

Review

# IZLOŽENOST OPĆE POPULACIJE HLAPLJIVIM AROMATSKIM UGLJIKOVODICIMA

Irena BRČIĆ

*Institut za medicinska istraživanja i medicinu rada, Zagreb*

Primljeno u travnju 2004.

Hlapljivi aromatski spojevi benzen, toluen, etilbenzen i izomeri ksilena (BTEX) rasprostranjeni su u biosferi. Glavni su sastojci benzina i u atmosferu uglavnom dolaze iz ispušnih plinova automobila. Dodatni važni izvor izloženosti BTEX-u je pušenje. Opća populacija je više ili manje trajno izložena tim spojevima. U radu je opisana raspodjela BTEX-a u okolišu, metode određivanja BTEX-a u biološkim uzorcima i dosad objavljene koncentracije BTEX-a u krvi i urinu opće populacije. Navedeni su i toksični učinci BTEX-a na zdravlje ljudi, ali povezani samo s profesionalnom izloženosti. Koncentracije BTEX-a u biološkim uzorcima opće populacije odražavaju onečišćenost okoliša tim spojevima.

**KLJUČNE RIJEČI:** benzen, biološki pokazatelji, etilbenzen, izdahnuti zrak, izomeri ksilena, krv, toluen, urin

Aromatski ugljikovodici benzen, toluen, etilbenzen i izomeri ksilena (*o*-, *m*-, *p*-) pripadaju hlapljivim organskim spojevima, skupini kemijski različitih supstancija koje su zbog široke uporabe i svojih fizičko-kemijskih osobina rasprostranjene na radnome mjestu, u okolišu, u kući (1-3). Dok su istraživanja izloženosti i toksičnih učinaka aromatskih ugljikovodika u radnoj populaciji brojna (4-6), posebno benzena, dokazanog karcinogena (7-11), u općoj populaciji još su rijetka. Benzen, toluen, etilbenzen i izomeri ksilena (BTEX) pri sobnoj su temperaturi i atmosferskom tlaku bezbojne tekućine. Karakteristična su mirisa, imaju relativno nisku temperaturu vrelišta i visok tlak para (tablica 1) (12-15). Fizičko-kemijska svojstva BTEX-a objašnjavaju njihovu uporabu kao organskih otapala. Među njima se benzenu, zbog najbolje topljivosti u vodi, najveće hlapljivosti i toksičnosti, uvijek posvećuje najveća pažnja.

Tablica 1 Fizičko-kemijska svojstva BTEX-a (12-15)

Spoj	$\rho^a / \text{g cm}^{-3}$	$t. v.^b / ^\circ\text{C}$	$p^c / \text{kPa}$	$S(\text{H}_2\text{O})^d / \text{mg L}^{-1}$
Benzen	0,878	80,1	13,3	1800
Toluen	0,867	110,6	3,8	535
Etilbenzen	0,866	136,2	1,24	152
<i>o</i> -Ksilen	0,876	144,4	0,66	142
<i>m</i> -Ksilen	0,860	139,1	0,79	146
<i>p</i> -Ksilen	0,857	138,3	0,86	185

*a* – gustoća, *b* – temperatura vrelišta, *c* – tlak para pri sobnoj temperaturi, *d* – topljivost u vodi pri sobnoj temperaturi

## IZVORI I RASPROSTRANJENOST BTEX-a U OKOLIŠU

BTEX se u prirodi pojavljuju kao sastojci nafte i njezinih derivata te sirova nafta može sadržavati i

do 4 g benzena po litri (12). Prema priručniku LIFT (engl. *leaking underground fuel tank*) (16) benzin prosječno sadržava 1,8 % benzena; 12,3 % toluena; 1,6 % etilbenzena i 5,2 % izomera ksilena. Dosljedno tomu, glavni izvor izloženosti BTEX-u u okolišu su ispušni plinovi automobila. Jedan od važnijih izvora izloženosti ovim spojevima je duhanski dim. Procijenjeno je da pušač udahne 20-80  $\mu\text{g}$  benzena, 80-160  $\mu\text{g}$  toluena, 10  $\mu\text{g}$  etilbenzena i 10-30  $\mu\text{g}$  ksilena po jednoj cigareti (17). Pasivni pušači također su izloženi hlapljivim aromatskim ugljikovodicima, i to 50 % više nego neizloženi nepušači (18). Dok je kod nepušača izloženost benzenu iz okoliša uglavnom povezana s ispušnim plinovima automobila, kod pušača 90 % benzena prisutnog u organizmu potječe od duhanskog dima (19). Nešto manje važni izvori BTEX-a u okolišu su proizvodnja boja i otapala te industrijska emisija (20).

BTEX se u atmosferi zadržavaju od nekoliko sati do nekoliko dana, ovisno o klimatskim uvjetima te o koncentraciji hidroksilnih radikala, dušikovih i sumpornih oksida (12-15). Benzen se iz zraka uklanja kišom, što uzrokuje onečišćenje površinskih i podzemnih voda. Zbog niske topljivosti u vodi toluen, etilbenzen i izomeri ksilena zadržavaju se u zraku duže od benzena, a iz atmosfere se uklanjaju oksidacijom. U prisutnosti dovoljne količine kisika u vodi i tlu BTEX se vrlo brzo razgrađuju djelovanjem bakterija. U anaerobnim uvjetima (npr. u podzemnim vodama) bakterijska razgradnja je spora i može trajati mjesecima (12-15).

#### Koncentracije BTEX-a izmjerene u zraku

U preliminarnim istraživanjima provedenim u Institutu za medicinska istraživanja i medicinu rada u gradu Zagrebu izmjerene su u 2003. godini prosječne dnevne koncentracije od 2,5  $\mu\text{g m}^{-3}$  za benzen; 4,7  $\mu\text{g m}^{-3}$  za toluen i < 1  $\mu\text{g m}^{-3}$  za izomere ksilena, što je znatno niže u usporedbi sa srednjim masenim koncentracijama BTEX-a u zraku izmjerenim u razdoblju 1995-1997. na području Hannovera gdje su bile 9,6  $\mu\text{g m}^{-3}$  za benzen; 25,7  $\mu\text{g m}^{-3}$  za toluen i 27,6  $\mu\text{g m}^{-3}$  za ksilene, a znatno su ovisile o gustoći prometa i klimatskim uvjetima (21). U pravilu su ljeti u zraku izmjerene niže koncentracije BTEX-a nego zimi i ta je razlika bila izraženija u ruralnom nego u urbanom području (21). To se objašnjava izostankom grijanja kuća i jačom fotokemijskom razgradnjom ljeti. Masene koncentracije BTEX-a u unutarnjoj atmosferi više su od onih u vanjskoj atmosferi, posebno u prostorima

u kojima borave pušači, što potvrđuje da je pušenje važan izvor izloženosti ljudi tim spojevima (17, 18). Schneider i sur. (22) izmjerili su u kuhinji i dnevnoj sobi značajno više masene koncentracije BTEX-a nego u spavaćoj sobi.

#### Koncentracije BTEX-a izmjerene u vodi

Masena koncentracija BTEX-a u površinskim vodama obično je manja od 1  $\mu\text{g L}^{-1}$ , pa ni koncentracija benzena, etilbenzena i ksilena u pitkoj vodi ne prelazi 1  $\mu\text{g L}^{-1}$  (12-15). Američka je agencija za zaštitu okoliša (*US Environmental Protection Agency*) (23) na temelju procjene da čovjek prosječne mase od 70 kg pije tijekom života (70 godina) dvije litre vode na dan odredila maksimalno dopuštene masene koncentracije BTEX-a u pitkoj vodi (tablica 2).

Tablica 2 Maksimalno dopuštene masene koncentracije BTEX-a u pitkoj vodi prema preporukama Američke agencije za zaštitu okoliša (23)

Spoj	Maksimalno dopuštena masena koncentracija / $\text{mg L}^{-1}$
Benzen	0,005
Toluen	1
Etilbenzen	0,7
Ksileni (ukupni)	10

#### TOKSIKOKINETIKA BTEX-a

Za procjenu toksičnog djelovanja BTEX-a nužno je poznavanje toksikokinetike, tj. apsorpcije, biotransformacije, raspodjele te izlučivanja tih spojeva i njihovih metabolita iz tijela. BTEX mogu ući u organizam preko pluća, kože i probavnog sustava, ali je inhalacija najvažniji i najčešći put unosa (24). Biotransformacija BTEX-a najvećim se dijelom zbiva u jetri u dvije faze. U fazi 1 dolazi do promjene kemijske strukture spoja putem oksidacije, redukcije, hidrolize ili drugih reakcija koje su katalizirane najčešće monooksigenazama, enzimima iz sustava citokroma P-450, smještenim u endoplazmatskom retikulumu stanica jetre. Neke se kemijske supstancije ne detoksiciraju biotransformacijom, nego postaju toksičnije od početne supstancije ("bioaktivacija"). Na ovaj način nastaju vrlo reaktivni elektrofilni produkti koji mogu reagirati unutar stanice s proteinima, lipidima i nukleinskim kiselinama uzrokujući citotoksičnost, nekrozu stanica, mutacije ili maligne promjene. U fazi 2 dolazi do vezanja osnovnih spojeva ili njihovih

metabolita iz faze 1 s endogenim polarnim spojevima (glukuronska kiselina, sulfat, glicin) pri čemu nastaju polarniji, u vodi topljiviji derivati koji se izlučuju iz organizma preko bubrega. U pravilu konjugacijom nastaju spojevi koji su manje toksični od ishodnih spojeva ("detoksikacija"). Kada je unos pojedinog spoja u organizam veći od njegove razgradnje i izlučivanja, dolazi do bioakumulacije. Opseg bioakumulacije ovisi o razini i vremenu izloženosti organizma te lipofilnosti spoja (25, 26). BTEX se izlučuju iz organizma manjim dijelom u nepromijenjenu obliku izdahnutim zrakom, a pretežno u obliku metabolita preko bubrega urinom. Manje od 1 % BTEX-a izluči se nepromijenjeno urinom (24). Izlučivanje plućima slijedi isti put kao i apsorpcija, samo u obrnutom smjeru. Pokazatelj koji najbolje opisuje proces eliminacije jest biološki poluživot koji se razlikuje ovisno o vrsti tkiva: < 5 minuta za krv, nekoliko minuta do nekoliko sati za mišiće i nekoliko sati do nekoliko dana za masno tkivo (27).

## TOKSIČNI UČINCI BTEX-a U ORGANIZMU

Nije poznato na koji način benzen, toluen, etilbenzen i izomeri ksilena djeluju, niti koji su učinci ili moguće interakcije kod apsorpcije niskih doza tijekom cijelog života. Akutni zdravstveni učinci opisani su uglavnom nakon profesionalne izloženosti (26). Toksični učinci BTEX-a nisu podjednako istraživani za sve spojeve; najviše je podataka prikupljeno za benzen zbog njegove hematotoksičnosti (8, 19, 28, 29, 30), a slijedi toluen zbog svoje neurotoksičnosti (31-35), dok su za etilbenzen i ksilene podaci oskudni.

Sva organska otapala djeluju lokalno na kožu i sluznice, a nakon resorpcije sustavno se djelovanje očituje na središnjem živčanom sustavu (36). Neurotoksični učinci uključuju glavobolju, vrtoglavicu, pospanost, a ponekad i gubitak svijesti.

U većini objavljenih radova navodi se da su za toksičnost benzena odgovorni metaboliti poput benzen oksida, kinona i semikinona, a ne sam benzen (8-11, 28, 29, 37). Fenol i hidrokinon dovoljno su stabilni da se iz jetre, gdje nastaju, distribuiraju u koštano srž, gdje izazivaju toksične učinke (37). Najviše su istraženi hematotoksični učinci: profesionalna izloženost benzenu može dovesti do smanjenja broja krvnih stanica, do hipoplazije koštane srži i pancitopenije, a u nekim slučajevima i do mijeloične leukemije (38). Jedan od mehanizama toksičnih učinaka je inhibicija ugradnje željeza u eritrocite u razvoju (37). Maksimalna dopustiva koncentracija benzena u atmosferi radnih

prostorijski prema sadašnjem pravilniku u Hrvatskoj iznosi 15 mg m<sup>-3</sup> (39). Nađeno je da profesionalna izloženost masenim koncentracijama benzena od 3 do 30 mg m<sup>-3</sup> može uzrokovati kromosomske aberacije, izmjenu sestrinskih kromatida, pojavu mikronukleusa i inhibiciju sinteze DNA i RNA budući da benzen i neki njegovi metaboliti stvaraju adukte DNA (38). Međunarodna agencija za istraživanje raka uvrstila je benzen u skupinu humanih karcinogena (IARC 1) (7).

Pretpostavlja se da je neurotoksičan učinak toluena uglavnom uvjetovan njegovom prisutnošću u lipidnom sloju stanične membrane živaca i remećenjem njezine osnovne funkcije, a to je podražljivost u stvaranju akcijskog potencijala te prisutnošću toluena u mijelinu živčanih vlakana i remećenjem njihove osnovne funkcije, a to je provodljivost električnih impulsa (31). Ozbiljniji simptomi javljaju se u radnika izloženih smjesama otapala, vjerojatno zbog sinergističkog učinka (38, 40).

Etilbenzen ima nisku akutnu i kroničnu toksičnost, ali se u literaturi ipak navode dokazi o njegovu štetnom djelovanju na središnji živčani sustav (13).

## ODREĐIVANJE BTEX-a U BIOLOŠKIM UZORCIMA

Razina izloženosti pojedine osobe onečišćivalima iz okoliša (zrak, voda, hrana) procjenjuje se mjerenjem karakterističnih pokazatelja u biološkim uzorcima - biološkim monitoringom. Biološki monitoring prvi je korak u procjeni zdravstvenog rizika pojedinog onečišćivala. BTEX ne nastaju metaboličkim putovima u organizmu te se njihovo određivanje u biološkim uzorcima smatra specifičnim pokazateljem izloženosti.

Za procjenu razine izloženosti opće populacije BTEX-u ovi se spojevi najčešće određuju u krvi (17, 41-43) i izdahnutom zraku (18, 41). S razvojem novih analitičkih tehnika veće osjetljivosti preporučuje se određivanje BTEX-a u urinu (1-3, 44, 45) zbog jednostavnosti i neinvazivnosti skupljanja uzoraka. Nedostatak je malen postotak (<1 %) nepromijenjenih aromatskih ugljikovodika izlučenih urinom nakon apsorpcije (24). Zbog toga metoda mora biti što osjetljivija, s visokom selektivnošću i s niskom granicom detekcije. Zbog niskih koncentracija BTEX-a u biološkim uzorcima opće populacije (<1 μg L<sup>-1</sup>) potrebna je izrazita pažnja pri skupljanju

Tablica 3 Prednosti i nedostaci bioloških uzoraka za analizu BTEX-a

Uzorak	Prednosti	Nedostaci
Izdahnuti zrak	Neinvazivno uzimanje Ravnoteža s koncentracijom BTEX-a u krvi Jednostavna biološka matrica	Teškoće u kalibraciji Nije homogeni medij - sastoji se od smjese zraka koja dolazi iz različitih dijelova pluća
Krv	Odražava ukupnu izloženost BTEX-u i potencijalnu neurotoksičnost Veći broj literaturnih podataka i moguća usporedba s razinama izloženost Viša koncentracija BTEX-a nego u urinu	Invazivno uzimanje Komplicirana biološka matrica Koncentracija analita jako ovisna o promjenama u razini izloženosti i vremenu uzorkovanja
Urin	Neinvazivno i jednostavno uzimanje Odražava ukupnu izloženost BTEX-u Manja ovisnost o promjenama u razini izloženosti i vremenu uzorkovanja u usporedbi s krvi	Niža koncentracija BTEX-a nego u krvi

i obradi uzoraka. BTEX su hlapljivi spojevi pa je velika vjerojatnost gubitka, a zbog njihove široke rasprostranjenosti moguća je i kontaminacija uzorka. Prednosti i nedostaci svakog od bioloških uzoraka (izdahnuti zrak, krv, urin) prikazani su na tablici 3.

Zadnjih dvadesetak godina za analizu hlapljivih organskih spojeva u krvi rabi se statička analiza para iznad otopine (engl. *static headspace*) (43, 46). To je indirektna metoda, jer se analizira plinovita faza iznad uzorka, a ne sam uzorak. Preduvjet je postizanje termodinamičke ravnoteže uzorka s plinovitom fazom, što se postiže inkubacijom na određenoj temperaturi kroz određeno vrijeme.

Statička analiza para iznad otopine u pravilu nije dovoljno osjetljiva za analizu BTEX-a u urinu opće populacije. Stoga se primjenjuje analitički zahtjevnija dinamička analiza para iznad otopine (engl. *dynamic headspace, purge and trap*) (1, 47) gdje se plin nosilac propuhuje kroz uzorak te se hlapljivi spojevi kontinuirano odstranjuju iz uzorka i akumuliraju u kriogenoj stupici (engl. *cold trap*) ili na nekom sorbensu (engl. *sorbent trap*), a zatim se termički desorbiraju u plinskrokromatografsku kolonu. Akumuliranje analita u kriogenoj stupici s tekućim dušikom smanjuje granicu detekcije 10 puta u usporedbi sa statičkom analizom para iznad uzorka (43).

Zadnjih se godina daje prednost određivanju BTEX-a u urinu metodom mikroekstrakcije analita na čvrstoj fazi iz para iznad otopine (engl. *headspace-solid phase microextraction, HS-SPME*) (2, 44, 48). To je statička metoda analize para iznad uzorka kod koje se, nakon

uspostavljanja ravnoteže na povišenoj temperaturi, hlapljivi aromatski ugljikovodici adsorbiraju na vlakno sa sorbensom, nakon čega slijedi termička desorpcija analita u injektoru plinskog kromatografa.

Plinska kromatografija je tehnika izbora za završno odjeljivanje i određivanje hlapljivih organskih spojeva, pa i BTEX-a, uz plamenoionizacijski detektor (1, 43), fotoionizacijski detektor (43, 49) i spektrometar masa kao detektor (2, 3, 14, 42). Kod određivanja većeg broja hlapljivih aromatskih ugljikovodika, gdje je prisutan velik broj interferencija, za detekciju spojeva se rabi spektrometar masa (26). Taj se detektor, međutim, zasad ne rabi za rutinski monitoring zbog sofisticiranije izvedbe i ekonomske (ne)opravdanosti. Najčešće se rabi fotoionizacijski detektor zbog visoke osjetljivosti i selektivnosti prema aromatskim spojevima i C=C vezi. Dodatna prednost tog detektora je to što je nedestruktivan pa se može spojiti serijski s drugim detektorima. Na taj se način može povećati broj spojeva koji se određuju istodobno u jednoj analizi (43).

Lagorio *et al.* (50) i Hung *et al.* (1) navode da nema potrebe za korekcijom koncentracije BTEX-a u urinu s obzirom na gustoću urina, budući da se BTEX izlučuju bubregom jednostavnom difuzijom koja je određena ravnotežom parcijalnih tlakova u urinu i plazmi te je koncentracija BTEX-a u urinu neovisna o količini izlučenog urina. Visoki koeficijenti korelacije između nekorigiranih ( $\text{ng L}^{-1}$ ) i korigiranih ( $\text{ng g}^{-1}$  kreatinina) koncentracija BTEX-a određeni u novije vrijeme (45, 51) to i potvrđuju.

## RAZINE BTEX-a U URINU I KRVI OPĆE POPULACIJE

Određivanjem koncentracija BTEX-a u urinu može se procijeniti izloženost opće populacije tim spojevima te ustanoviti doprinos pušenja budući da su dinamička analiza para iznad otopine i mikroekstrakcija analita na čvrstoj fazi dovoljno osjetljive metode da se detektiraju razlike izloženosti BTEX-u između pušača i nepušača, što potvrđuju i rezultati nekoliko autora (1, 3, 47, 51). Dosada objavljene masene koncentracije BTEX-a u

urinu opće populacije prikazane su na tablici 4. BTEX u urinu analizirani su ili dinamičkom analizom para iznad otopine (1, 3, 47, 51) ili mikroekstrakcijom analita na čvrstoj fazi (48). Uočljiv je vrlo širok raspon izmjerenih koncentracija BTEX-a u urinu opće populacije. Masene koncentracije BTEX-a u urinu određene u našem radu (51) niže su nego u ostalim radovima, osim koncentracija benzena u urinu pušača koje su slične rezultatima *Hunga et al.* (1). U usporedbi s našim rezultatima jedino su *Perbellini et al.* (3) odredili niže koncentracije benzena, toluena i

Tablica 4 Masene koncentracije ( $\text{ng L}^{-1}$ ) BTEX-a u urinu opće populacije

Spoj	Broj ispitanika	Aritmetička sredina i SD	Medijan	Raspon	Literaturni navod
<b>Benzen</b>	36 nepušača	61 ± 38	51	22-162	<i>Brčić (51)</i>
	36 pušača	429 ± 238	400	162-1207	
	11 nepušača	183	...	139-229	<i>Hung et al. (1)</i>
	12 pušača	444	...	194-973	
	63 nepušača	...	556	90-3208	<i>Fustinoni et al. (47)</i>
	27 pušača	...	2045	279-3978	
	148 nepušača	175 ± 87	159	16-450	<i>Minoia et al. (48)</i>
	107 nepušača	155 ± 49	150	39-326	
	139 nepušača	136 ± 90	113	18-504	
	15 nepušača	86 ± 71	66	24-248	<i>Perbellini et al. (3)</i>
10 pušača	169 ± 132	125	42-409		
<b>Toluen</b>	36 nepušača	73 ± 38	67	21-202	<i>Brčić (51)</i>
	36 pušača	415 ± 271	357	102-1118	
	11 nepušača	775	...	487-1553	<i>Hung et al. (1)</i>
	12 pušača	1353	...	658-4251	
	63 nepušača	...	495	110-1780	<i>Fustinoni et al. (47)</i>
	27 pušača	...	1035	197-2190	
	147 nepušača	576 ± 390	435	72-1655	<i>Minoia et al. (48)</i>
	107 nepušača	245 ± 125	207	57-800	
	139 nepušača	326 ± 402	204	38-2489	
	15 nepušača	436 ± 313	416	143-1227	<i>Perbellini et al. (3)</i>
10 pušača	357 ± 232	259	131-856		
<b>Etilbenzen</b>	36 nepušača	18 ± 20	13	<9-24	<i>Brčić (51)</i>
	36 pušača	46 ± 20	45	11-97	
	11 nepušača	111	...	83-150	<i>Hung et al. (1)</i>
	12 pušača	163	...	96-290	
	151 nepušača	103 ± 94	77	5-496	<i>Minoia et al. (48)</i>
	107 nepušača	37 ± 24	35	5-138	
	139 nepušača	41 ± 29	33	9-195	
	15 nepušača	17 ± 13	8,5	<17-47	<i>Perbellini et al. (3)</i>
10 pušača	17 ± 12	8,5	<17-37		
<b>m-+p-Ksilen</b>	36 nepušača	52 ± 21	50	12-104	<i>Brčić (51)</i>
	36 pušača	150 ± 83	126	52-379	
	11 nepušača	480	...	291-866	<i>Hung et al. (1)</i>
	12 pušača	1020	...	446-2439	
	147 nepušača	316 ± 272	233	43-1352	<i>Minoia et al. (48)</i>
	107 nepušača	112 ± 67	95	12-384	
139 nepušača	123 ± 100	95	22-710		
<b>m-Ksilen</b>	15 nepušača	112 ± 33	99	72-184	<i>Perbellini et al. (3)</i>
	10 pušača	97 ± 41	79	63-171	
<b>o-Ksilen</b>	36 nepušača	22 ± 20	13	<15-57	<i>Brčić (51)</i>
	36 pušača	73 ± 36	64	26-204	

Tablica 5 Masene koncentracije (ng L<sup>-1</sup>) BTEX-a u krvi opće populacije

Spoj	Broj ispitanika	Aritmetička sredina i SD	Medijan	Raspon	Literaturni navod
<b>Benzen</b>	63 nepušača	...	272	60-1380	<i>Fustinoni et al. (47)</i>
	27 pušača	...	303	60-973	
	13 nepušača	218 ± 96	190	112-455	<i>Hajimiragha et al. (17)</i>
	14 pušača	547 ± 195	493	287-947	
	57 nepušača	65 ± 40	...	34-183	<i>Ilgen et al. (21)</i>
	15 nepušača	141 ± 126	87	46-472	<i>Perbellini et al. (3)</i>
	10 pušača	453 ± 434	246	51-1187	
<b>Toluen</b>	63 nepušača	...	810	162-3711	<i>Fustinoni et al. (47)</i>
	27 pušača	...	1078	512-2507	
	13 nepušača	1630 ± 1371	1141	495-4614	<i>Hajimiragha et al. (17)</i>
	14 pušača	2133 ± 771	2001	1316-3804	
	12 nepušača	436 ± 169	...	251-832	<i>Ilgen et al. (21)</i>
	15 nepušača	844 ± 1454	428	120-6040	<i>Perbellini et al. (3)</i>
	10 pušača	1486 ± 1551	780	348-5148	
<b>Etilbenzen</b>	63 nepušača	...	93	50-268	<i>Fustinoni et al. (47)</i>
	27 pušača	...	137	50-354	
	13 nepušača	651 ± 633	431	175-2284	<i>Hajimiragha et al. (17)</i>
	14 pušača	837 ± 640	533	378-2697	
	57 nepušača	58 ± 34	...	16-257	<i>Ilgen et al. (21)</i>
	15 nepušača	222 ± 168	145	<17-496	<i>Perbellini et al. (3)</i>
	10 pušača	243 ± 207	148	63-596	
<b>m-+p-Ksilen</b>	63 nepušača	...	630	130-2427	<i>Fustinoni et al. (47)</i>
	27 pušača	...	789	274-1715	
	13 nepušača	1580 ± 1364	1094	548-5602	<i>Hajimiragha et al. (17)</i>
	14 pušača	1705 ± 663	1490	916-3008	
<b>m-Ksilen</b>	15 nepušača	735 ± 497	535	92-1451	<i>Perbellini et al. (3)</i>
	10 pušača	696 ± 605	411	203-1713	
<b>o-Ksilen</b>	13 nepušača	409 ± 375	324	129-1472	<i>Hajimiragha et al. (17)</i>
	14 pušača	463 ± 262	352	236-1130	

etilbenzena u urinu pušača te sličnu koncentraciju etilbenzena u urinu nepušača. U radu Perbellinija et al. (3) izenađuju više koncentracije toluena i m-ksilena u urinu nepušača nego u urinu pušača i jednake koncentracije etilbenzena u urinu nepušača i pušača, dok naši rezultati (51) potvrđuju značajan doprinos pušenja porastu koncentracije BTEX-a u urinu.

Osim u urinu, različite i u širokom rasponu masene koncentracije BTEX-a izmjerene su i u uzorcima krvi opće populacije, a dosad objavljeni rezultati prikazani su na tablici 5. BTEX u krvi analizirani su dinamičkom analizom para iznad otopine (3, 17, 21, 47). Koncentracije toluena u krvi (17, 21, 52, 53) i urinu (1, 3, 44, 48) često su puno više od koncentracija benzena, što je suprotno našim rezultatima (51) i rezultatima *Fustinonija et al. (47)*. Slične masene koncentracije benzena i toluena u urinu određene u oba rada mogu se objasniti uz pomoć koeficijenata razdjeljenja. Na 37 °C *in vitro* koeficijent razdjeljenja u sustavu krv/zrak je 15,6 za toluen, a 7,8 za benzen, dok je koeficijent razdjeljenja

u sustavu voda (slično urinu)/zrak 2,2 za toluen, a 2,8 za benzen, što znači da je toluen dvostruko bolje topljiv u krvi nego benzen. Unatoč višoj izloženosti toluenu nego benzenu, koncentracije toluena u urinu mogu biti slične koncentraciji benzena u urinu zbog različitih koeficijenata razdjeljenja, odnosno veće topljivosti toluena u krvi u usporedbi s benzenom.

U usporedbi sa značajnim razlikama u koncentracijama BTEX-a određenih u urinu nepušača i pušača u našem radu (51) neki rezultati istraživanja drugih autora izenađuju. Naime, u radu *Hajimiraghe et al. (17)* značajno više koncentracije u krvi pušača u usporedbi s nepušačima određene su samo za benzen i toluen. *Hung et al. (1)* izmjerili su značajno više koncentracije svih BTEX-a osim toluena u urinu pušača u usporedbi s nepušačima. *Fustinoni et al. (47)* izmjerili su u urinu pušača značajno više koncentracije samo benzena i toluena, a u krvi pušača samo toluena i etilbenzena. *Perbellini et al. (3)* odredili su u krvi i urinu pušača u usporedbi s nepušačima značajno više koncentracije jedino benzena. BTEX

imaju zajedničko podrijetlo u okolišu i valja očekivati njihovu međusobnu povezanost i u biološkim uzorcima opće populacije. *Minoia et al.* (48) dobili su značajnu pozitivnu korelaciju između koncentracije BTEX-a u zraku u kući i izvan nje i koncentracije BTEX-a u urinu. Međutim, osim značajne pozitivne korelacije između tih spojeva određivanih u urinu u našem radu (51), jedino su još *Hajimiragha et al.* (17) dobili značajnu pozitivnu korelaciju u krvi.

Koncentracije benzena, toluena, etilbenzena i izomera ksilena u krvi i urinu opće populacije objektivno odražavaju izloženost tim spojevima iz okoliša. Njihova koncentracija je značajno viša u pušača nego u nepušača. Zbog jednostavnosti i neinvazivnosti, manje ovisnosti o promjenama u razini izloženosti i vremenu uzorkovanja u usporedbi s krvi preporučuje se analiza BTEX-a u urinu.

Dosadašnji, relativno malen broj istraživanja izloženosti opće populacije BTEX-u, širok raspon izmjerenih koncentracija, razlike u dobivenim korelacijama između pojedinih analita zahtijevaju daljnja epidemiološka istraživanja.

### Zahvala

Ovaj rad je dio istraživanja na projektu 0022003 "Pesticidi, postojana i hlapljiva organska onečišćenja u okolišu" Ministarstva znanosti, obrazovanja i športa Republike Hrvatske.

### LITERATURA

1. Hung IF, Lee SA, Chen RK. Simultaneous determination of benzene, toluene, ethylbenzene, and xylenes in urine by thermal desorption-gas chromatography. *J Chromatogr B* 1998;706:352-7.
2. Fustinoni S, Giampiccolo R, Pulvirenti S, Buratti M, Colombi A. Headspace solid-phase microextraction for the determination of benzene, toluene, ethylbenzene and xylenes in urine. *J Chromatogr* 1999;723:105-15.
3. Perbellini L, Pasini F, Romani S, Princivalle A, Brugnone F. Analysis of benzene, toluene, ethylbenzene and m-xylene in biological samples from general population. *J Chromatogr B* 2002;778:199-210.
4. Holz O, Scherer G, Brodtmeier S, Koops F, Warncke K, Krause T, Austen A, Angerer J, Tricker AR, Aldkofer F. Determination of low level exposure to volatile aromatic hydrocarbons and genotoxic effects in workers at styrene plant. *Occup Environ Med* 1995;52:420-8.
5. Needham LL, Hill RH, Ashley DL, Pirkle JL, Sampson EJ. The priority toxicant reference range study: Interim report. *Environ Health Perspect* 1995;103 supl 3: 89-94.
6. Gerin M, Siemiatycki J, Desy M, Krewski D. Associations between several sites of cancer and occupational exposure to benzene, toluene, xylene, and styrene: results of a case-control study in Montreal. *Am J Ind Med* 1998;34:144-56.
7. IARC. Monographs on the Evaluation of the Carcinogenic Risk of Chemicals to Humans. International Agency for Research on Cancer. Lyon; 1982.
8. Wallace LA. The exposure of the general population to benzene. *Cell Biol Toxicol* 1989;5:297-314.
9. Irons RD, Stillman WS. The process of leukemogenesis. *Environ Health Perspect* 1996;104 supl 6:1239-46.
10. Yin SN, Hayes RB, Linet MS, Li GL, Dosemeci M, Travis LB, Zhang ZN, Li DG, Chow WH, Wacholder S, Blot WJ. An expanded cohort study of cancer among benzene-exposed workers in China. *Environ Health Perspect* 1996;104 supl 6:1339-41.
11. Schnatter AR, Armstrong TW, Thompson LS, Nicolich MJ, Katz AM, Huebner WW, Pearlman ED. The relationship between low-level benzene exposure and leukemia in canadian petroleum distribution workers. *Environ Health Perspect* 1996;104 supl 6:1375-9.
12. WHO. Benzene. Environmental Health Criteria. No. 150. World Health Organization. Geneva; 1993.
13. WHO. Ethylbenzene. Environmental Health Criteria. No. 186. World Health Organization. Geneva; 1996.
14. WHO. Xylenes. Environmental Health Criteria. No. 190. World Health Organization. Geneva; 1997.
15. WHO. Toluene. Environmental Health Criteria. No. 52. World Health Organization. Geneva; 1986.
16. LIFT (Leaking Underground Fuel Tank) Manual. 4th ed. Douglas Beach: County of Ventura; 2001.
17. Hajimiragha H, Ewers U, Brockhaus A, Boettger A. Levels of benzene and other volatile aromatic compounds in the blood of nonsmokers and smokers. *Int Arch Occup Environ Health* 1989;61:513-8.
18. Wallace LA, Pellizari ED. Personal air exposures and breath concentrations of benzene and other volatile hydrocarbons for smokers and nonsmokers. *Toxicol Lett* 1986;35:113-6.
19. Maître A, Soulat JM, Masclat P, Stoklov M, Marquès, Gaudemaris R. Exposure to carcinogenic air pollutants among policemen working close to traffic in an urban area. *Scand J Work Environ Health* 2002;28:402-10.
20. Wallace L, Pellizzari E, Hartwell TD, Peritt R, Ziegenfuss R. Exposure to benzene and other volatile compounds from active and passive smoking. *Arch Environ Health* 1987;42:272-9.
21. Ilgen E, Karfich N, Levsen K, Angerer J, Schneider P, Heinrich J, Wichmann HE, Dunemann L, Begerow J. Aromatic hydrocarbons in the atmospheric environment: Part I. Indoor versus outdoor sources, the influence of traffic. *Atmos Environ* 2001;35:1235-52.

22. Schneider P, Lörinci G, Gebefügi IL, Heinrich J, Kettrup A, Wichmann HE. Vertical and horizontal variability of volatile organic compounds in homes in Eastern Germany. *J Exposure Anal Environ Epidemiol* 1999;9: 282-92.
23. United States Environmental Protection Agency (USEPA). Current Drinking Water Standards. Office of Ground Water and Drinking Water. Washington (DC); 1998.
24. Gobba F, Ghittori S, Imbriani M, Maestri L, Capodaglio E, Cavalleri A. The urinary excretion of solvents and gases for the biological monitoring of occupational exposure: a review. *Sci Total Environ* 1997;199:3-12.
25. Koss G, Tesseroux I. Hydrocarbons. U: Marquardt H, Schäfer SG, McClellan RO, Welsch F, urednici. Toxicology. Academic Press; 1999. str. 603-44.
26. Ashley DL, Bonin MA, Cardinali FL, McCraw JM, Wooten JV. Measurement of volatile organic compounds in human blood. *Environ Health Perspect* 1996;104 suppl 5:871-7.
27. Heinrich-Ramm R, Jakubowski M, Heinzow B, Molin Christensen J, Olsen E, Hertel O. Biological monitoring for exposure to volatile organic compounds (VOCs). *Pure Appl Chem* 2000;72:385-436.
28. Irons RD, Stillman WS. Impact of benzene metabolites on differentiation of bone marrow progenitor cells. *Environ Health Perspect* 1996;104 suppl 5:1247-50.
29. Rossi AM, Guarnieri C, Rovesti S, Gobba F, Ghittori S, Vivoli G, Barale R. Genetic polymorphisms influence variability in benzene metabolism in humans. *Pharmacogenetics* 1999;9:445-51.
30. Bogadi-Šare A, Turk R, Karačić V, Zavalčić M, Trutin-Ostović K. Red blood cell glycerol lysis and hematologic effects in occupational benzene exposure. *Toxicol Ind Health* 1997;13: 485-94.
31. Rosenberg N. Nervous system effects of toluene and other organic solvents. *West J Med* 1989;150:571-2.
32. Urban P, Lukas E. Visual evoked potentials in rotogravure printers exposed to toluene. *Brit J Ind Med* 1990;47:819-23.
33. Ukai H, Watanabe T, Nakatsuka H, Satoh T, Liu SJ, Qiao X, Yin H, Jin C, Li GL, Ikeda M. Dose-dependent increase in subjective symptoms among toluene-exposed workers. *Environ Res* 1993;60:274-89.
34. Greenberg MM. The central nervous system and exposure to toluene: a risk characterization. *Environ Res* 1997;72:1-7.
35. Hammer KD, Mayer N, Pfeiffer EH. Sister chromatid exchanges in rotogravure printing plant workers. *Int Arch Occup Environ Health* 1998;71:138-42.
36. Bogadi-Šare A, Turk R. Organske kemijske štetnosti. U: Šarić M, Žuškin E, urednici. Medicinska naklada; 2002. str. 208-75.
37. Medinsky MA, Schlosser PM, Bond JA. Critical issues in benzene toxicity and metabolism: the effect of interactions with other organic chemicals on risk assessment. *Environ Health Perspect* 1994;102 suppl 9:119-124.
38. Pekari K. Biological monitoring of benzene, toluene and styrene [dissertation]. Kuopio, Finland: Kuopio University Publications C. Natural and Environmental Sciences 16; 1994.
39. Pravilnik o maksimalno dopustivim koncentracijama štetnih tvari u atmosferi radnih prostorija i prostora i o biološkim graničnim vrijednostima. *Narodne novine* 92/1993.
40. Bælum J. Human solvent exposure: factors influencing the pharmacokinetics and acute toxicity. *Pharmacol Toxicol* 1991; 68 suppl 1:1-36.
41. Brugnone F, Perbellini L, Faccini GB, Pasini F, Maranelli G, Romeo L, Gobbi M, Zedde A. Breath and blood levels of benzene, toluene, cumene and styrene in non-occupational exposure. *Int Arch Occup Environ Health* 1989;61:303-11.
42. Ashley DL, Bonin MA, Cardinali FL, McCraw JM, Holler JS, Needham LL, Patterson DG. Determining volatile organic compounds in human blood from a large sample population by using purge and trap gas chromatography/mass spectrometry. *Anal Chem* 1992;64:1021-9.
43. Schroers HJ, Jermann E, Begerow J, Hajimiragha H, Chiarotti-Omar AM, Dunemann L. Determination of physiological levels of volatile organic compounds in blood using static headspace capillary gas chromatography with serial triple detection. *Analyst* 1998;123:715-20.
44. Andreoli R, Manini P, Bergamaschi E, Brustolin A, Mutti A. Solid-phase microextraction of gas chromatography-mass spectrometry for determination of monoaromatic hydrocarbons in blood and urine: application to people exposed to air pollutants. *Chromatographia* 1999;50: 167-72.
45. Waidyanatha S, Rothman N, Fustinoni S, Smith MT, Hayes RB, Bechtold W, Dosemeci M, Guillan L, Yin S, Rappaport SM. Urinary benzene as a biomarker of exposure among occupationally exposed and unexposed subjects. *Carcinogenesis* 2001;22:279-86.
46. Pellizzari ED, Smith DJ, Clayton CA, Michael LC, Quackenboss JJ. An assessment of the data quality for NHEXAS-Part I: exposure to metals and volatile organic chemicals in Region 5. *J Exposure Anal Environ Epidemiol* 2001;11:140-54.
47. Fustinoni S, Buratti M, Giampiccolo R, Pulvirenti S, Colombi A. Monitoraggio biologico dell'esposizione a solventi: metodo per la determinazione gascromatografica degli idrocarburi aromatici nel sangue e nell'urina. *Med Lav* 1996;87:63-75.
48. Minoia C, Meroni G, Aprea C, Oppezzo MC, Magnaghi S, Sciarra G, Barisano A. Environmental and urinary reference values as markers of exposure



- to hydrocarbons in urban areas. *Sci Total Environ* 1996;192:163-82.
49. Kok PW, Ong CN. Blood and urinary benzene determined by headspace gas chromatography with photoionization detection: application in biological monitoring of low-level nonoccupational exposure. *Int Arch Occup Environ Health* 1994;66:195-201.
50. Lagorio S, Crebelli R, Ricciarello R, Conti L, Iavarone I, Zona A, i sur. Methodological issues in biomonitoring of low level exposure to benzene. *Occup Med* 1998;48:497-504.
51. Brčić I. Procjena izloženosti humane populacije određivanjem hlapljivih aromatskih ugljikovodika u urinu [magistarski rad]. Zagreb: Prirodoslovno-matematički fakultet Sveučilišta u Zagrebu; 2004.
52. Schimming E, Levsen K, Köhne C, Schürmann W. Biomonitoring of benzene and toluene in human blood by headspace-solid-phase microextraction. *Anal Chem* 1999;363:88-91.
53. Antoine SR, Ildefonso RD, O'Dell-Smith RM. Environmentally significant volatile organic pollutants in human blood. *Bull Environ Contam Toxicol* 1986;36:364-71.

### *Summary*

#### GENERAL POPULATION EXPOSURE TO VOLATILE AROMATIC HYDROCARBONS

Aromatic hydrocarbons benzene, toluene, ethylbenzene, and isomeric xylenes (BTEX) are volatile organic compounds widespread in the biosphere because of their physical and chemical properties and their use. They are major constituents of gasoline, and vehicular traffic is the main source of BTEX in the environment. Significant additional exposure to BTEX results from tobacco smoking. General population is more or less permanently exposed to BTEX. This review summarises their distribution in the environment, analytical methods for BTEX determination in biological samples, and published data on BTEX concentrations in blood, exhaled air and urine samples of general population. The paper also describes toxic effects of BTEX on human health associated exclusively with professional exposure.

Concentrations of these compounds in biological samples collected from general population reflect environmental pollution. Biological monitoring of people exposed to environmental BTEX concentrations is the first step toward evaluating health risk.

**KEY WORDS:** *benzene, biological indicators, blood, ethylbenzene, exhaled air, isomeric xylenes, toluene, urine*

#### REQUESTS FOR REPRINTS:

mr.sc. Irena Brčić  
Institut za medicinska istraživanja i medicinu rada  
p.p. 291, HR-10001 Zagreb  
E-mail: [ibrčić@imi.hr](mailto:ibrčić@imi.hr)