p-AMINOFENOL JAKO WSKAŹNIK NARAŻENIA

NA ANILINĘ I NITROBENZEN

1. **NARAŻENIE NA NITROBENZEN**
	1. **Wchłanianie przez:**

- drogi oddechowe

- przewód pokarmowy

- skórę

Ciekły nitrobenzen wchłania się przez nieuszkodzoną skórę, szybkość wchłaniania wzrasta z podwyższeniem temperatury skóry, natomiast zmniejsza się w miarę czasu trwania kontaktu nitrobenzenu ze skórą.

W warunkach przemysłowych ma znaczenie aktualne skażenie skóry lub odzieży, ponieważ ze względu na dużą lotność nitrobenzen nie gromadzi się na skórze ani na odzieży w kolejnych dniach. Pary nitrobenzenu również wchłaniają się przez skórę. Nie zaobserwowano istotnego zmniejszenia wchłanianie par przez skórę w przypadku stosowania odzieży ochronnej.

* 1. **Biotransformacja**

 Biotransformacja przebiega w kierunku utlenienia, prowadzącego do powstania fenoli oraz redukcji grupy nitrowej do aminowej. W wyniku przemian powstają w ustroju wszystkie izomery nitrofenoli oraz aminofenoli, które są wydalane w postaci sprzężonej z kwasem siarkowym i glukuronowym. U królików 20% dawki wydala się w postaci związków nitrowych, 36% dawki jako związki aminowe, przy czym w największej ilości występują izomery para:

* p-aminofenol - około 30% dawki,
* p-nitrofenol - około 9% dawki.

Poza tym stwierdzono:

- o-nitrofenol - 0,05% dawki,

- m-nitrofenol - 4% dawki,

- 4-nitrokatechol – 0,5% dawki,

- anilina,

- o-aminofenol, po ~ 0,5 - 0,6% dawki.

- m-aminofenol,

Wydajność przemiany nitrobenzenu do poszczególnych metabolitów wydaje się w dość silnie zależna od dawki. U ludzi eksponowanych na nitrobenzen w przemyśle – ale tylko w przypadkach dużej ekspozycji stwierdzono w moczu obecność p-aminofenolu. Przy niskiej ekspozycji, odpowiadającej dawkom dopuszczalnym zgodnie z NDS (3mg/m3), metabolitu tego nie stwierdzono w moczu. Natomiast p-nitrofenol występuje w moczu nawet w przypadku małej ekspozycji w ilości ok. 13%.

Tkanka tłuszczowa staje się magazynem nitrobenzenu w ustroju, co przedłuża znacznie jego wydalanie. W warunkach codziennej ekspozycji, nitrobenzen silnie kumuluje się w organizmie.

* 1. **Wydalanie**

- głównie z moczem

- część w postaci niezmienionej z powietrzem wydychanym

Stwierdzono, że w przewlekłym zatruciu nitrobenzenem oba metabolity: p-nitrofenol i p-aminofenol są wydalane z moczem w ciągu miesiąca. Średni stosunek wydalania tych metabolitów wynosił 2:1 z przewagą p-nitrofenolu.

Najwyższa dawka dzienna (NDD) dla nitrobenzenu wynosi około 25mg, a najważniejsze dopuszczalne stężenie w środowisku pracy (NDS) - 3mg/m3. Jako wskaźnik dopuszczalnego stężenie w materiale biologicznym (DSB) ustalono wydalanie p-nitrofenolu z moczem, pobranym pod koniec zmiany roboczej na 0,170-0,230mg/godz.

* 1. **Działanie toksyczne (silny środek methemoglobinotwórczy)**

 a) objawy zatrucia ostrego:

- na skutek methemoglobinemii powstaje silne niedotlenienie ustroju z objawami sinicy (występują jednocześnie bóle głowy, nudności, wymioty, zaburzenia wzroku),

* objawy ze strony o.u.n. (utrata przytomności, śpiączka, zanik odruchów, sztywność karku, drgawki),
* śmierć - na skutek niewydolności krążenia i porażenie ośrodka oddechowego.

Objawy zatrucia ostrego występują z opóźnieniem 1-4 godzin w stosunku do czasu wchłonięcia trucizny.

1. objawy zatrucia przewlekłego:

- zmiany we krwi,

- uszkodzenie układu krwiotwórczego, wątroby i śledziony.

1. **NARAŻENIE NA ANILINĘ**

**2.1. Wchłanianie**

* w postaci ciekłej - z przewodu pokarmowego i przez skórę,
* w postaci par - przez układ oddechowy i skórę.

Wzrost temperatury powietrza z 25°C do 30°C powoduje wzrost szybkości wchłaniania par aniliny przez skórę o około 20%. Wzrost wilgotności powietrza w temperaturze 25°C przyspiesza wchłanianie par aniliny o około 30% (z 35% do 75%). Praktycznie cała ilość wchłoniętej aniliny jest zatrzymywana w ustroju.

**2.2. Metabolizm**

1. hydroksylacja głównie do p-aminofenolu i p-iminochinonu:



Układ "red-oks" jest odpowiedzialny za utlenianie hemoglobiny do methemoglobiny, z czego wynika methemoglobinotwórcze działanie nitrobenzenu i aniliny.

1. N-hydroksylacja



Do pochodnych związków methemoglobinotwórczych należą: anilina, nitrobenzen, dimetyloanilina, nitrofenol, barwniki anilinowe, trotyl, fenylohydroksylamina, niektóre leki (acetanilid, antypiryna, fenacetyna, paracetamol, sulfonamidy, trional, plazmochina).

Proces utleniania Hb do MetHb ma charakter katalityczny i teoretycznie jedna cząsteczka p-aminofenolu mogłaby utlenić wielką liczbę cząsteczek Hb. Methemoglobinotwórcze działanie jest hamowane dzięki procesom sprzęgania i wydalania p-aminofenolu z ustroju z kwasem glukuronowym lub siarkowym.

Wydalanie p-aminofenolu z moczem przy pięciogodzinnym wchłanianiu aniliny, niezależnie od drogi i postaci wchłaniania, osiąga u ludzi maksymalną szybkość między 6. a 8. godziną od początku wchłaniania. Ilościowy wskaźnik wchłaniania aniliny oparty został na oznaczeniu szybkości wydalania p-aminofenolu w moczu robotników, pobranego między 6. a 8. godziną od początku pracy i pozwala na określenie wchłoniętej dawki aniliny w warunkach przemysłowych nie zależnie od drogi wchłaniania. Proponowana najwyższa dawka dzienna (NDD) dla aniliny wynosi 35mg, co odpowiada w przybliżeniu w okresie maksymalnego wydalania p-aminofenolu z moczem pod koniec zmiany roboczej - 2,5mg/godz. Wartość tę przyjęto za najwyższą dopuszczalną szybkość wydalania p-aminofenolu z moczem u ludzi narażonych na działanie aniliny. NDS w miejscu pracy wynosi 5mg/m3, a NDS w powietrzu atmosferycznym 0,03 mg/m3.

**2.3. Działanie toksyczne**

Najbardziej charakterystyczny objaw to methemoglobinemia wywołana działaniem układu red-oks (p-aminofenol ↔ p-iminofenol), w związku z tym powstanie MetHb występuje po czasie koniecznym do utlenienia aniliny:

1. objawy zatrucia ostrego:
* początkowo pobudzenie o.u.n., tzw. upojenie anilinowe,
* następnie: objawy niedotlenienia tkanek i zaburzenia krążenia na skutek methemoglobinemii z wyraźną, postępującą sinicą palców, końców uszu i warg,
* obraz bardzo ciężkiego zatrucia jest podobny do obrazu nitrobenzenem i objawia się: zawrotami i bólami głowy, nudnościami, wymiotami, podrażnieniem pęcherza moczowego z krwiomoczem, sennością, śpiączką, drgawkami, śmiercią po podrażnieniu ośrodka oddechowego;
1. objawy zatrucia przewlekłego są wywołane wieloma powtarzającymi się zatruciami podostrymi. Występują objawy neurastenii:

- uczucie osłabienia,

- zawroty głowy,

- znużenie,

- niekiedy zmiany psychiczne.

Alkohol etylowy wyraźnie wzmaga objawy zatrucia aniliną, a szczególnie zmiany w układzie nerwowym, wątrobie, nerkach, szpiku.

**2.4. Leczenie**

- usunąć chorego z atmosfery aniliny,

* zmyć skórę mydłem lub 5% kwasem octowym i wodą,
* wykonać płukanie żołądka lub wywołać wymioty i podawać węgiel, jeśli doszło do zatrucia doustnego,

- podać tlen (w przypadku spłycenia oddechu lub objawów niedotlenienia; w ciężkich przypadkach przetaczać krew, jeśli methemoglobinemia nie reaguje na podanie 1% roztworu błękitu metylenowego),

- podać środki moczopędne w celu zwiększenia diurezy i szybszego wydalenia metabolitów aniliny z moczem.

**2.5. Profilaktyka**

- automatyzacja i hermetyzacja urządzeń,

- bardzo czysta odzież ochronna,

- okresowe badanie moczu robotników na zawartość p-aminofenolu w celu dokonania indywidualnej oceny narażenia na danym stanowisku roboczym, na podstawie wskaźnika narażenia na anilinę,

- badanie zmian krwi.

**2.6. Badania laboratoryjne**

- stężenie methemoglobiny we krwi,

* liczba czerwonych krwinek może spaść do 20-30% normy,
* uszkodzenie komórki wątrobowej powoduje wzmożoną aktywność transaminaz i małą fosfatazy alkalicznej,
* obecność p-aminofenolu w moczu wskazuje na długotrwałą ekspozycję,
* krwiomocz jest rezultatem podrażnienie pęcherza lub nerek bądź hemolizy,
* może wystąpić upośledzenie czynności nerek.