانس یک طرفه و رگرسیون خطی صورت گرفت.

### نتایج

میانگین سن افراد در مواجهه  $30/61 \pm 6/29$  سال و میانگین سابقه کار  $7/48 \pm 6/75$  سال بود. میانگین سن و سابقه کار گروه کنترل به ترتیب برابر با  $30/37 \pm 5/47$  سال و  $7/43 \pm 5/27$  سال بود. گروه در مواجهه و کنترل از نظر سن و سابقه کار اختلاف معنی داری نداشتند. نتایج جمعیت شناختی افراد مورد مطالعه از نظر سن و سابقه کار در جدول (۱) آورده شده است. میانگین غلظت تولوئن هوای تنفسی  $14/34 \pm 14/02$  ppm و میانگین مقادیر اسیدهیپوریک نمونه های ادرار پایان شیفت افراد در مواجهه و گروه کنترل به ترتیب برابر با  $0/33 \pm 0/15$  و  $0/28 \pm 0/14$  گرم بر گرم کراتینین ادرار به دست آمد. نتایج اندازه گیری تولوئن هوای تنفسی (ppm) و اسیدهیپوریک (g/g creatinine) نمونه های ادرار در جدول (۲) قابل مشاهده می باشد.

برای تعیین غلظت تولوئن هوای در هوای تنفسی، نمونه برداری فردی توسط لوله های جاذب زغال فعال و پمپ نمونه برداری فردی انجام گرفت. نمونه های ادرار در پایان شیفت کاری در همان روز جمع آوری شدند. جهت تجزیه نمونه های هوا از روش  $NIOSH 1509^{(12)}$  و دستگاه گازکروماتوگرافی مجهز به آشکارساز FID و ستون موئین استفاده گردید. پس از تجزیه نمونه ها، میانگین وزنی-زمانی غلظت تولوئن در شیفت کاری به دست آمد. برای ارزشیابی میزان تراکم تولوئن از TLV\_TWA پیشنهادی از سوی ACGIH استفاده شد.

جهت اندازه گیری متابولیت اسیدهیپوریک ادرار، نمونه های ادرار پایان شیفت افراد در مواجهه با تولوئن در ظروف ۲۵۰ میلی لیتری پلی اتیلن جمع آوری و تا قبل از آنالیز در فریزر در دمای ۲۵- درجه سانتی گراد نگهداری شدند. تعیین مقدار اسید هیپوریک ادرار به روش  $NIOSH 8301^{(12)}$  و با استفاده از کروماتوگرافی مایع با عملکرد عالی (HPCL) مجهز به آشکار UV با طول موج ۲۵۴ و ستون  $C_{18}$  صورت گرفت. بعد از تجزیه نمونه های ادرار و تعیین مقدار متابولیت ادراری جهت ارزشیابی از حدود شاخص های بیولوژیکی تماس (BEI) استفاده شد<sup>(۸)</sup>. برای تصحیح مقادیر اسیدهیپوریک ادرار، مقدار کراتینین نمونه

جدول (۱): نتایج جمعیت شناختی افراد مورد مطالعه

متغیر	شاخصهای آماری				
	حداقل	حداکثر	میانگین	انحراف معیار	دامنه
سن (سال)	۲۳	۴۲	۳۰/۶۱	۶/۳۹	۱۹
سابقه کار (سال)	۱ ماه	۲۰	۷/۴۸	۶/۷۵	۱۹/۹۲
سابقه کار (سال)	۱	۱۷	۷/۴۳	۵/۲۷	۱۶

جدول (۲): نتایج اندازه گیری تولوئن و اسید هیپوریک در کارگران کک سازی

متغیر	مشخصه آماری				
	تعداد	حداقل	حداکثر	میانگین	انحراف معیار
تولوئن (ppm)	۳۶	۰/۸۴	۴۶/۷۳	۱۴/۳۴	۱۴/۰۲
اسید هیپوریک	۳۶	۰/۱۳	۰/۷	۰/۳۳	۰/۱۵
هیپوریک (g/g creatinine)	۱۶	۰/۱۰	۰/۵۹	۰/۲۸	۰/۱۴

P-Value = ۰/۳۳ و t = ۰/۹۷



## بحث

هدف از این پژوهش تعیین شاخص حساس بیولوژیکی تماس با تولوئن از طریق اندازه گیری غلظت تولوئن هوای تنفسی و اسیدهیپوریک ادرار و همچنین تعیین رابطه و میزان هم خوانی آنها بود. نتایج این پژوهش نشان داد که مقایسه میانگین غلظت تولوئن هوای تنفسی کارگران کک سازی از حد استاندارد تعیین شده توسط کنفرانس دولتی متخصصین بهداشت صنعتی آمریکا (ACGIH) به طور معنی دار کمتر بود ( $P < 0/05$ )<sup>(۸)</sup>. همچنین میانگین مقدار اسیدهیپوریک ادرار افراد مورد مطالعه به طور معنی دار ( $P < 0/05$ ) کمتر از شاخص بیولوژیکی تماس پیشنهادی از سوی همین سازمان (۱/۶ گرم بر گرم کراتینین ادرار) بود که این نتیجه با توجه به غلظت تولوئن هوای تنفسی چندان دور از انتظار نیست<sup>(۸)</sup>. نتایج آزمون مقایسه مقادیر اسیدهیپوریک در دو گروه در مواجهه و کنترل اختلاف معنی داری را نشان نداد ( $P > 0/05$ ). با توجه به حذف فاکتورهای مداخله کننده در پایش بیولوژیکی، ضریب رگرسیون به دست آمده در این پژوهش ( $r = 0/8$ ) رابطه خوبی را بین تولوئن هوای تنفسی و اسیدهیپوریک ادرار نشان داد. در پایش بیولوژیکی کارگران کک سازی که در تماس با تولوئن قرار داشتند، مشخص شد که در مواجهه با مقادیر بسیار کم تولوئن، اسید هیپوریک به علت تداخل با مقادیر زمینه ای و مداخله کننده نمی تواند شاخص حساسی برای پایش بیولوژیکی تماس با تولوئن باشد، به طوری که مقادیر این شاخص در دو گروه مواجهه و کنترل اختلاف معنی داری را نشان نداد. نتایج این پژوهش همچنین نشان داد که مصرف سیگار و سابقه کار تأثیری بر میزان دفع اسید هیپوریک ندارد. بنابر مطالعات انجام شده مصرف توأم سیگار و الکل می تواند بر مقدار دفع این متابولیت تأثیر گذارد<sup>(۱۳)</sup>. نتایج مطالعه Tardif و همکاران در سال ۱۹۹۸ و Duydu و همکاران در سال ۱۹۹۹ مشخص کرد که در مقادیر پایین تماس با تولوئن هیپوریک اسید ادرار یک شاخص مطمئن برای تعیین میزان تماس نبوده است<sup>(۱۴،۱۵)</sup>. همچنین Edna Maria در سال ۱۹۹۹ و Angerer در سال ۱۹۹۸ نیز مصرف سیگار را بر دفع هیپوریک اسید بی تأثیر دانستند که نتیجه پژوهش حاضر با مطالعات فوق هماهنگی دارد<sup>(۱۶،۱۷)</sup>.

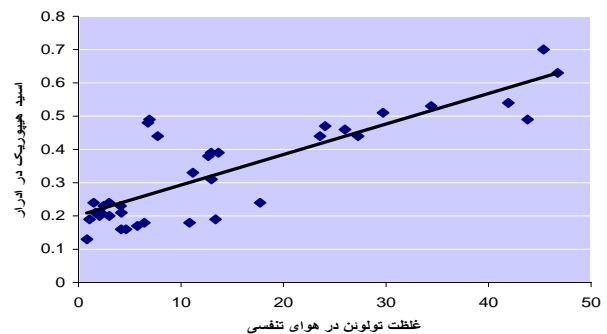
## نتیجه گیری

بنابر نتایج مطالعه حاضر پیشنهاد می گردد برای بررسی میزان مواجهه افرادی که با مقادیر کم تولوئن در تماس هستند از شاخص هایی

برای تعیین رابطه پایش محیطی و بیولوژیکی تولوئن از آزمون رگرسیون خطی استفاده شد. ضریب رگرسیون بین تولوئن و اسیدهیپوریک  $r = 0/8$  به دست آمد. نتایج آزمون رگرسیون در نمودار (۱) قابل مشاهده می باشد.

جهت مقایسه مقادیر تولوئن و اسیدهیپوریک ادرار با حدود استاندارد از آزمون مقایسه میانگین با عدد ثابت استفاده شد که نتایج این آزمون در جدول (۳) آورده شده است. برای بررسی تأثیر سابقه کار از آزمون آنالیز واریانس یک طرفه و جهت بررسی تأثیر سیگار از آزمون مقایسه میانگین دو گروه مستقل استفاده شد که نتایج این آزمون ها در جدول (۴) آورده شده است.

رگرسیون تولوئن هوای تنفسی و اسید هیپوریک ادرار



نمودار (۱): منحنی رگرسیون تولوئن هوای تنفسی و اسید هیپوریک در ادرار

جدول (۳): نتایج آزمون مقایسه متغیرها با مقادیر استاندارد

مشخصه آماری متغیر	مقدار ثابت	t	P - Value
تولوئن هوای تنفسی	$(TWA-TLV) = 50$ ppm	-۱۵/۲۵	۰/۰۰۰۱
اسید هیپوریک ادرار	$(BEI) = 1/6$ g/g creatine	-۴۹/۴	۰/۰۰۰۱

جدول (۴): نتایج بررسی تأثیر سابقه کار و مصرف سیگار بر مقادیر اسید هیپوریک ادرار

مشخصه آماری متغیر	F	t	P - Value
تأثیر سابقه کار	۰/۵۶	--	۰/۶۹
تأثیر مصرف سیگار	--	-۱/۴۸	۰/۱۵

اصفهان قلدردانی می گردد. این پژوهش پایان نامه کارشناسی ارشد در رشته بهداشت حرفه ای می باشد که با حمایت مالی دانشگاه علوم پزشکی اصفهان انجام شده است.

استفاده شود که در تماس های کم قابل تشخیص بوده و تحت تأثیر فاکتورهای مداخله کننده قرار نگیرند.

### سپاسگزاری

بدینوسیله از حمایت مالی دانشکده بهداشت دانشگاه علوم پزشکی اصفهان و همکاری واحد تحقیقات و توسعه شرکت ملی ذوب آهن

### References

- 1- Joun B.Sullivan,jr Gary R. *Krieger,clinical Environmental Health and Toxic Exposure*.2001: 1146-1150.
- 2- Gloria J. Hathaway,nick H. proclar, james P.Hughes, *Chemical Hazards of The workplace*, 1998: 604-606.
- 3- Crispin H. Pierce , Russell L. Dills, Michael S. morgan et al. *Biological Monitoring of controlled toluene Exposure, Int Arch Occup. Environ. Health* 1998: 71: 433-444.
- 4- ROBERT L HARRIS . *Patty,s Industrial Hygiene and toxicology*.5th ed, Vol 3,2186-2188, 2000.
- 5- Siegfried G. Schafer, Roger Q. Mc Clellan. *Toxicology*. frank welsch, 1999, 609-611.
- 6- K. Murata ,S. Araki, K. Yokoyama , T. Tanigawa. *Cardiac autonomic dysfunction in rotogravure printers exposure to toluene in relation to peripheral nerve conduction* . Ind health ,1993: 31(3): 79-90.
- 7- *Medicolegal Aspects of Blood-urine Toluene and Uninay ortho-cresol concentrations*, in Toluene Expoture, Turk J Med Sci , 31 ;2001: 415-419.
- 8- American Conference Governmental Industrial Hygiene, *Threshold Limit Value for chemical substances and physical agents biological exposure index*. ACGIH,Cincinnati, 2002.
- 9- Crispin H. P, Russell L. D, Michael S. M. *Biological Monitoring of controlled toluene Exposure*. Int Arch Occup. Environ. Health ; 1998: 71: 433-444.
- 10- Duydu Y., Suzen S. , Erdem N. , Uysal H., Vural N. *Validation of Hippuric Acid as a Biomarker of Toluene Exposure*. Bull. Environ. Contam. Toxicol. 1999: 63:1-8.
- 11- Truchon G, Tardif R, Brodeur J,o-cresol: A *good Indicator of Exposure to Low level of Toluene*. Applied Occupational Environmental Hygiene, Vol 14(10)677-681,1999.
- 12- *NIOSH Manual of Analytical Methods(NMAM)*. 2003: method 1501,8301.
- 13- Esna M. A. *Possible Effeects of Drinking and Smoking Habits on Hippuric Acid Levels in Urine of Adults with No Occupational Toluene Expusure*. Occup Health 1999: 42: 112-114 .
- 14- Duydu Y, Suzen S, Erdem N, Uysal H, Vural N. *Validation of Hippuric Acid as a Biomarker of Toluene Exposure*. Bull. Environ. Contam. Toxicol. 1999: 63:1-8.
- 15- .Tardif R, Truchon G. *Comparison of Hippuric Acid and O-Cresol in Urine and Unchanged Toluene in Alveolar Air for the Biological Monitoring of Exposure to Toluene in Human Volunreers*. Appl Occup Environ Hyg. 13(2) , 1998.
- 16- Edna Maria A.L, Alessandra Duarte. *Possible Effects of Drinking and Smoking Habits on Hippuric Acid Level in Urine of Adults with No Occupational Toluene Exposure*. Occup Health 1999: 41: 112-114.
- 17- Angerer J, Kramer A, *Occupational chronic exposure solvents XVI . Ambient and monitoring of workers exposed to toluene*. Int Arch Environ Health 1997: 69:91-96.