



سم‌شناسی و پایش بیولوژیک (اصول پایش بیولوژیکی و نشانگرهای بیولوژیک)

دکتر نادر رحیمی

دانشکده بهداشت

دانشگاه علوم پزشکی ایلام

اجزای برنامه پایش و کنترل مواجهه



- ✓ پایش هوا
- ✓ پایش بیولوژیک
- ✓ پایش پزشکی
- ✓ کنترل‌های مهندسی
- ✓ روش و شیوه‌های انجام کار
- ✓ ملاحظات بهداشت فردی
- ✓ معاینات و مراقبت‌های پزشکی
- ✓ آموزش نحوه صحیح انجام کار
- ✓ تجهیزات حفاظت فردی

پایش بیولوژیک در بهداشت شغلی

✓ **هدف اصلی** بهداشت شغلی پیشگیری و/یا کنترل مناسب مواجهه افراد با عوامل خطرناک مرتبط با مشاغل است.

✓ **ارزیابی دقیق و قابل اعتماد مواجهه** در طراحی استراتژی‌های کنترل موثر بسیار ارزشمند خواهد بود.

✓ **ارزیابی خطرات شغلی به طور سنتی از طریق ارزیابی مواجهه و مقایسه با حدود تعیین شده برای غلظت‌های مجاز آلاینده‌ها در هوا** بوده است.

پایش مواجهه کارگران

✓ **پایش خارجی** (External monitoring) کارگران بر دو فرض استوار است:

- راه اصلی برای جذب مواد شیمیایی از طریق استنشاق
- جذب مشابه مواد شیمیایی خطرناک توسط کارگرانی که بیشترین تماس را دارند در شرایط مشابه

✓ **مشکلات پایش خارجی:**

- مواد شیمیایی ممکن است از **راه‌های مختلف** به جای استنشاق جذب شوند.
- کارگران از **نظر اندازه، شکل و تناسب اندام متفاوت** هستند و این تفاوت‌ها به دلیل مقدار متغیر هوای استنشاقی و متعاقباً مواد شیمیایی سمی جذب شده در هر نفس است.
- مطالعات تجربی با داوطلبان انسانی طیف گسترده‌ای از **تفاوت‌های بین فردی** را در جذب حلال‌ها نشان داده است.

تحقق جدید برای بهبود پایش شخصی

❖ اکنون مشخص شده است که **ارزیابی دوز بیولوژیکی** وارد شده به بدن و همچنین پایش شغلی برای ارائه اطلاعات دقیق‌تر برای کنترل اثرات سمی احتمالی مواد شیمیایی مهم است.

❖ کنفرانس دولتی بهداشت حرفه‌ای آمریکا با تعیین **شاخص‌های مواجهه بیولوژیکی (BEI)** که **حدود جذب بیولوژیکی مواد شیمیایی در مقادیر آستانه فعلی هستند**، رویکرد جدیدی را برای ارزیابی قرار گرفتن در معرض مواد شیمیایی اتخاذ کرده است.

✓ کاربرد شاخص‌های بیولوژیکی مواجهه

- به طور کلی از شاخص‌های بیولوژیکی مواجهه به عنوان **دستورالعملی برای ارزیابی خطرات بالقوه سلامت** در زمینه بهداشت شغلی استفاده می‌شود.
- به دلیل تنوع بالای بین فردی، ممکن است برخی موارد فردی از شاخص‌های بیولوژیکی مواجهه فراتر رود. با این حال، اگر این وضعیت با نظارت مکرر ادامه یابد، باید اقدامات مناسبی برای کاهش مواجهه انجام شود.

پایش بیولوژیک (Biomonitoring)

✓ **پایش**، طراحی یکسری فعالیتهای تکراری، منظم و پیشگیرانه به منظور انجام اقدامات اصلاحی بوده، که نباید با روشهای تشخیصی اشتباه گرفته شود.

✓ **تعریف پایش بیولوژیک:**

«اندازه‌گیری و ارزیابی سموم یا متابولیت‌های آنها در بافت‌ها، ترشحات، مدفوع، هوای بازدم شده یا هر ترکیبی از آنها برای ارزیابی مواجهه و خطر سلامتی در مقایسه با مرجع مناسب»

- مطابق با تعریف، پایش بیولوژیک سنجش غلظت یک ترکیب شیمیایی یا متابولیت‌های آن در **ماتریکس‌های بیولوژیک** بوده و امکان ارزیابی مواجهه کارگران با مواد شیمیایی موجود در محیط کار را از طریق اندازه‌گیری **نشانه‌های** مناسب در نمونه‌های بیولوژیک (شامل **ادرار، خون و هوای بازدم**) در زمان‌های مشخص، فراهم می‌نماید.

نشانگرهای بیولوژیکی (Biological Markers)

✓ **بهترین و جدیدترین اصطلاح** برای توصیف وقایع بیولوژیکی پس از قرار گرفتن در معرض مواد شیمیایی سمی، **نشانگرهای بیولوژیکی** است.

✓ **"نشانگرهای بیولوژیکی"** نشان دهنده تغییر در سیستم بیولوژیکی است که می‌تواند به قرار گرفتن در معرض یک عامل سمی مرتبط باشد.

✓ در سم‌شناسی، نشانگرهای بیولوژیکی به عنوان ابزاری در نظر گرفته می‌شوند که می‌توانند برای روشن کردن رابطه بین مواجهه و اثرات نامطلوب سلامتی مورد استفاده قرار گیرند.

انواع نشانگرهای بیولوژیکی

۱. نشانگرهای بیولوژیک مواجهه
۲. نشانگرهای بیولوژیک اثر بر سلامتی
۳. نشانگرهای بیولوژیک حساسیت فردی



انواع نشانگرهای بیولوژیکی

۱- نشانگرهای بیولوژیک مواجهه

✓ تغییرات قابل اندازه‌گیری حاصل از تاثیر یک ماده خارجی یا متابولیت‌های آن بر سلول و مولکول‌های اندام هدف یک موجود زنده، پس از مواجهه با آلاینده‌های خارجی و یا عوامل فیزیکی مانند پرتوهای یونیزان.

✓ شناسایی ماده اگزوزن در سیستم

✓ محصول تعاملی بین یک ترکیب زنوبیوتیک و ترکیبات درون‌زا

✓ وقایع سیستم بیولوژیکی مرتبط با مواجهه

دوز داخلی: بیشتر بیومارکرهای (نشانگر) شاخص بیولوژیک مواجهه (BEI) از این دسته اند. مانند؛ سرب در خون، کبالت در ادرار

دوز موثر: در دوز موثر دقیقاً سلول و اندام هدف را مدنظر می‌گیریم. مانند؛ مقدار ماده در سلول‌های کوپفر کبدی

انواع نشانگرهای بیولوژیکی

۲- نشانگرهای بیولوژیک اثر بر سلامتی

- ✓ تغییرات بیوشیمیایی، فیزیولوژیکی و رفتاری قابل اندازه‌گیری وابسته به دوز در یک ارگانیسم مانند:
- مهار آنزیم کولین استراز در اثر مواجهه با ترکیبات ارگانوفسفره
 - آسیب تنفسی ناشی از استنشاق NO
 - دمای بدن

انواع نشانگرهای بیولوژیکی

۳- نشانگرهای بیولوژیک حساسیت فردی

- ✓ معرف توانایی‌های ذاتی و اکتسابی یک موجود زنده در پاسخ به مواجهه با یک ماده خارجی
 - مانند پلی‌مرفیسم‌های ژنتیک
- ✓ در افراد مختلف باید تغییر کند.
 - مثل: میزان تخلیه گلوکوتایون در اثر مواجهه با یک رادیکال آزاد

نشانگرهای بیولوژیکی

✓ **دوز خارجی:** مجموع ماده زنوبیوتیک مواجهه یافته به موجود زنده است.

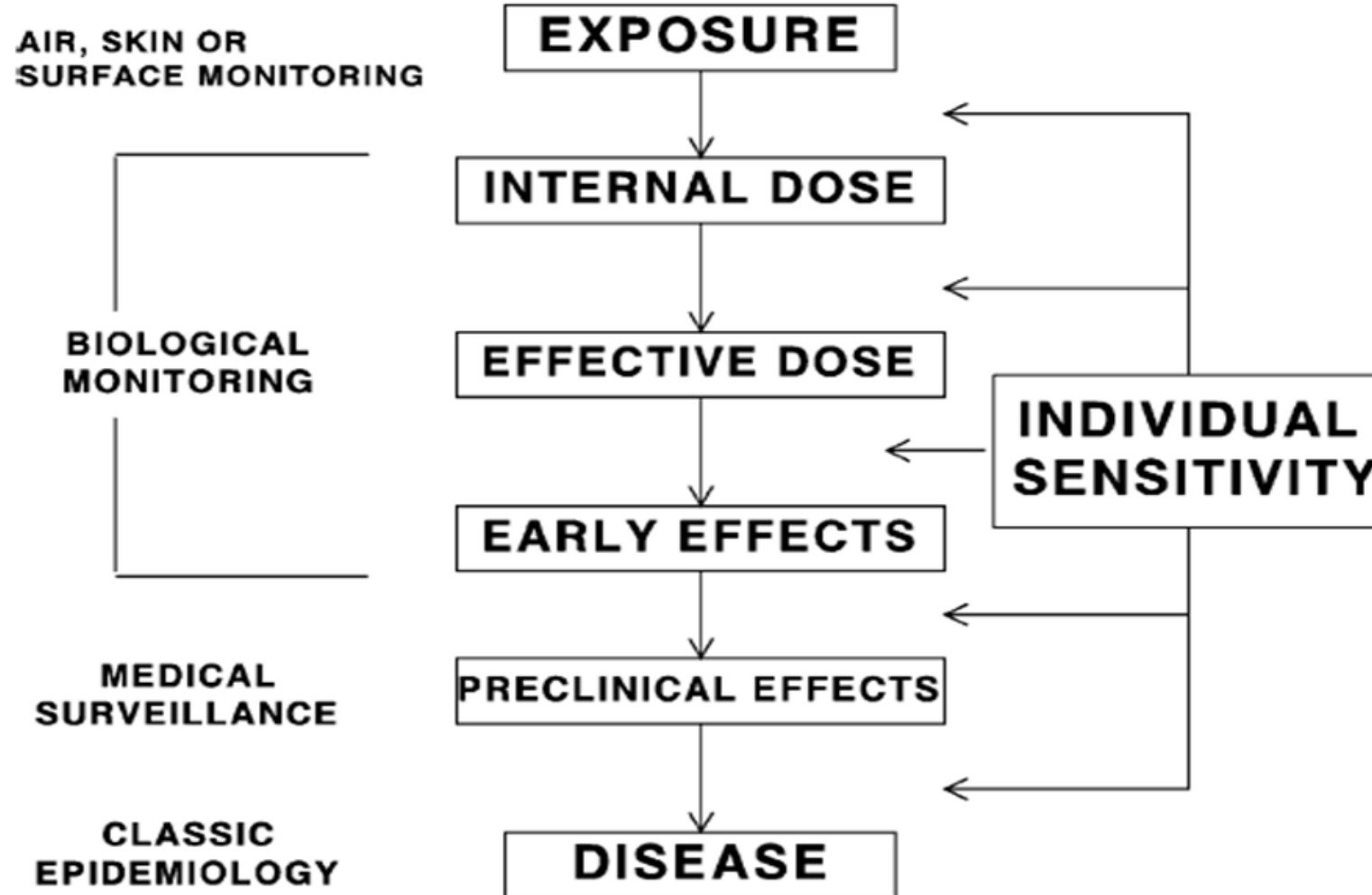
- عوامل متعددی مانند غلظت، مدت مواجهه و ماهیت فیزیک و شیمیایی یک دوز خارجی باید در پایش شغلی در نظر گرفته شوند.

✓ **دوز داخلی:** مقدار ترکیب زنوبیوتیک است که جذب می شود.

- نشانگر بیولوژیکی برای دوز داخلی به داده‌های توکسیکوکینتیک کامل زنوبیوتیک جذب شده نیاز دارد.

✓ **دوز موثر بیولوژیکی:** مقدار ماده‌ای است که با اهداف مهم درون سلولی، سلولی و بافتی در تعامل است.

پیوستگی بین مواجهه و ایجاد بیماری



نشانگرهای بیولوژیکی در سم‌شناسی شغلی

✓ اکثر نشانگرهای مواجهه بیولوژیکی به اندازه‌گیری مواد شیمیایی یا متابولیت‌های آنها در نمونه‌های بیولوژیک زیر متکی هستند:

- هوای آلوئولی
- خون
- ادرار
- چند نمونه بیولوژیکی دیگر

ویژگی‌های نشانگرهای بیولوژیکی ایده‌آل

- اختصاصی
- قابل تشخیص در مقادیر بسیار کم
- غیر تهاجمی
- ارزان
- نیمه عمر طولانی

در حال حاضر تعداد بسیار کمی از نشانگر بیولوژیکی واجد تمام این ویژگی‌ها وجود دارد.

اگر یک نشانگر بیولوژیکی این ویژگی‌های خاص را داشته باشد به عنوان شاخص بیولوژیک در نظر گرفته می‌شود.

نشانگرهای اختصاصی مواجهه با ترکیبات شیمیائی

- متابولیت‌های ادراری
- ترکیب اصلی یا متابولیت‌های آن در هوای بازدم
- اتصالات قوی با DNA
- اتصالات قوی با پروتئین‌های خون
 - اتصال با هموگلوبین
 - اتصال با آلبومین

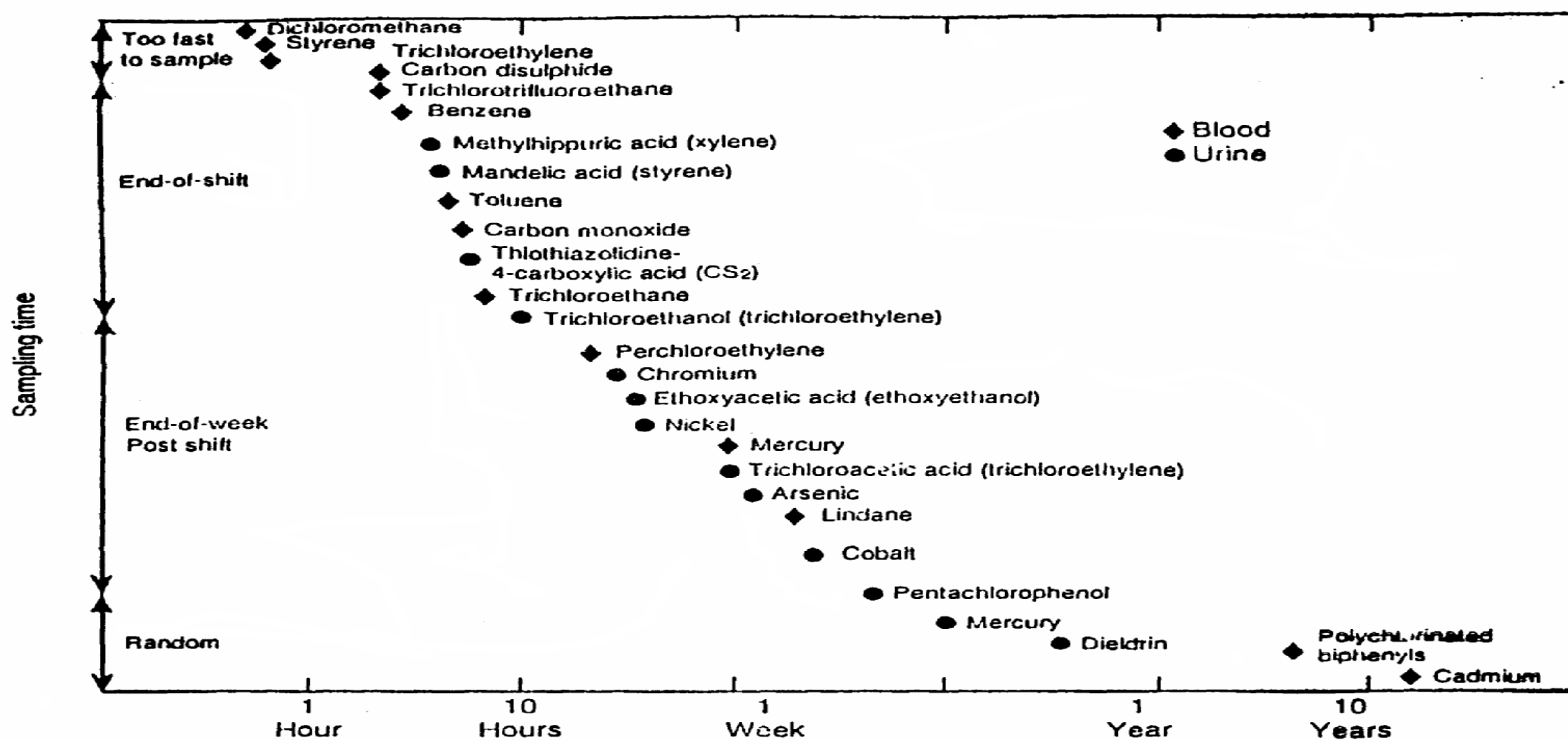
ضرورت استفاده توام از نشانگرهای بیولوژیک

✓ استفاده از نشانگرهای با نیمه عمرهای مختلف، در مقایسه با یک نشانگر واحد، اطلاعات بیشتری از مواجهات انجام شده در گذشته ارائه می‌کند.

✓ **ضرورت استفاده توام از نشانگرهای بیولوژیک دارای نیمه عمر نسبتاً طولانی و نیمه عمر کوتاه در مطالعات:**

- ایجاد سطوح پائینی از نشانگرهای بیولوژیک با نیمه عمر کوتاه و سطوح بالایی از نشانگرهای بیولوژیک با نیمه عمر نسبتاً طولانی **در صورت مواجهه مداوم با سطوح پائین یک ترکیب، به علت امکان تجمع.**
- ایجاد سطوح بالایی از نشانگرهای بیولوژیک با نیمه عمر کوتاه و سطوح خیلی پائینی از نشانگرهای بیولوژیک با نیمه عمر طولانی **در صورت مواجهه ناگهانی با سطوح پائین یک ترکیب در اثر یک حادثه، و عدم وجود زمان کافی جهت تجمع.**

زمان نمونه برداری و نیمه عمر



نشانه‌های بیولوژیک اختصاصی مواجهه با بنزن

➤ نشانه‌های با نیمه عمر کوتاه

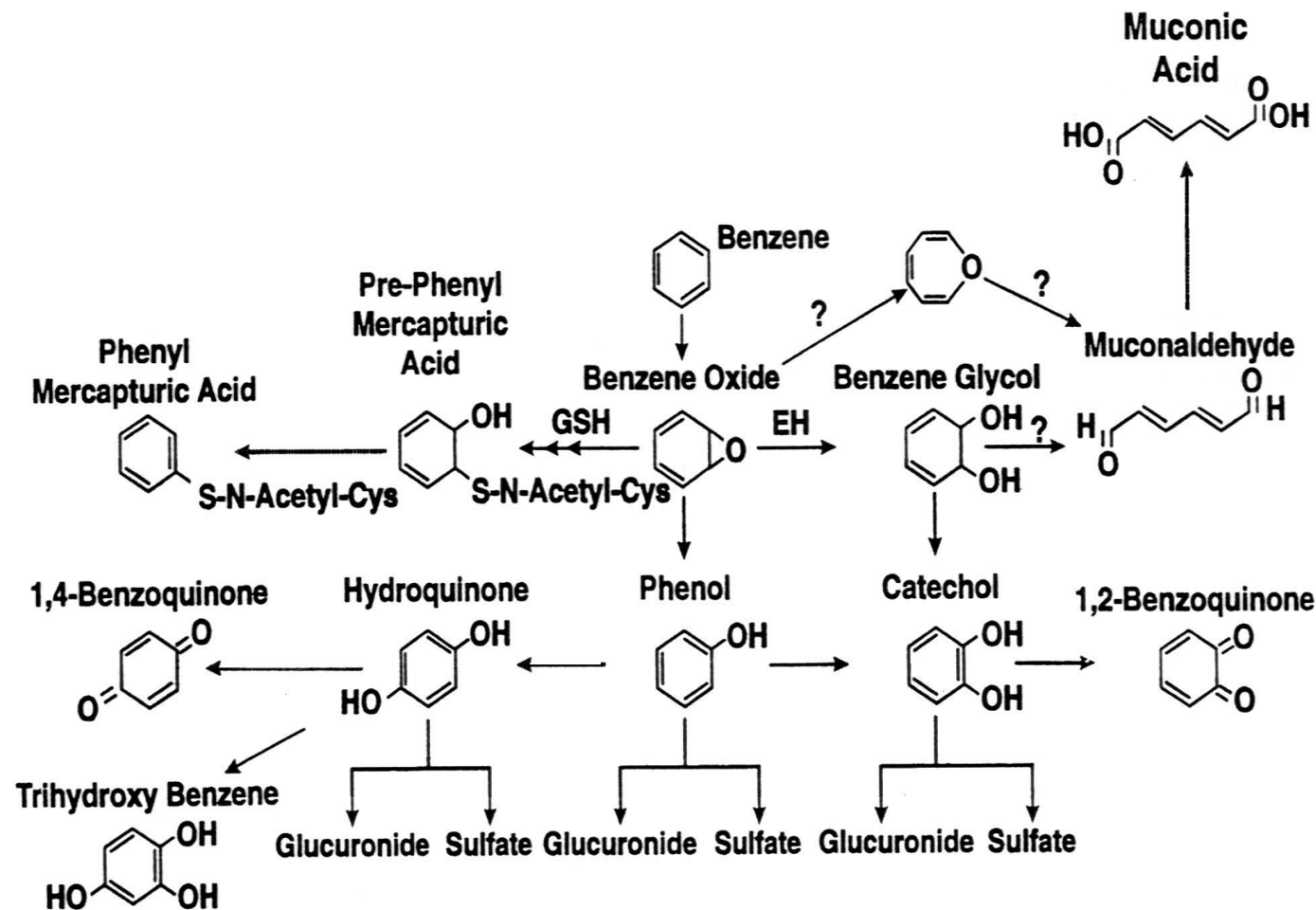
✓ فنیل مرکاپتوریک اسید

✓ موکونیک اسید

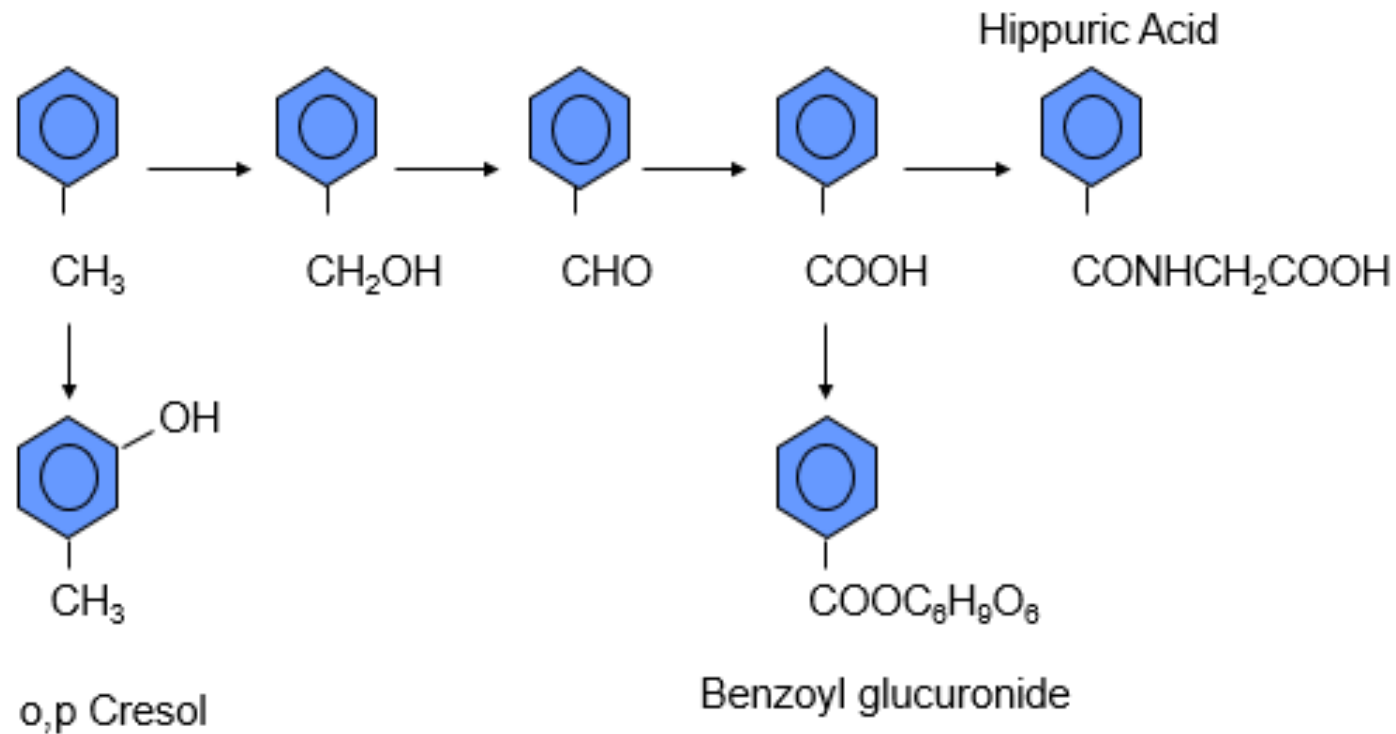
➤ نشانه‌های با نیمه عمر طولانی

✓ اتصالات قوی فنول با آلبومین

✓ اتصالات قوی فنول با هموگلوبین



نشانه‌های بیولوژیک اختصاصی مواجهه با تولوئن



مواجهه با مخلوط مواد

فرض اول:

➤ **مهيار سريع متابوليسم** تولوئن به اسيد هيپوريك در صورت **مسموميت حاد** با الكل در کمتر از ۱۰ ساعت

✓ افزایش سطوح تولوئن خون از میزان قابل پیش‌بینی

✓ کاهش سطوح اسید هیپوریک ادرار از میزان قابل پیش‌بینی

فرض دوم:

➤ **القاء متابوليسم** تولوئن به اسيد هيپوريك در صورت **مسموميت مزمن** با الكل و عدم وجود مسموميت حاد با الكل در کمتر از ۱۰ ساعت

✓ کاهش سطوح تولوئن خون از میزان قابل پیش‌بینی

✓ افزایش سطوح اسید هیپوریک ادرار از میزان قابل پیش‌بینی

پایش بیولوژیک

- **سنجش غلظت** یک ماده شیمیائی یا متابولیت‌های آن در **ماتریکس‌های بیولوژیک**
- امکان ارزیابی مواجهه کارگران با مواد شیمیایی موجود در محیط کار از طریق اندازه‌گیری نشانگرهای مناسب در نمونه‌های بیولوژیک (ادرار، خون و هوای بازدم) در زمان‌های مشخص
- **مکملی** جهت ارزیابی مواجهه از طریق **نمونه‌برداری هوا**
- کاهش ریسک‌های مؤثر بر سلامت کارگران، با شناخت به موقع اثرات برگشت‌پذیر

ضروریات پایش بیولوژیک

- ✓ نیاز به اطلاعات مواجهه فردی
- ✓ تجهیزات حفاظت فردی
- ✓ متابولیسم ایدئوسینکراتیک
- ✓ مواجهات غیر شغلی
- ✓ اثرات بیولوژیکی زودرس

ضروریات پایش بیولوژیک

- ✓ تفاوت فیزیولوژیک و سطح سلامتی کارگران از جمله: ساختار بدنی، رژیم غذایی (آب و مصرف چربی)، فعالیت آنزیمی و متابولیکی، ترکیب مایعات بدن، سن، جنس، بارداری، مصرف دارو و بیماری.
- ✓ فاکتورهای مواجهه شغلی مانند: سرعت، شدت و مدت زمان انجام کار، مواجهه پوستی، دما و رطوبت، مواجهه هم زمان با انواع مواد شیمیایی و سایر عادات شغلی.
- ✓ برنامه زمانی نمونه برداری: رعایت دقیق برنامه زمانی به علت متفاوت بودن فرایندهای توزیع، دفع و تغییرات بیوشیمیایی حاصل از مواجهه با مواد شیمیایی، و توصیه جهت استفاده از شاخص های بیولوژیک مواجهه تنها در صورت رعایت برنامه زمانی توصیه شده.

ضروریات پایش بیولوژیک

- ✓ فاکتورهای روش کار شامل: آلودگی ثانویه نمونه، تخریب نمونه هنگام جمع‌آوری، نگهداری و تجزیه، و اشتباه در انتخاب روش تجزیه
- ✓ موقعیت قرارگیری وسیله پایش هوا نسبت به منطقه تنفسی کارگر
- ✓ توزیع اندازه ذرات و فراهم زیستی
- ✓ میزان اثربخشی وسایل حفاظت فردی
- ✓ فاکتورهای مواجهه غیر شغلی مانند: آلاینده‌های خانگی و محیطی، آلودگی آب و غذا، بهداشت فردی، استعمال دخانیات، دارو و الکل، مواجهه با بعضی مواد شیمیایی که مصرف خانگی دارند، مواجهه با مواد شیمیایی مربوط به تفریح و سرگرمی یا موجود در سایر محیط‌های کاری

نقاط قوت پایش بیولوژیک

- شناسایی و تعیین مقدار ماده شیمیایی که علاوه بر استنشاق، از طریق پوست و خوراکی جذب شده
- اطلاع از مواجهات انجام شده در گذشته و ارزیابی میزان سربار بدن
- شناسایی مواجهات غیر شغلی کارگران
- بررسی میزان اثربخشی وسایل حفاظت فردی و کنترل‌های مهندسی
- نظارت بر شیوه انجام کار

- مشخص‌کننده سایر راه‌های مواجهه
- مشخص‌کننده تاثیر سیستم تهویه
- مشخص‌کننده نقش تغییرات فردی در کینتیک
- مشخص‌کننده مواجهات تجمعی در تمامی شرایط
- معیار مناسبی برای ارزیابی ریسک بهداشتی
- ارزیابی کارایی تجهیزات حفاظت فردی

نقاط ضعف پایش بیولوژیک

- تعداد ترکیباتی که در حال حاضر برای آنها روش پایش بیولوژیک وجود دارد، نسبتاً کم است.
- در مورد مواجهه حاد، پایش بیولوژیک فقط اطلاعات مفیدی در مورد مواجهه با ترکیباتی مانند حلال‌های آروماتیک که به سرعت متابولیزه می‌شوند ارائه می‌کند.
- به طور کلی، شاخص‌های بیولوژیکی دوز داخلی ارزیابی میزان مواجهه را امکان‌پذیر می‌کنند، اما اطلاعاتی درخصوص میزان دقیق ترکیب در اندام‌های حیاتی ارائه نمی‌کنند.
- نیاز به نمونه‌گیری تهاجمی
- امکان سوء استفاده از اطلاعات
- محرمانه بودن
- نیاز داده‌های پراکنده به تفسیر
- هزینه زیاد

شاخص‌های بیولوژیکی مواجهه (Biological Exposure Indices)

✓ شاخص‌های بیولوژیکی مواجهه مقادیر راهنما جهت ارزیابی نتایج پایش بیولوژیک بوده و از نمونه‌های جمع‌آوری شده از کارگران سالمی که از راه استنشاق، در مواجهه با یک ترکیب در محدوده میانگین وزنی-زمانی (Time-weighted average TWA)، حدود مجاز مواجهه شغلی (Occupational Exposure Limit OEL) می‌باشند، به دست می‌آید.

شاخص‌های بیولوژیکی مواجهه

✓ نمادهای ملاحظات BEI - ACGIH

CARBON MONOXIDE: RECOMMENDED BEI

Determinant	Sampling Time	BEI	Notation
<u>Carboxyhemo-</u> globin in blood	End of Shift	3.5%	B, Ns
CO in end- exhaled air	End of Shift	20 ppm	B, Ns

B: significant background in unexposed workers
Ns: not specific, produced by other agents

- B - Background levels expected
- Nq- Non quantitative; Biological monitoring recommended, no BEI.
- Ns- Non-Specific; Need confirmation
- Sq- Semiquantitative (but specific)
 - ✓ Screening test, Confirmatory tests

نمادهای ملاحظات BEI - ACGIH

➤ **B (زمینه):** نشانگر مورد نظر ممکن است به میزان قابل ملاحظه‌ای در نمونه‌های بیولوژیک اخذ شده از افرادی که مواجهه شغلی ندارند نیز یافت شود، این مقادیر زمینه‌ای در تعیین BEI لحاظ شده است.

➤ **Nq (غیر کمی):** بر مبنای مطالعه متون علمی موجود، لازم است برای این ترکیب نیز پایش بیولوژیک منظور شود اما در حال حاضر اطلاعات کافی جهت تعیین BEI اختصاصی موجود نمی‌باشد.

➤ **Ns (غیر اختصاصی):** نشانگر غیر اختصاصی بوده و ممکن است در اثر مواجهه با سایر مواد شیمیایی نیز در نمونه بیولوژیک یافت گردد.

➤ **Sq (نیمه کمی):** هر چند این نشانگر به عنوان شاخص بیولوژیک مواجهه با مواد شیمیایی کاربرد دارد، اما اندازه‌گیری آن از نظر کمی به دقت قابل تفسیر نمی‌باشد. لذا در مواقعی که انجام آزمایش کمی مقدور نباشد و یا آزمایش کمی اختصاصی نبوده و اصل نشانگر مورد سؤال باشد، جهت آزمایش غربال‌گری و اثبات تشخیص، می‌توان از این نشانگر استفاده نمود.

شاخص‌های بیولوژیکی مواجهه (BEIs)

ملاحظات	BEI	زمان نمونه برداری	شاخص	CAS No.	ماده شیمیایی
غیر اختصاصی	۵۰ mg/L	انتهای شیفت	استن در ادرار	[67-64-1]	استن
غیر اختصاصی	۷۰٪ فعالیت پایه خود فرد	اختیاری	فعالیت کولین استرازی در گلبول‌های قرمز	--	آفت‌کش‌های مهارکننده استیل کولین استراز
غیر کمی	--	انتهای شیفت	آنیلین در ادرار *	[62-53-3]	آنیلین
غیر کمی	--	انتهای شیفت	آنیلین آزاد شده از هموگلوبین در خون		
زمینه، نیمه کمی و غیر اختصاصی	۵۰ mg/L	انتهای شیفت	پاراآمینوفنل در ادرار *		
زمینه	۳۵ $\mu\text{gAs/L}$	انتهای هفته کاری	ارسنیک غیر آلی به‌علاوه متابولیت‌های متیله در ادرار	[7440-38-2]	ارسنیک فلزی و ترکیبات غیر آلی محلول (شامل ارسنید گالیم و آرسین)
زمینه	۲۵ $\mu\text{g/g}$ کراتینین	انتهای شیفت	اس- فنیل مرکاپتوریک اسید در ادرار	[71-43-2]	بنزن
زمینه	۵۰۰ $\mu\text{g/g}$ کراتینین	انتهای شیفت	ترانس- ترانس موکونیک اسید در ادرار		

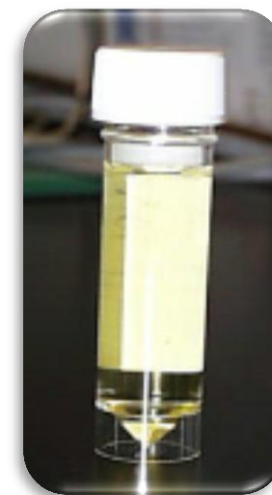
نمونه‌های مورد استفاده در پایش بیولوژیک

✓ خون

✓ ادرار (به دلیل جمع آوری نسبتاً ساده، غیر تهاجمی بودن و پایداری بیشتر از نظر توکسیکوکینتیک، بر خون ارجحیت دارد)

✓ هوای بازدم

✓ چند نمونه بیولوژیکی دیگر شامل: موم درون گوش، مدفوع، مو، ناخن، بزاق، عرق، اشک، سبوم و خلط



زمان نمونه برداری

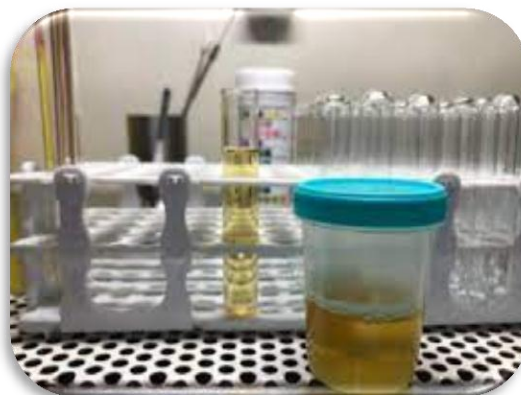
- ✓ از آنجائی که غلظت برخی از نشانگرها ممکن است سریعاً تغییر کند، لذا زمان جمع‌آوری نمونه بسیار حائز اهمیت بوده و بایستی با دقت کنترل و ثبت گردد.
- ✓ زمان نمونه‌برداری با توجه به زمان ماندگاری نشانگر تعیین می‌گردد.
- ✓ مواد شیمیایی که در بدن تجمع می‌یابند، به زمان نمونه‌برداری خاصی نیاز ندارند.
- ✓ در انتخاب زمان نمونه‌برداری، توجه به جنبه‌های مختلف **توکسیکوکینتیک**ی ترکیبات شیمیایی در بدن ضروری است.

زمان نمونه برداری



✓ زمان‌های توصیه شده جهت جمع‌آوری نمونه:

- ابتدای شیفت: ۱۶ ساعت بعد از خاتمه مواجهه
- در طی شیفت: در هر زمان پس از ۲ ساعت مواجهه
- انتهای شیفت: در اولین فرصت پس از خاتمه مواجهه
- انتهای هفته کاری: بعد از ۴ یا ۵ روز مواجهه مداوم
- تصادفی: در هر زمان دلخواه



عوامل مداخله‌گر

✓ عوامل مداخله‌گر مهم در پایش بیولوژیک مواجهات شغلی:

- فاکتورهای فیزیولوژیک شامل رژیم غذایی، جنس و سن
- افزایش میزان آرسنیک ادرار و جیوه خون ناشی از مصرف ماهی و سخت‌پوستان
- افزایش قابل ملاحظه پروتوپورفیرین گلوبول‌های قرمز زنان در مقایسه با مردان علی‌رغم برابر بودن میزان سرب خون آنها
- افزایش میزان کادمیوم ادرار با افزایش سن
- تاثیر سیگار و مصرف الکل بر جابجایی و متابولیسم ترکیبات خارجی
- جذب مستقیم ترکیبات موجود در برگ توتون و تنباکو (مانند کادمیوم و سرب) و یا ترکیبات حاصل از سوختن (مانند منوکسید کربن) از طریق کشیدن سیگار

عوامل مداخله‌گر

- **مهار متابولیسم** بسیاری از حلال‌ها (تری‌کلرواتیلن، گزیلن، استایرن و تولوئن) در صورت **مصرف حتی یک دوز واحد اتانول**، به دلیل رقابت آنزیمی.
- **تأثیر مصرف منظم الکل** بر متابولیسم حلال‌ها از طریق **القای** سیستم اکسیداسیون میکروزوم
- **تأثیر شرایط بیماری‌زایی** بر سطوح مختلف شاخص‌های بیولوژیک
- **از آنجایی که اتانول** از مهمترین مواد القاکننده متابولیکی به شمار می‌آید، لذا بهتر است شاخص‌های مواجهه با حلال‌ها، در روزهایی که افراد الکل مصرف نکرده باشند، تعیین گردد.
- **آسپرین** می‌تواند در تبدیل بیولوژیک گزیلن به متیل هیپوریک اسید تداخل ایجاد کند.

عوامل مداخله‌گر

- **فنیل سالیسیلات** که به طور گسترده‌ای به عنوان داروی ضد درد استفاده می‌شود، می‌تواند باعث افزایش قابل توجه **فنل در ادرار** گردد.
- مصرف **آلومینیم** به عنوان داروی ضد اسید معده نیز منجر به افزایش سطوح آلومینیم در پلاسما و ادرار می‌گردد.
- در صورت وجود **بیماری کلیوی ناشی از آسیب توبولی**، سطوح کادمیوم ادرار به میزان قابل توجهی افزایش یافته و در نتیجه نتایج پایش، گویای میزان مواجهه نمی‌باشد.
- افراد مبتلا به **کم خونی** در مواجهه با فلزات سنگین (جیوه، کادمیوم، سرب و...)، به دلیل سطح پایین گلبول‌های قرمز خون که در انتقال فلزات سمی در خون نقش دارند، **سطوح فلزات در خون، پایین تر از حد انتظار می‌گردد.**

نمونه ادرار

- ✓ مایع بیولوژیکی که بیشتر در سم‌شناسی شغلی برای ارزیابی دوز داخلی یک ماده شیمیایی با استفاده از یک متابولیت یا خود ماده شیمیایی استفاده می‌شود **ادرار** است.
- ✓ انسان و حیوانات به طور مداوم از طریق استنشاق، تماس با پوست و غذا در معرض زنبیوتیک‌ها قرار می‌گیرند. زنبیوتیک‌ها به ترکیبات محلول در آب متابولیزه می‌شوند و از طریق ادرار دفع می‌شوند.
- ✓ برای نظارت موثر بر دوز داخلی با اندازه‌گیری یک ماده شیمیایی در ادرار، نیمه عمر ماده شیمیایی یا متابولیت آن باید در نظر گرفته شود.
- ✓ نمونه‌گیری ادرار نسبت به سایر اشکال نمونه‌گیری مانند بازدم تنفسی و خون **مزیت دارد**. **غیر تهاجمی** است و برای کارگر بسیار کاربردی است.

مقبولیت نمونه ادرار

➤ دستورالعمل سازمان بهداشت جهانی در خصوص حدود قابل نمونه ادرار:

✓ غلظت کراتینین بین $3-0.3 \text{ gr/L}$ یا وزن مخصوص بین $1.030-1.010 \text{ gr/ml}$

✓ لزوم دور ریختن نمونه‌های خارج از مقادیر فوق، و جمع‌آوری نمونه‌های دیگر

✓ عدم مناسب بودن نمونه‌های ادرار خیلی رقیق یا خیلی غلیظ جهت پایش

✓ لزوم انجام معاینات پزشکی از کارگران دارای نمونه ادرار غیر قابل قبول به صورت متوالی

خون

- ✓ نمونه‌گیری خون در سم شناسی شغلی مورد استفاده قرار گرفته است و از نظر تئوری می‌تواند **بهترین همبستگی را بین غلظت اتمسفری یک ماده و دوز داخلی آن** فراهم کند.
- ✓ با این حال، نمونه‌گیری خون **تهاجمی** است و در مواردی که سایر نمونه‌های غیرتهاجمی نتایج به اندازه کافی قابل اعتماد تولید می‌کنند، باید از آن اجتناب شود.
- ✓ به طور کلی نمونه خون برای اهداف تشخیصی استفاده می‌شود.

بازدم تنفسی

- ✓ برای اندازه‌گیری ترکیبات آلی فرار (حلال‌ها) استفاده می‌شود.
- ✓ می‌توان از غلظت موجود در تنفس برای تخمین مواجهه استفاده کرد.
- ✓ پارامترهایی که می‌توانند بر غلظت ترکیبات فرار تأثیر بگذارند عبارتند از:
 - زمان نمونه‌برداری پس از خاتمه مواجهه
 - حلالیت ترکیب در خون (ضریب تقسیم خون - تنفس)
 - نرخ متابولیک ترکیب

ترکیبات آلی فرار با ضریب تقسیم خون-تنفس

- ✓ ترکیبات با حلالیت کمتر غلظت بیشتری را در بازدم ایجاد می کنند.
- ✓ حلال های با **حلالیت بسیار کم** مانند سیکلوهگزان، ان-هگزان، ۲- یا ۳-متیل پنتان و متیل سیکلوپنتان دارای نسبت غلظت در هوا به هوای محیط در محدوده ۰/۸-۱ هستند.
- ✓ در مقابل، ترکیبات با **حلالیت بالا در خون** مانند تولوئن، استایرن، متیل اتیل کتون، استون و دی متیل فرمامید نسبت هوا و هوای محیطی زیر ۰/۵ را نشان می دهند.

مایعات دستگاه تنفسی

- ✓ مایعات دستگاه تنفسی که برای ارزیابی مواجهه داخلی مورد استفاده قرار گرفته‌اند شامل خلط، شستشوی بینی و لاواژ برونکوالوئولار است.
- ✓ نمونه‌برداری از لاواژ برونکوالوئولار نیاز به نمونه‌گیری تهاجمی دارد، اما به طور منظم در تشخیص بیماری‌های تنفسی استفاده می‌شود و در مطالعات علمی به جمعیت‌های داوطلب و نه عموم مردم یا جمعیت شاغل محدود شده است.
- ✓ نمونه‌های لاواژ بینی را می‌توان با نمونه‌گیری غیرتهاجمی به دست آورد. لاواژ بینی ساده، غیرتهاجمی و بدون ضربه است.

تست‌های عملکرد تنفسی

- ✓ تست‌های عملکرد تنفسی معمولاً جزو **نشانگرهای بیولوژیکی اثرات** در نظر گرفته می‌شوند.
- ✓ مشاهدات مختلف نتایج تست عملکرد تنفسی در افراد بدون علامت، فرصتی برای بررسی چنین آزمایشاتی به عنوان نشانگر حساسیت به بیماری است.
- ✓ پیگیری بیشتر مطالعات در مورد پیشرفت بیماری تنفسی در یک جمعیت بدون علامت، می‌تواند پتانسیل تست‌های تنفسی را به عنوان نشانگرهای بیولوژیکی حساسیت روشن کند.

ضمانت کیفی

➤ **برنامه تضمین کیفیت پایش بیولوژیک:**

- ✓ ممانعت از آلودگی ثانویه نمونه‌ها
- ✓ ممانعت از تخریب نمونه‌ها هنگام جمع‌آوری
- ✓ جمع‌آوری نمونه‌ها با استفاده از ظروف مناسب
- ✓ ثبت دقیق مشخصات فرد نمونه‌دهنده، زمان نمونه‌گیری و شرایط زمانی- مکانی مواجهه بر روی نمونه‌ها
- ✓ استفاده از روش تجزیه آزمایشگاهی با صحت، دقت و حساسیت مناسب
- ✓ تجزیه نمونه‌ها مطابق با ضوابط کنترل کیفیت معمول آزمایشگاهی
- ✓ ارسال یک‌سری نمونه کور شامل انواع نمونه شاهد و نمونه‌های حاوی استاندارد افزوده به آزمایشگاه، جهت ارزیابی صحت و درستی نتایج

کاربرد BEI

- BEI به عنوان راهنمایی جهت ارزیابی خطرات بهداشتی بالقوه در بهداشت حرفه‌ای کاربرد دارد.
- BEI نشان‌دهنده تمایز مشخص بین مرز مواجهات خطرناک و بی‌خطر نمی‌باشد.
- بالا بودن غلظت نشانگر خاصی از BEI، ممکن است منجر به افزایش ریسک سلامت نگردد.
- چنانچه نتایج اندازه‌گیری نمونه‌های مختلف اخذ شده از یک کارگر از BEI بیش‌تر باشد، بایستی علت موضوع بررسی و اقداماتی در راستای کاهش مواجهه انجام گردد.
- اگر نتایج اندازه‌گیری به‌دست آمده از گروهی از کارگران شاغل در یک محیط کاری واحد، از مقادیر BEI تجاوز کند، ثبت اطلاعات مربوط به عملیات کاری و انجام تحقیقات ضرورت می‌یابد.

کاربرد BEI

✓ با توجه به تغییرات طبیعی غلظت BEI در نمونه‌های بیولوژیک، نتایج به‌دست آمده از یک نمونه واحد نبایستی ملاک عمل قرار گرفته و جز در مواقع **نمونه‌برداری مکرر و یا تجزیه تکراری یک نمونه**، عملیات اجرائی را نبایستی به یک نمونه واحد محدود نمود.

✓ چنان‌چه دلایل قانع‌کننده‌ای دال بر معنی‌دار بودن حتی یک نتیجه بالا حاصل از مواجهه زیاد وجود داشته باشد، بهتر است از ادامه کار کارگر ممانعت گردد. در مقابل، مشاهدات زیر مقادیر BEI نیز، لزوماً گویای عدم وجود ریسک مؤثر بر سلامتی نمی‌باشد.

✓ شاخص‌های بیولوژیکی مواجهه **صرفاً جهت کنترل خطرات بهداشتی بالقوه در کارگر** توصیه شده و جهت استفاده در جمعیت‌های عمومی و مواجهات غیر شغلی مناسب نمی‌باشد.

کاربرد BEI

- BEIs برای ۸ ساعت مواجهه روزانه در ۵ روز هفته کاربرد دارد، هر چند ممکن است در برخی مشاغل، از تغییر برنامه زمان کاری استفاده شود، با این وجود کمیته BEI هیچ‌گونه تغییر یا فاکتور اصلاحی را در BEIs توصیه نمی‌کند.
- مقادیر BEI نه خط مرزی بین سلامت و غلظت‌های خطرناک بوده و نه شاخص سمیت محسوب گردیده و لذا بایستی توسط مطلعین بهداشت حرفه‌ای استفاده گردد.
- از آنجائی که دانش متابولیسم، توزیع، تجمع، دفع و اثرات مواد شیمیائی به طور مؤثری در استفاده از BEIs مفید می‌باشد، لذا هنگام توصیه BEI از اطلاعات توکسیکوکینتیک و توکسیکودینامیک نیز بهره گرفته شده است.

طراحی و اجرای برنامه پایش بیولوژیک در محیط کار

□ مراحل اصلی برنامه پایش بیولوژیک

- ✓ مرحله اول: تعریف اهداف برنامه
- ✓ مرحله دوم: انتخاب اشخاص ذیصلاح برای اجرای برنامه
- ✓ مرحله سوم: تعریف استراتژی پایش
- ✓ مرحله چهارم: مشورت با شاغلین و مسئولین
- ✓ مرحله پنجم: بحث و توافق با ذینفعان
- ✓ مرحله ششم: تدوین دستورالعمل برای جمع‌آوری، ذخیره‌سازی، حمل و تجزیه نمونه و ضمانت کیفی
- ✓ مرحله هفتم: مقایسه با مقادیر مرجع و تفسیر نتایج
- ✓ مرحله هشتم: اطمینان از انجام به‌موقع عملیات، ارزیابی نتایج و اثربخشی برنامه

مرحله اول: تعریف اهداف برنامه

✓ اهداف اصلی برنامه‌های پایش بیولوژیک، **مراقبت بهداشتی و ارزیابی مواجهه** می‌باشد.

✓ **در رابطه با تعیین اهداف برنامه‌های پایش بیولوژیک، توجه به موارد زیر توصیه می‌گردد:**

- پایش بیولوژیک **در راستای اهداف** بهداشت حرفه‌ای انجام گیرد.
- هدف از انجام برنامه (مراقبت بهداشتی یا ارزیابی مواجهه) از ابتدا تعیین گردد.
- **استراتژی نمونه‌برداری و روش اندازه‌گیری** با دقت تعیین، و ترجیحا از روشی که کمتر تهاجمی می‌باشد استفاده گردد.
- روش از نظر **اختصاصی بودن و تداخلات احتمالی** ارزیابی گردد.
- رهنمودهای لازم برای تفسیر داده‌ها در روش ارائه، و برای تفسیر نتایج از معیارهای روشن استفاده گردد.

مرحله اول: تعریف اهداف برنامه (ادامه)

- **حد تشخیص روش** مورد استفاده جهت تعیین مقدار نشانگر در گروه کنترل از حساسیت کافی برخوردار باشد.
- در صورت پایین بودن سطوح مواجهه، **از روش‌های جدید مبتنی بر ریزاستخراج توسعه داده شده** جهت ارزیابی مواجهه در مقادیر کم استفاده گردد.
- محدودیت‌های مربوط به **ماتریکس** نمونه و تاثیر آن بر تجزیه ارزیابی گردد.
- به‌طور کلی، روش‌های آماده‌سازی نمونه‌های سرم، خون تام و ادرار متفاوت بوده و از بین بردن اثرات ماتریکس در هر یک از این نمونه‌ها، نیاز به روش‌های جداگانه‌ای دارد.

مرحله دوم: انتخاب اشخاص ذیصلاح برای اجرای برنامه

✓ افراد ذیصلاح، به افرادی که قادر به درک پایش بیولوژیک بوده و از تجربه و دانش کافی برخوردار باشند، اطلاق می‌گردد.

✓ افراد ذیصلاح:

- متخصص سم‌شناسی
- کارشناس بهداشت حرفه‌ای و یا مدیر ایمنی و بهداشت با تجربه
- پزشک طب کار

مرحله سوم: تعریف استراتژی پایش

✓ طراحی و اجرای یک استراتژی پایش به موارد زیر بستگی دارد:

- چه ترکیبی را می‌خواهیم اندازه‌گیری کنیم؟
- چه کسی باید پایش را انجام دهد؟
- زمان نمونه‌برداری و تناوب نمونه‌ها چقدر باشد؟
- شاخص بیولوژیکی مواجهه ترکیب مورد نظر چقدر است؟
- از چه روش تجزیه باید استفاده نمود؟
- مراحل جذب و متابولیسم ترکیب چگونه بوده و چه عواملی بر آن موثر است؟
- باید مراقب بود که نمونه به مواد شیمیایی و یا باکتری آلوده نگردد.
- در صورت لزوم برای نمونه‌های ادرار یا خون، از نگهدارنده مناسب و برای خون باید از مواد ضد انعقاد استفاده شود.
- پایداری نشانگرها در مراحل مختلف حمل نمونه به آزمایشگاه و ذخیره‌سازی ارزیابی گردد.

مرحله چهارم: مشورت با شاغلین و مسئولین

- ✓ اخذ رضایت از شاغلین به منظور نمونه‌گیری و پردازش آنها
- ✓ اخذ رضایت خاص برای افشای بیشتر نتایج
- ✓ مطلع نمودن کارگران از لزوم کاهش مواجهه در صورت نیاز
- ✓ توجیه کامل کارگران تازه استخدام شده
- ✓ بررسی دوره‌های برنامه پایش بیولوژیک

- شاغلین یا مسئولین نیز موظفند که اطلاعات مهم و مورد نیاز لازم جهت اجرای موفقیت آمیز برنامه را فراهم نمایند.

مرحله پنجم: بحث و توافق با ذی‌نفعان

✓ جهت اندازه‌گیری نشانگرها در مایعات بیولوژیک یا هوای بازدم، بایستی به افراد این اطمینان داده شود که حقوق آنان حفظ خواهد شد.

- اخذ رضایت آگاهانه از شاغلین قبل از نمونه‌گیری
- تجزیه نمونه‌ها تنها جهت مواردی که در رضایت‌نامه قید شده و مراقبت شدید برای تضمین پایبندی به این مورد.
- ارائه نتایج و توضیحات مربوطه به ذی‌نفعان، قبل از ارائه به اشخاص دیگر

مرحله ششم

✓ تدوین دستورالعمل برای جمع‌آوری، ذخیره‌سازی، حمل و تجزیه نمونه و ضمانت کیفی

☐ جمع‌آوری نمونه

☐ ذخیره نمونه

☐ حمل نمونه

☐ تجزیه نمونه و ضمانت کیفی

مرحله هفتم: مقایسه با مقادیر مرجع و تفسیر نتایج

✓ مقادیر مرجع، سطوح شاخص‌های بیولوژیکی را در افراد در مواجهه با ترکیبات سمی مورد مطالعه قرار می‌دهد.

✓ اشاره به این مقادیر به‌منظور مقایسه اطلاعات به دست آمده از طریق برنامه‌های پایش بیولوژیکی، ضروری می‌باشد.

مرحله هشتم

- ✓ چه اقداماتی در پاسخ به نتایج باید اتخاذ نمود؟
- ✓ اقدامات اتخاذی مناسب کدام است؟
- ✓ اثربخشی اقدامات ارزیابی شده است؟
- ✓ آیا اقدامات و روش‌های فعلی انجام کار مناسب و موثر می‌باشند؟
- ✓ آیا اقدامات اضافی مورد نیاز است؟

حدود مجاز عوامل شیمیایی محیط کار

ACGIH : Threshold Limit Value (TLV)

NIOSH : Recommended Exposure Level (REL)

OSHA : Permissible Exposure Limit (PEL)

وزارت بهداشت درمان و آموزش پزشکی

Allowable Occupational Exposure (AOE)

AOE = تماس مجاز شغلی

حد مجاز مواجهه شغلی

✓ به طور کلی، حد مجاز مواجهه شغلی عوامل شیمیایی در چهار دسته طبقه‌بندی شده‌اند:

✓ متوسط وزنی-زمانی (TWA)

✓ حد مواجهه کوتاه مدت (STEL)

✓ حد مجاز سقفی (C)

✓ حد مجاز سطح (SL)

حد مجاز شغلی - متوسط وزنی، زمانی (OEL-TWA)

✓ ماده شیمیایی در ۸ ساعت کار روزانه و ۴۰ ساعت کار در هفته به طوری که مواجهه مستمر و روز به روز با این مقدار تقریباً در کلیه کارگران باعث ایجاد عارضه نامطلوبی نگردد مشروط بر آنکه فاصله زمانی بین پایان ۸ ساعت کار و شروع مجدد آن کمتر از ۱۶ ساعت نباشد و در این مدت با همان مواد شیمیایی یا عوامل تشدید کننده اثرات آنها مواجهه نداشته باشند.

حد مجاز مواجهه کوتاه مدت (OEL-STEL)

✓ OEL-STEL حد مجاز مواجهه ۱۵ دقیقه‌ای با یک ماده شیمیایی که در هیچ دوره ۱۵ دقیقه‌ای از یک نوبت کاری نباید غلظت آن ماده از این حد بیشتر باشد، حتی اگر میانگین مواجهه ۸ ساعته شاغلین کمتر از OEL-TWA آن ماده باشد.

✓ OEL-STEL غلظتی از یک ماده شیمیایی است که کارگران می‌توانند برای کوتاه مدت با غلظت‌های کمتر از آن به‌طور مداوم مواجهه داشته باشند بدون آنکه عوارض زیر را ایجاد کند:
- تحریک، آسیب‌های بافتی مزمن یا غیرقابل برگشت، اثرات سمی وابسته به میزان دوز، رخوت و خواب آلودگی

✓ این دوره زمانی مواجهه ۱۵ دقیقه‌ای می‌تواند حداکثر تا ۴ مرتبه در طول ۸ ساعت کار مداوم تکرار شود، مشروط بر آنکه فاصله بین دو دوره ۱۵ دقیقه‌ای کمتر از ۶۰ دقیقه نباشد.

حد مجاز مواجهه شغلی سقفی (OEL-C)

✓ عبارت است از غلظتی از ماده شیمیایی که مواجهه شغلی بیش از آن حد حتی برای یک لحظه نیز مجاز نیست.

✓ اگر سنجش لحظه‌ای غلظت ماده شیمیایی (برای مقایسه با OEL-C) امکان پذیر نباشد، نمونه‌برداری باید در حداقل زمانی کافی انجام شود تا مواجهه معادل با حد مجاز سقفی یا بیشتر از آن تشخیص داده شود.

حد مجاز مواجهه شغلی بر روی سطوح (OEL-SL)

✓ غلظتی از مواد شیمیایی بر روی سطوح تجهیزات و وسایل محل کار که در صورت تماس‌های مستقیم یا غیرمستقیم با آن، احتمال ایجاد اثرات زیان‌آور وجود ندارد.

✓ نظر بر آن است که OEL-SL به عنوان تکمیل کننده حدود مجاز مواجهه شغلی هوابرد، به ویژه در خصوص موادی که عوارض پوستی (با نماد Skin) حساسیت‌زایی پوستی (با نماد DSEN) و یا حساسیت‌زایی تنفسی (با نماد RSEN) ایجاد می‌کنند، مورد استفاده قرار می‌گیرد تا بتوان معیارهای کمی را جهت ایجاد غلظت‌های قابل قبول بر روی سطوح، برحسب 100 mg/cm^2 فراهم کرد.