

mgr GRAŻYNA LEBRECHT  
prof. dr hab. SŁA WOMIR CZERCZAK  
doc. dr hab. WIESŁAW SZYMCZAK  
Instytut Medycyny Pracy  
im. prof. dr. med. Jerzego Nofera  
90-950 Łódź  
ul. św. Teresy 8

# Benzen

## Dokumentacja proponowanych wartości dopuszczalnych poziomów narażenia zawodowego \*

NDS: 1,6 mg/m<sup>3</sup>

NDSch: –

DSB - kwas *S*-fenylomerkapturowy: 25 µg/g kreatyniny  
kwas *trans*-, *trans*-mukonowy: 500 µg/g kreatyniny

Rc - czynnik rakotwórczy dla ludzi

Sk - substancja wchłania się przez skórę

Data zatwierdzenia przez Zespół Ekspertów: 27.09.2000

Data zatwierdzenia przez Komisję ds. NDS i NDN: 9.11.2000

Benzen jest jednym z najbardziej rozpowszechnionych związków organicznych. Jest otrzymywany z ropy naftowej podczas katalitycznego reformingu, w procesach alkalizacji i odwodornienia pochodnych benzenu, a także podczas cyklizacji i aromatyzacji węglowodorów parafinowych. Benzen znajduje zastosowanie w przemyśle chemicznym jako produkt wyjściowy w syntezie organicznej. Stanowi wysokoenergetyczny składnik benzyny silnikowej.

Liczbę osób potencjalnie narażonych zawodowo na benzen w Polsce ocenia się na 8000. W 1997 r. stwierdzono, że około 1450 osób pracowało w narażeniu na benzen o stężeniach powyżej obowiązującej wartości NDS. Publikowane w światowym piśmiennictwie dane odnośnie do poziomów narażenia na różnych stanowiskach pracy podają informacje o stężeniach benzenu w zakresie 0,16 mg/m<sup>3</sup> ÷ 266 mg/m<sup>3</sup>, przy czym około 60% pracowników jest narażonych na benzen o stężeniu około 0,32 mg/m<sup>3</sup>, a tylko 1% - na benzen o stężeniu większym. Ze względu na zawartość benzenu w benzynie i spalinach silników samochodowych oraz w dymie tytoniowym narażenie pozazawodowe na benzen staje się istotnym problemem. Innym źródłem pozazawodowego narażenia na benzen jest obecność benzenu w produktach spożywczych i w wodzie pitnej.

Benzen wchłania się głównie w postaci par drogą oddechową, a ciekły benzen jest wchłaniany przez skórę. U ludzi ostre zatrucia benzenem o dużych stężeniach (od 10000 do 65 200 mg/m<sup>3</sup> przez 5 ÷ 10 min) prowadzą do śmierci, poprzedzonej objawami narkotycznymi, arytmia i zaburzeniem oddychania.

---

\* Wartości normatywu benzenu obowiązują zgodnie z rozporządzeniem ministra pracy i polityki społecznej z dnia 29 listopada 2002 r. DzU nr 217, poz. 1833.

Metodę oznaczania stężenia benzenu na stanowiskach pracy opublikowano w "Podstawach i Metodach Oceny Środowiska Pracy" 2000, nr 3 (25).

U zwierząt doświadczalnych w zatruciach ostrych benzen wykazuje niewielką toksyczność, na co wskazują wartości dawek LD<sub>50</sub> i LC<sub>50</sub>: dla szczurów wynoszą one 3000 ÷ 5870 mg/kg m.c., wartość LC<sub>50</sub> dla szczurów wynosi 44600 mg/m<sup>3</sup>/4 h, a dla myszy - 32000 mg/m<sup>3</sup>. Śmierć zwierząt następowała w wyniku zaburzeń w układzie sercowo-naczyniowym, oddechowym i nerwowym.

Po długotrwałym działaniu par benzenu o małych stężeniach zaznacza się wpływ związku na krew i narządy krwiotwórcze. O hematotoksyczności benzenu zarówno u ludzi, jak i u zwierząt świadczy spadek liczby jednego lub wielu elementów komórkowych krwi obwodowej, prowadzącego do niedokrwistości aplastycznej, leukopenii lub trombocytopenii. W zaawansowanych przypadkach dochodzi do znacznego zmniejszenia liczby wszystkich elementów morfotycznych - pancytopenii, często poprzedzającej wystąpienie białaczki.

U osób narażonych na benzen występowanie białaczek zostało potwierdzone na podstawie wyników badań epidemiologicznych. Obserwuje się ostrą białaczkę szpikową, przewlekłą białaczkę szpikową i limfatyczną oraz szpiczaka mnogiego. U zwierząt doświadczalnych obok białaczek obserwowano występowanie raka gruczołu Zymbala, jamy nosowej i gębowej, gruczołu napletkowego oraz jajników.

Benzen nie jest czynnikiem mutagennym w testach *in vitro*. Natomiast związek ten i/lub jego metabolity w warunkach *in vivo* mogą indukować aberracje chromosomowe, powodować wzrost częstości mikrojąder lub wymiany chromatyd siostrzanych. Benzen podany do jamy otrzewnej może powodować uszkodzenia morfologiczne plemników.

Genotoksyczność benzenu wykazano u ludzi zawodowo narażonych na ten związek. Benzen nie jest teratogenem dla zwierząt; embriotoksyczność i fetotoksyczność benzenu stwierdzono jedynie wówczas, gdy stosowane stężenia były również toksyczne dla matek.

Wyniki licznych badań epidemiologicznych pozwalają uznać benzen za czynnik kancerogeny dla układu krwiotwórczego i chłonnego człowieka. W IARC zakwalifikowano ten związek do grupy I., czyli uznano benzen za czynnik rakotwórczy dla ludzi. Benzen jest uznany za związek rakotwórczy dla ludzi w USA i w większości państw europejskich. W ustawodawstwie polskim związek ten również umieszczono w wykazie substancji o udowodnionym działaniu rakotwórczym dla ludzi (kategoria I.), a także w wykazie prac wzbronionych pracownikom młodocianym i kobietom w ciąży.

W Polsce dotychczas najwyższe dopuszczalne stężenie benzenu (NDS) w powietrzu środowiska pracy wynosi 10 mg/m<sup>3</sup>, a wartość NDSch - 40 mg/m<sup>3</sup>.

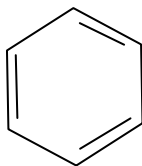
Na podstawie wyników badań epidemiologicznych, a także przyjmując za efekt krytyczny białaczkotwórcze działanie benzenu, proponuje się ustalenie wartości NDS benzenu na poziomie 1,6 mg/m<sup>3</sup> (podobnie jak zrobiono to w ACGIH). Ryzyko wystąpienia białaczki po narażeniu na benzen o tym stężeniu jest zawarte w zakresie 6,6 · 10<sup>-4</sup> ÷ 1,4 · 10<sup>-3</sup>, a więc w zakresie ryzyka akceptowalnego dla narażenia zawodowego.

Ze względu na charakter efektu krytycznego nie ustala się wartości NDSch benzenu. Za wartość DSB benzenu przyjęto poziom kwasu *S*-fenylomerkapturowego w moczu, czyli 25 µg/g kreatyniny i kwasu *trans*-, *trans*-mukonowego - 500 µg/g kreatyniny.

## CHARAKTERYSTYKA SUBSTANCJI, ZASTOSOWANIE, NARAŻENIE ZAWODOWE

### Ogólna charakterystyka substancji (HSDB 1999; IPCS 1993):

- wzór sumaryczny
- wzór strukturalny



- nazwa chemiczna                   benzen
- nazwa w rejestrze CAS           benzene
- numer w rejestrze CAS           71-43-2

- numer RTECS CY1400000
- numer EINECS 200-753-7.

Benzen jest zamieszczony w wykazie substancji niebezpiecznych w rozporządzeniu ministra zdrowia i opieki społecznej z dnia 21.08.1997 r. w sprawie substancji chemicznych, stwarzających zagrożenie dla zdrowia lub życia (DzU nr 105, poz. 671). Jest klasyfikowany jako substancja toksyczna (T) i wysoce łatwo palna (F). Należy do substancji rakotwórczych kategoria 1. (substancja o udowodnionym działaniu rakotwórczym dla człowieka) i ma przypisane następujące zwroty, określające zagrożenie: R11 - substancja wysoce łatwo palna; R45 - może być przyczyną raka; R48/23/24/25 - działa toksycznie w razie narażenia drogą oddechową i kontaktu ze skórą oraz po spożyciu; stwarza poważne zagrożenie zdrowia w następstwie narażenia długotrwałego.

Właściwości fizykochemiczne (HSB 1999; IPCS 1993):

- postać i wygląd w temperaturze pokojowej przezroczysta, bezbarwna ciecz o charakterystycznym aromatycznym zapachu
- masa cząsteczkowa 78,12
- temperatura wrzenia 80 °C
- temperatura topnienia: 6 °C
- gęstość względna (woda = 1) 0,9
- prężność par 101 hPa (w temp. 20 °C); 157 hPa (w temp. 30 °C)
- stężenie pary nasyconej 324 g/m<sup>3</sup> (w temp. 20 °C); 487 g/m<sup>3</sup> (w temp. 30 °C)
- gęstość względna par (pow. = 1) 2,7
- gęstość względna mieszaniny pary/powietrze (pow. = 1) 1,2
- temperatura zapłonu -11 °C
- temperatura samozapłonu 562 °C
- granice stężeń wybuchowych 1,2 ÷ 8% obj. w powietrzu
- współczynnik podziału oktanol/woda (log) 2,15
- próg wyczuwalności zapachowej - 4,8 ÷ 15,04 mg/m<sup>3</sup> w powietrzu;  
2 mg/l w wodzie
- próg smakowy (woda) 0,5 ÷ 4,5 mg/l
- rozpuszczalność w wodzie 1,780 mg/l
- rozpuszczalność w innych rozpuszczalnikach: rozpuszcza się bez ograniczeń w absolutnym alkoholu etylowym, eterze etylowym, kwasie azotowym, acetonie, toluenie; rozpuszcza się w chloroformie, tetrachlorku węgla, disiarczku węgla i olejach
- współczynniki przeliczeniowe: 1 ppm około 3,2 mg/m<sup>3</sup> (w temp. 20 °C);  
760 mmHg);  
1 mg/m<sup>3</sup> około 0,31 ppm.

### Zastosowanie, produkcja, narażenie zawodowe

Benzen jest jednym z najbardziej rozpowszechnionych związków organicznych; w przyrodzie występuje jako składnik ropy naftowej i smoły węglowej.

Benzen jest otrzymywany z ropy naftowej podczas katalitycznego reformingu, w procesach dealkilacji i odwodornienia pochodnych benzenu, a także podczas cyklizacji i aromatyzacji węglowodorów parafinowych (ACGIH 2000; HSDB 1999; IPCS 1993).

Benzen znajduje zastosowanie przede wszystkim w przemyśle chemicznym jako produkt wyjściowy w syntezie organicznej. Stosowany jest do ekstrakcji tłuszczów i olejów roślinnych. Stanowi wysokoenergetyczny składnik benzyny silnikowej, a w benzynie bezołowiowej występuje jako środek przeciwstukowy (IARC 1982; HSDB, 1999).

Benzen występując jako jeden ze składników mieszanin, wchodzi w skład wielu preparatów jako zanieczyszczenie lub domieszka.

Roczna światowa produkcja benzenu w 1997 r. wynosiła 15 mln ton (IPCS 1993). Głównym światowym producentem benzenu są Stany Zjednoczone. W Europie znaczącymi producentami benzenu są: Wlk. Brytania, Niemcy i Holandia.

W Polsce benzen jest produkowany w przemyśle petrochemicznym i koksowniczym.

### **Narażenie zawodowe na benzen**

Narażenie zawodowe na benzen w Polsce występuje w zakładach produkujących i wykorzystujących ten związek oraz wszędzie tam, gdzie są stosowane różne związki chemiczne, w których benzen występuje jako jeden ze składników lub zanieczyszczenie. Głównym źródłem narażenia zawodowego jest przemysł chemiczny.

Z uwagi na fakt, że benzen stanowi zanieczyszczenie rozcieńczalników do farb poliwinylowych, chlorokauczkowych, lakierów poliuretanowych, ftalowych i polichlorowinylnych, a zwłaszcza benzyny ekstrakcyjnej i toluenu technicznego, duża liczba osób zatrudnionych w zakładach produkujących farby i lakiery oraz w tych gałęziach przemysłu, gdzie są one używane (np. przemysł metalowy, meblarski czy poligraficzny) jest narażona na ten związek (IPCS 1993; Toxicological... 1997).

Czynności związane z transportem, magazynowaniem i rozlewaniem benzyny stanowią kolejne źródło narażenia zawodowego dużej grupy pracowników (Tondel i in. 1995; Sherwood, Sinclair 1999; Ramieu 1999; Lagorio i in. 1994).

Liczbę osób potencjalnie narażonych zawodowo na benzen w Polsce ocenia się na około 8000 (Fabianova i in. 1999). Uważa się, że liczba ta jest zaniżona. W 1997 r. stwierdzono, iż w Polsce 1450 osób pracowało w narażeniu na benzen o stężeniach powyżej obowiązującej wartości NDS.

W publikowanych w piśmiennictwie danych, dotyczących poziomów narażenia na różnych stanowiskach pracy, wymieniono stężenia benzenu w zakresie  $0,16 \text{ mg/m}^3 \div 266 \text{ mg/m}^3$ , przy czym około 60% pracowników jest narażonych na benzen o stężeniu około  $0,32 \text{ mg/m}^3$ , a tylko 1% - na związek o stężeniu  $32 \text{ mg/m}^3$  i większym (IPCS 1993).

### **Narażenie pozazawodowe**

Narażenie komunalne na benzen jest skutkiem rozpowszechnienia tego związku w środowisku naturalnym. Szacuje się, że ponad 75% populacji ogólnej pracuje w narażeniu na benzen zawarty w powietrzu atmosferycznym, a głównym źródłem narażenia są zakłady, emitujące benzen, pary benzyny i spaliny samochodowe.

Emisja benzenu z zakładów przemysłowych do atmosfery wynosiła w 1996 r. 59 t/rok. Wielkość emisji z parami benzyny i spalinami samochodowymi szacuje się na 80 ÷ 90% ogólnej emisji benzenu do atmosfery. Benzyny silnikowe zawierają nawet do 5% tego węglowodoru.

Największe stężenia benzenu w powietrzu atmosferycznym notowano w pobliżu autostrad i dróg szybkiego ruchu, w pobliżu dużych stacji benzynowych, na terenach przemysłowych oraz w pobliżu zakładów produkujących lub przetwarzających ten związek.

Na podstawie wyników pomiarów, przeprowadzanych w USA i Europie Zachodniej, wykazano, że stężenie benzenu w powietrzu atmosferycznym waha się w granicach  $95 \div 320 \mu\text{g}/\text{m}^3$ , w zależności od miejsca pomiaru, pory roku czy natężenia ruchu kołowego (Wester i in. 1986; Brief in. 1980).

Palenie papierosów (zarówno czynne, jak i bierne) wydaje się być obecnie coraz bardziej dostrzegalnym źródłem pozazawodowego narażenia na benzen (IPCS 1993). Wyniki badań pozwoliły stwierdzić, że stężenie benzenu w domach osób palących było 2 ÷ 5-krotnie większe niż w powietrzu na zewnątrz domów. Próby powietrza pobrane w restauracjach zawierały benzen o stężeniach  $8,1 \div 11,3 \mu\text{g}/\text{m}^3$  (IPCS 1993).

Innym źródłem pozazawodowego narażenia na benzen jest jego obecność w produktach spożywczych i w wodzie pitnej. Obecność benzenu wykryto w jarzynach, owocach, rybach, produktach nabiałowych, wędzonym mięsie i w napojach. Zawartość benzenu w tych produktach jest różna, zależna od stężeń tego związku w środowisku. Na obszarach przemysłowych i w pobliżu podziemnych zbiorników paliwa stężenia są większe niż na pozostałym obszarze. Również w wodzie pitnej stwierdzono obecność niewielkich ilości benzenu ( $0,1 \div 0,3 \mu\text{g}/\text{l}$ ). Wielkość dobowego wchłaniania benzenu z wody pitnej, żywności i powietrza atmosferycznego przez człowieka żyjącego w środowisku miejskim oszacowano na około  $800 \mu\text{g}$  (IPCS 1993).

## DZIAŁANIE TOKSYCZNE NA LUDZI

### Obserwacje kliniczne. Zatrucia ostre

Benzen jest jedną z najgroźniejszych trucizn przemysłowych, ze względu na dużą jego lotność i możliwość tworzenia dużych stężeń w powietrzu. Szczególnie niebezpieczne są wszelkie procesy o dużej powierzchni parowania a niewielkiej możliwości hermetyzacji.

Zatrucia ostre są zwykle wynikiem wypadków (uwolnienie benzenu) lub jego złego użycia. Wiele odnotowanych w piśmiennictwie wypadków śmiertelnych oraz poważnych skutków zdrowotnych wynikało z "waczenia" klejów lub innych preparatów, zawierających w swoim składzie benzen.

W obrazie klinicznym ostrego zatrucia dominują, w zależności od wielkości stężenia, objawy prenarkotyczne lub narkotyczne. Po narażeniu na związek o bardzo dużym stężeniu ( $20000 \div 60000 \text{mg}/\text{m}^3$ ) w początkowym okresie obserwuje się: euforię, pobudzenie psychoruchowe, drżenia mięśniowe, bóle i zawroty głowy, a następnie zamroczenie, utratę świadomości, zaburzenia oddechu i krążenia (migotanie komór), prowadzące do zgonu (Avis, Hutton 1993; Hamilton 1922; Winek, Collom 1967; 1971). W lżejszych przypadkach zatruc obserwowano euforię, bóle i zawroty głowy, przyspieszenie czynności serca, zaburzenia rytmu serca, nudności, wymioty oraz przemijające objawy podrażnienia spojówek i błon śluzowych górnych dróg oddechowych (Paustenbach i in. 1992; HSDB 2000). Szybkość rekonwalescencji zależy od poziomu i czasu trwania narażenia. Następstwem zatruc o ciężkim przebiegu mogą być zaburzenia psychiczne i uszkodzenie ośrodkowego układu nerwowego (patologiczne zapisy w badaniu elektroencefalograficznym). Cofanie się zmian następuje w miarę poprawy stanu klinicznego. W lżejszych postaciach zatruc objawy neurologiczne ustępują z reguły bez odległych następstw, natomiast mogą ujawnić się zmiany w obrazie morfologicznym

krwi obwodowej w następstwie uszkodzenia szpiku kostnego (Toxicological... 1996; IPCS 1993).

Na podstawie wyników badań sekcyjnych osób, zmarłych wskutek ostrego zatrucia benzenem, wykazano stany zapalne w tchawicy i krtani, przekrwienie bierne w płucach i nerkach, obrzęk płuc i mózgu, zmiany martwicze w wątrobie i nerkach (Winek, Collom 1971; Avis, Hutton 1993; Greenburg 1926; Hamilton 1922; Winek i in. 1967). Najmniejsza dawka śmiertelna dla ludzi (LDL<sub>0</sub>) drogą pokarmową wynosi 50 mg/kg m.c. (RTECS 2000).

Ciekły benzen działa drażniąco na skórę - uszkadzając warstwę keratynową naskórka zmienia jego przepuszczalność i może spowodować wystąpienie rumienia, pęcherzy oraz złuszczone zapalenie skóry. Zmiany w postaci oparzenia II stopnia skóry twarzy, tułowia i kończyn obserwowano u ofiary śmiertelnego zatrucia benzenem (Avis, Hutton 1993). U osób, wykonujących prace z użyciem rozpuszczalników benzenowych obserwowano podrażnienie oczu (Yin i in. 1987).

Skutki ostrego zatrucia ludzi, w zależności od wielkości narażenia na benzen, podano w tabeli 1.

**Tabela 1.**

**Skutki ostrego zatrucia ludzi w zależności od wielkości narażenia na benzen - narażenie inhalacyjne (RTECS 1999; Flury 1928; Avis, Hutton 1993; Cronin 1924)**

Stężenie, mg/m <sup>3</sup>	Skutki narażenia
5	progowe stężenie wyczuwalne zmysłem powonienia
80/8 h	obecność benzenu we krwi, brak objawów
160 ÷ 480/5 h	ból głowy, zmęczenie, nudności, wymioty, osłabienie
1600/1 h	Ból
4800/1 h	objawy zatrucia (nie wyszczególniono)
9600/30 min	objawy podrażnienia błon śluzowych oczu, dróg oddechowych; może być tolerowane przez 0,5 ÷ 1 h
24000/1 h	zagrożenie życia, objawy zatrucia pojawiają się w ciągu 0,5 ÷ 1 h
61000 ÷ 64000/5 10 min	może spowodować śmierć w ciągu 5 ÷ 10 min narażenia

### **Zatrucia krótkoterminowe, podprzewlekłe i przewlekłe**

Po długotrwałym działaniu par benzenu o małych stężeniach zaznacza się wpływ związku na krew i narządy krwiotwórcze.

Kliniczny obraz benzenopatii u ludzi jest zróżnicowany. Ogólnie można wyróżnić: zaburzenia hematologiczne we krwi obwodowej o różnym stopniu nasilenia (nawet do pancytopenii), zmiany hypoplastyczne i hyperplastyczne w szpiku kostnym oraz skutki odległe.

Zaburzenie przewlekłe rozwija się powoli i w sposób mało uchwytany. Wczesne objawy przewlekłego zatrucia benzenem są nie specyficzne i wyróżniają się bólami głowy, sennością, utratą apetytu, osłabieniem i ogólnym złym samopoczuciem. W obrazie krwi obwodowej stwierdza się w niektórych wypadkach podwyższenie liczby czerwonych i białych krwinek. Stopniowo narasta osłabienie i zmniejsza się krzepliwość krwi. Pojawia się krwawienie z dziąseł, skłonność do powstawania podbiegnięć krwawych po niewielkich urazach mechanicznych oraz wydłuża się czas krwawienia.

W następstwie przedłużającego się narażenia obraz zaburzeń hematologicznych ulega nasileniu. Wyniki badania krwi obwodowej wykazują niedokrwistość, leukopenię z trombo-

cytopenią, granulocytopenię, limfopenię, a w zaawansowanych postaciach znaczne zmniejszenie liczby wszystkich elementów morfotycznych (pancytopenię). Na podstawie wyników badania szpiku kostnego początkowo można stwierdzić hyperplazję utkania, następnie hypoplazję oraz zahamowanie czynności płytkotwórczej (IPCS 1993; Toxicological... 1996).

W przebiegu przewlekłego zatrucia benzenem obserwuje się, poza zmianami w układzie krwiotwórczym, zaburzenia czynnościowe ze strony ośrodkowego i obwodowego układu nerwowego - bóle i zawroty głowy, nadmierną senność, a także zaburzenia koordynacji ruchowej i nieprawidłowy zapis EEG (*Kraul i in.* 1988; *Yin i in.* 1987).

Na podstawie wyników badania elektromiograficznego i szybkości przewodzenia, wykonanych u 6 osób ze stwierdzoną benzenową niedokrwistością aplastyczną po przewlekłym narażeniu na benzen o stężeniu  $67 \text{ mg/m}^3$ , wykazano zaburzenia w przewodnictwie mięśniowo-nerwowym u 4 z 6 osób (*Baslo, Aksoy* 1982).

U osób przewlekle narażonych na benzen stwierdzono zapalenie kłębuszkowe nerek, bezmocz i przekrwienie nerek (*Winek, Collom* 1971). Zmiany zachodzące w układzie oddechowym mogą prowadzić do rozedmy płuc, przewlekłego zapalenia oskrzeli i astmy (*Berlin i in.* 1980).

Na podstawie wyników licznych badań można stwierdzić, że w wyniku inhalacyjnego przewlekłego zatrucia benzenem dochodzi do uszkodzenia układu immunologicznego (*Lange i in.* 1973a; 1973b; *Aksoy i in.* 1971; 1974; 1987; *Kipen i in.* 1989; *Ruiz i in.* 1994).

Zmniejszenie liczby leukocytów oraz powiększenie śledziony obserwowano w wyniku narażenia na benzen o stężeniach w zakresie  $96 \div 2080 \text{ mg/m}^3$  (*Aksoy i in.* 1971; 1974; 1987).

*Kipen i in.* (1989) oraz *Yin i in.* (1987) donoszą o spadku limfocytów we krwi obwodowej, a także innych elementów komórkowych krwi w wyniku narażenia na benzen o stężeniach  $48 \div 240 \text{ mg/m}^3$ . Benzen o stężeniu  $< 32 \text{ mg/m}^3$  nie spowodował zaburzeń w układzie immunologicznym u 66 pracowników rafinerii (*Yardley-Jones i in.* 1988).

## Badania epidemiologiczne

Na podstawie wyników badań kilkusetosobowych grup pracowników narażonych na pary benzenu o zmiennych stężeniach wykazano, że skutkiem przewlekłego narażenia na benzen są przede wszystkim charakterystyczne zmiany we krwi.

Na podstawie wyników badań przeprowadzonych wśród 217 mężczyzn narażonych stale na benzen o stężeniu  $48 \div 96 \text{ mg/m}^3$  i okresowo  $672 \text{ mg/m}^3$  przez okres od 4 miesięcy do 17 lat wykazano zmiany w obwodzie krwi obwodowej u 46 osób. Zmiany te wystąpiły pod postacią leukopenii (9,7%), trombocytopenii (1,8%), leukopenii z trombocytopenią (4,6%) i pancytopenią (2,8%) oraz eozynofilii (2,3%), (*Aksoy i in.* 1971).

U 32 pracowników narażanych od 4 miesięcy do 15 lat na benzen o stężeniu  $49 \div 96 \text{ mg/m}^3$  stwierdzono pancytopenię oraz zaburzenia funkcji szpiku kostnego o charakterze hyperplazji i hypoplazji. U większości pracowników uzyskano remisję po przerwaniu narażenia (*Aksoy i in.* 1971; 1972).

Znacznie poważniejsze skutki, jak białaczka i stan przedbiałczkowy obserwowano u 26 z 28 500 pracowników narażonych na benzen o stężeniu  $670 \div 2080 \text{ mg/m}^3$  przez okres od roku do 15 lat. Obserwowano niedokrwistość, leukopenię, pancytopenię, hyperplazję szpiku kostnego i powiększenie śledziony (*Aksoy i in.* 1974).

*Vigliani i Forni* (1976) opisali przypadki niedokrwistości aplastycznej i białaczki wśród włoskich pracowników zatrudnionych w fabrykach obuwia i drukarniach, w okresie od 1928 do 1938 r. Stwierdzono 60 przypadków anemii aplastycznej i 10 przypadków białaczki. Opiszano ponadto przypadki powiększenia śledziony, retikulocytozę i leukocytozę. Autorzy ci opisali także 66 przypadków hemopatii benzenowej wśród pracowników narażonych na ben-

zen w latach 1942-1975. Spośród 66 osób z hemopatią, 7 osób zmarło w wyniku anemii aplastycznej i 11 osób z powodu białaczki. Z obserwacji autorów wynika, że wielu pacjentów powracało do zdrowia po leczonej anemii aplastycznej, w przeciwieństwie do zachorowania na białaczkę, które kończyło się śmiercią.

Badania kohortowe 528729 pracowników narażonych na benzen przeprowadzono w Chinach (*Yin i in. 1987*). Stężenia benzenu w poszczególnych zakładach pracy wynosiły  $0,06 \div 844 \text{ mg/m}^3$ , nie ma jednak danych o czasie narażenia. Na podstawie analizy otrzymanych badań wynika, że takie skutki narażenia, jak: leukopenia, aplastyczna niedokrwistość czy białaczka występowały u osób, które pracowały w narażeniu na benzen o stężeniach  $92,8 \text{ mg/m}^3$ .

Nie obserwowano skutków toksycznych u pracowników zatrudnionych w rafinerii w Teksasie przez okres od roku do 21 lat i narażonych na działanie benzenu o stężeniu  $1,7 \text{ mg/m}^3$  (*Tsai i in. 1983*).

Analizę badań epidemiologicznych związanych z rakotwórczym działaniem benzenu omówiono w rozdziale "Działanie rakotwórcze u ludzi", a skutki przewlekłego działania benzenu u ludzi przedstawiono w tabeli 2.

**Tabela 2.**

**Skutki działania toksycznego benzenu u ludzi (narażenie przewlekłe)**

Stężenie, $\text{mg/m}^3$	Liczba pracowników	Okres narażenia	Skutek	Piśmiennictwo
6,4	35	–	27 osób obraz krwi normalny 8 osób niedokrwistość	MAKWERTEN 1985-1986
32	144	kilka lat	obraz krwi normalny, zmniejszenie aktywności fosfatazy zasadowej	<i>Girard i in. 1970</i>
<33 do> 76,8 okresowo 118 ÷ 422	10	średnio 14,5 lat a 5 osób > 20 lat	niedokrwistość makrocytama; po upływie kilkunastu lat od wycofania benzenu z użytku nie stwierdzono zmian w obrazie krwi obwodowej	<i>Fishbec i in. 1978</i>
96 ÷ 672	217	3 miesiące do 17 lat	u 51 osób zaburzenia w obrazie krwi, małopłytkowość u 44 osób, leukopenia u 21 osób, małopłytkowość z leukopenią u 10 osób, eozynofilia u 5 osób, 1 przypadek zaburzeń morfologicznych płytek, największy odsetek zaburzeń hematologicznych u pracowników zatrudnionych krócej niż rok	<i>Aksoy i in. 1971</i>
272 ÷ 368	10	3 miesiące	nieznaczna niedokrwistość	MAKWERTEN 1985-1986
224 ÷ 320	13	–	leukopenia 4 (31%)	MAKWERTEN 1985-1986
320 ÷ 640	24	–	leukopenia 8 (33%)	MAKWERTEN 1985-1986



cd. tabeli 2.

Stężenie, mg/m <sup>3</sup>	Liczba pracow- ników	Okres narażenia	Skutek	Piśmiennictwo
384 ÷ 1340	16	4 miesiące do 22 lat	prawidłowy obraz krwi - 12,4% odchylenie w jednym z elementów krwi - 23,6% odchylenie w dwóch elementach krwi - 64%	MAK- WERTEN 1985-1986
480 ÷ 2080	32	4 miesiące do 15 lat	małopłytkowość u 28 osób, anemia makro- cytama u 14 osób, absolutna limfopenia u 24 osób, hypoplazja szpiku u 12, a hiper- plazja u 7 osób, u 1 osoby stan preleuke- miczny, śmiertelność ogólna 25%, najwięk- sza w grupie z hypoplazją szpiku	<i>Aksoy</i> i in. 1972
480 ÷ 2080	33	4 miesiące do 15 lat	badanie <i>follow-up</i> przez 2÷17 lat, 44 pa- cjentów z pancytopenią benzenową. Cał- kowita remisja u 23 osób (52%), zgon w następstwie powikłań 14 osób (32%), bia- łaczka u 6 osób (14%) po upływie 0,5÷6 lat od wystąpienia pancytopenii	<i>Aksoy, Endem</i> 1978
640 ÷ 1600	201	3 ÷ 24 lata śr. 9 lat	wśród 201 ludzi z objawami hemopatii benzenowej stwierdzono 24 przypadki bia- łaczki	<i>Vigliani, Saita</i> 1964; <i>Viglia- ni, Forni</i> 1976
672	4	6; 8; 10 i 14 lat	4 przypadki ostrej białaczki szpikowej; u 1 początkowo pancytopenia, następnie małopłytkowość	<i>Aksoy</i> i in. 1972
672 ÷1400	16	1 ÷ 31 lat	niedokrwistość + trombocytopenia - 4/16 trombocytopenia + leukopenia - 5/16 niedokrwistość aplastyczna - 6/16	MAK- WERTEN 1985-1986
ok. 1280	147	ok. 10 lat	u 107 osób zaobserwowano zaburzenia w obrazie krwi obwodowej, najczęściej mało- płytkowość, obniżenie poziomu hemoglobi- ny i zmniejszenie liczby leukocytów we krwi. Badanie 125 osób z tej samej populacji po upływie 9 lat od przerwania narażenia na benzen. We krwi niektórych pracowników stwierdzono utrzymujące się nadal niewiel- kie zmniejszenie liczby płytek krwi. U 1 pracownika ostra limfoblastyczna bia- łaczka poprzedzona pancytopenią	<i>Savilathi</i> 1956

## DZIAŁANIE TOKSYCZNE NA ZWIERZĘTA

### Toksyczność ostra

U zwierząt doświadczalnych w zatruciach ostrych benzen wykazuje niewielką toksyczność po podaniu dożołądkowym. Wartości LD<sub>50</sub> benzenu po podaniu do żołądka szczurów lub myszy

wahają się w granicach 3000 ÷ 5870 mg/kg m.c. dla szczurów i 4700 mg/kg m.c. dla myszy. Zwierzęta młode są bardziej wrażliwe na benzen (*Kissling, Spech* 1971).

Ostre narażenie na benzen o dużym stężeniu drogą inhalacyjną powodowało śmierć zwierząt doświadczalnych. Wartość LC<sub>50</sub> dla szczurów samców rasy Sprague-Dawley po jednorazowym, 4-godzinym narażeniu wynosi 43840 mg/m<sup>3</sup>. U zwierząt padłych stwierdzono przekrwienie narządów wewnętrznych, szczególnie płuc i wątroby (*Smidth* i in. 1980).

Benzen o stężeniu 2972 mg/m<sup>3</sup>/4 h spowodował u szczurów spadek aktywności potencjału wywołanego (*Frantik* i in. 1994), u myszy ten sam skutek obserwowano po narażeniu na benzen o stężeniu 2700 mg/m<sup>3</sup>/2 h (*Frantik* i in., 1994). *Carpenter* i in. (1944) narażali króliki na benzen o stężeniu 144000 mg/m<sup>3</sup>. Po 3-minutowym narażeniu zwierzęta były spokojne, obserwowano znieczulenie płytkie. W miarę upływu czasu obserwowano kolejne skutki narażenia: pobudzenie, drżenie mięśniowe, zanik odruchu źrenicznego na światło, zanik reakcji oka na bodziec dotykowy i mimowolne mruganie. Śmierć zwierząt nastąpiła po 36 min narażenia.

Uogólnione drżenie i porażenie tylnych kończyn obserwowano u myszy po narażeniu na benzen o stężeniach 3200 i 9000 mg/m<sup>3</sup> (*Dempster* i in. 1984).

Narażenie na benzen o dużym stężeniu spowodowało u małą i kotów zaburzenia w układzie sercowo-naczyniowym (*Nakum, Hoff* 1934). W zapisie elektrokardiogramu obserwowano tachykardię komorową oraz skurcze dodatkowe. *Magos* i in. (1990) donoszą o arytmii komorowej u szczurów w wyniku narażenia na benzen o stężeniach 8283 ÷ 26316 mg/m<sup>3</sup> przez 15 min.

Na podstawie wyników badań *Wolfa* i in. (1956) wykazano umiarkowane działanie drażniące benzenu na skórę królika. Na skórze obserwowano zaczerwienienie, obrzęk i nieznacznego stopnia martwicę skóry.

Ciekły benzen wywiera umiarkowane działanie drażniące na oko królika i może spowodować niewielkiego stopnia, odwracalne uszkodzenie rogówki (*Wolf* i in. 1956). Przemijające nasilenie łzawienia obserwowano u szczurów narażonych na benzen o stężeniach 32 ÷ 960 mg/m<sup>3</sup>, 6 h/dzień przez 5 dni/tydzień.

Wartości dawek i stężeń śmiertelnych benzenu oraz skutki narażenia ostrego dla zwierząt laboratoryjnych przedstawiono w tabelach 3 i tab. 4.

**Tabela 3.**

**Ostre działanie toksyczne benzenu - wartości stężeń śmiertelnych dla różnych gatunków zwierząt (RTECS 2000)**

Gatunek zwierząt	Sposób narażenia	Stężenie, mg/m <sup>3</sup>	Skutek
Szczury (samce)	dożołądkowo	5970	LD <sub>50</sub>
Szczury (14-dniowe)	dożołądkowo	3000	LD <sub>50</sub>
Szczury (młode, dojrzałe)	dożołądkowo	3300	LD <sub>50</sub>
Szczury (stare)	dożołądkowo	4900	LD <sub>50</sub>
Myszy (młode, dojrzałe)	dożołądkowo	4700	LD <sub>50</sub>
Psy	dożołądkowo	2000	LDL <sub>0</sub>
Szczury	inhalacyjnie	32000/7 h	LC <sub>50</sub>
Szczury	inhalacyjnie	44600/4 h	LC <sub>50</sub>
Myszy	inhalacyjnie	32000	LC <sub>50</sub>

cd. tabeli 3.

Gatunek zwierząt	Sposób narażenia	Stężenie, mg/m <sup>3</sup>	Skutek
Psy	inhalacyjnie	146000	LC
Szczury	dootrzewnowo	1,1	LD <sub>50</sub>
Myszy	dootrzewnowo	340	LD <sub>50</sub>
Świnka morska	dootrzewnowo	527	LDL <sub>0</sub>
Myszy	na skórę	48	LD <sub>50</sub>

**Tabela 4.**

**Skutki ostrego toksycznego działania benzenu na zwierzęta laboratoryjne**

Gatunek zwierząt	Sposób narażenia	Stężenie lub dawka	Okres narażenia	Skutek	Piśmiennictwo
Szczur	inhalacyjnie	8283 ÷ 26300 mg/m <sup>3</sup>	15 min	dotkliwe skurcze pozazatokowe	<i>Magos</i> i in. 1990
Szczur	inhalacyjnie	2970 mg/m <sup>3</sup>	4h	30-procentowy spadek aktywności potencjału wywołanego w mózgu	<i>Frantik</i> 1994
Szczur	inhalacyjnie	780 ÷ 1690 mg/m <sup>3</sup>	44	oznaki działania hepatotoksycznego - opóźnione wydalanie bromosulfoftaleiny	<i>Smidth</i> i in. 1980
Szczur	dożołądkowo	5,97 g/kg (LDL <sub>50</sub> )		porażenie tylnych kończyn, wybroczyny krwawe z nosa i dróg moczowych; niezbyt żołądka ze złuszczeniem nabłonka części gruczołowej	<i>Withey, Hall</i> 1975
Szczur	dootrzewnowo	0,5 mg/kg		zaburzenia ze strony OUN, drżenie, zaburzenie równowagi	MAK-WERTEN 1985 - 1986
Mysz	inhalacyjnie	2700 mg/m <sup>3</sup>	2h	spadek aktywności potencjału wywołanego	<i>Frantik</i> i in. 1994
Mysz	podskórnice	3 ml/kg		leukopenia, spadek masy ciała	<i>Watanabe, Yoshida</i> 1970
Królik	inhalacyjnie	111600 ÷ 144000 mg/m <sup>3</sup>	3,7 min 5 min 6,5 min 11,4 min 12 min 15,6 min 36,2 min	znieczulenie płytkie pobudzenie, drżenie mięśniowe zanik odruchu źrenicy na światło zanik reakcji oka na bodziec dotykowy zwięźnienie źrenic mimowolne mruganie śmierć zwierząt	<i>Carpenter</i> i in. 1944
Królik	dożylnie	0,088 g/kg		objawy zaburzenia ośrodkowego, układu nerwowego, śmierć	MAK-WERTEN 1985 - 1986

## Toksyczność podostrego, podprzewlekłego i przewlekłego

Układem krytycznym, niezależnie od drogi narażenia, jest układ krwiotwórczy. W obu typach narażenia otrzymano podobne skutki działania toksycznego benzenu, a zasadnicza różnica między nimi dotyczyła stopnia zaawansowania zmian patologicznych i ich odwracalności.

W warunkach podostrego narażenia uszkodzeniu ulega przede wszystkim układ białokrwinkowy, w którego obrębie najbardziej charakterystyczne są zmiany limfocytów, a następnie granulocytów. Efekty toksyczne w następstwie przewlekłego narażenia są bardziej nasilone, a ponadto mogą mieć charakter trwałych zmian, np. nowotworowych (NTP, 1986; Cronkie i in. 1985; 1986; Snyder i in. 1984; 1988; Maltoni i in. 1983; 1985; 1989).

Wyniki licznych badań wskazują na zróżnicowane skutki przewlekłego narażenia zwierząt na benzen, w zależności od gatunku zwierząt, okresu i rodzaju narażenia. Najbardziej odporne na działanie benzenu są szczury, bardziej wrażliwe są myszy i króliki.

### Narażenie inhalacyjne

Inhalacyjne narażenie szczurów i myszy na benzen o stężeniach: 3,2; 32; 96 lub 960 mg/m<sup>3</sup> (6 h/dzień, 5 dni/tydzień) przez 13 tygodni wywołało, zależne od stężenia, zmiany w obrazie krwi (Ward i in. 1985). Zmiany obserwowano po narażeniu na benzen o stężeniach  $\geq 96$  mg/m<sup>3</sup>, przy czym znaczny spadek hematokrytu, hemoglobiny całkowitej, liczby leukocytów, erytrocytów i płytek krwi stwierdzono u myszy narażonych na benzen o stężeniu 960 mg/m<sup>3</sup>. U szczurów obserwowano spadek liczby leukocytów.

Zależny od stężenia wzrost aktywności fosfatazy zasadowej i spadek liczby leukocytów stwierdzono u samic szczura w wyniku narażenia na benzen o stężeniach: 320; 960; 3200 i 9600 mg/m<sup>3</sup> przez okres od 7 do 14 dni (Li i in. 1986).

Samce myszy narażono na benzen o stężeniach 3,5 ÷ 15600 mg/m<sup>3</sup> (5 h/dzień, przez 5 dni), (Green i in. 1981). Granulocytopenię i limfocytopenię obserwowano po narażeniu na związek o stężeniu  $> 330$  mg/m<sup>3</sup>. Wydłużenie czasu narażenia do 10 tygodni spowodowało pojawienie się skutków toksycznych po narażeniu na benzen o stężeniu 32 mg/m<sup>3</sup>.

Szkodliwy wpływ na szpik kostny obserwowano u samic i samców myszy po narażeniu na benzen o stężeniach: 32; 80; 320; 960 lub 1280 mg/m<sup>3</sup> przez okres 2, 4, 8 i 16 tygodni (6 h/dzień, 5 dni/tydzień), (Cronkie 1982; Cronkie i in. 1985; Cronkie, Inoue 1989). Skutki toksyczne obserwowano w wyniku narażenia na benzen o stężeniu  $\geq 320$  mg/m<sup>3</sup>.

W doświadczeniach przewlekłych ( $> 6$  miesięcy) stwierdzono, że narażenie szczurów na benzen o stężeniu 150 mg/m<sup>3</sup> (7 h/dzień, 5 dni/tydzień) przez 8 miesięcy wywołało leukopenię, podczas gdy benzen o stężeniu 100 i 48 mg/m<sup>3</sup> nie wywołał takiego skutku (Deichmann i in. 1963).

Narażenie na benzen o stężeniu 900 mg/m<sup>3</sup> przez całe życie zwierząt powodowało częstszy niż u zwierząt z grupy kontrolnej spadek liczby białych i czerwonych krwinek (77% zwierząt w porównaniu z 42% zwierząt z grupy kontrolnej), częstsze występowanie złogów hemosyderyny w śledzionie (42% w porównaniu do 18% w grupie kontrolnej) i skrócenie czasu przeżycia (51 tygodni w porównaniu z 65 tygodniami w grupie kontrolnej), (IPCS 1993). Wyniki badań histopatologicznych wskazują, że zmianom we krwi obwodowej towarzyszą zmiany w szpiku, które przeważnie cofają się po upływie kilku lub kilkunastu tygodni po przerwaniu narażenia.

Najmniejsze stężenie benzenu, wywołujące zmniejszenie liczby leukocytów i erytrocytów, wynosi 32 mg/m<sup>3</sup>. Narażenie myszy na benzen o tym stężeniu przez okres 25,5 tygodnia (6h/dzień, 5 dni/tydzień) spowodowało zmniejszenie powyższych elementów we krwi obwodowej (Baarson i in. 1984).

Narażenie inhalacyjne na benzen wywiera toksyczny wpływ na układ nerwowy zwierząt doświadczalnych. Świniki morskie narażano na benzen o stężeniach: 2,5; 10 i 40 mg/m<sup>3</sup> (2 h/dzień, 6 dni/tydzień przez okres 30 dni), (Li i in. 1992). Benzen o stężeniu 40 mg/m<sup>3</sup> spowodował spadek siły uchwytu kończyn i zahamowanie aktywności ruchowej. Związek o stężeniach 2,5 i 10 mg/m<sup>3</sup> powodował wzmożoną aktywność ruchową zwierząt, natomiast pozostałe badane parametry nie różniły się w porównaniu do wyników badań zwierząt z grupy kontrolnej. Na podstawie wyników tych badań wyznaczono wartość LOAEL dla efektu neurotoksycznego na poziomie 2,5 mg/m<sup>3</sup> (Li i in. 1992).

Rozen i in. (1984) wykazali immunotoksyczne działanie benzenu w wyniku narażenia inhalacyjnego. Zmniejszenie masy śledziony obserwowano u myszy po narażeniu na benzen o stężeniu 38 mg/m<sup>3</sup>, 2 h/dzień przez 3 dni. Zahamowanie zdolności produkcji dojrzałych limfocytów B w szpiku kostnym i limfocytów T w śledzionie obserwowano w wyniku narażenia na benzen o stężeniach: 32; 96; 320 i 960 mg/m<sup>3</sup>. Na podstawie wyników badań histopatologicznych stwierdzono zmniejszenie liczby komórek limfoidalnych w pochewkach okołotętniczych śledziony i w węzłach chłonnych podzuchwowych. Narażenie myszy na benzen o stężeniu 960 mg/m<sup>3</sup> (6 h/dzień 5 dni/tydzień) przez okres 115 dni spowodowało spadek liczby limfocytów B w śledzionie i szpiku kostnym oraz limfocytów T w grasicy i śledzionie (Rozen i in. 1985).

W badaniach Wellsa i Norlanda (1991) myszy narażano na benzen o zakresie stężeń 9,6 ÷ 7388 mg/m<sup>3</sup>, 6 h/dzień przez 5 dni. Zmniejszenie liczby leukocytów oraz masy śledziony obserwowano po narażeniu na benzen o stężeniu 380 mg/m<sup>3</sup>, dlatego wartość NOAEL została ustalona na poziomie 9,6 mg/m<sup>3</sup>, a wartość LOAEL - 80 mg/m<sup>3</sup>.

Benzen wywiera również wpływ na spadek odporności czynnościowej, powodując zwiększoną podatność na infekcje (Rozenthal, Snyder 1985).

### ***Narażenie dożołądkowe***

Podobne kierunki działania toksycznego stwierdza się u zwierząt laboratoryjnych zatrutowanych benzenem dożołądkowo. Zmniejszenie liczby erytrocytów i limfocytów oraz zmniejszenie stężenia Hgb (hemoglobiny), HCT (hematokrytu), MCV (średniej objętości erytrocytów), MHC (średniej masy hemoglobiny w krwince czerwonej) i MCHC (średniego stężenia hemoglobiny w krwince czerwonej) obserwowano u myszy po podaniu benzenu w wodzie pitnej; ≥ 8 mg/kg m.c. przez 4 tygodnie i 12 mg/kg przez 30 dni (IPCS 1993). Zmniejszenie, zwłaszcza liczby leukocytów, obserwowano u szczurów samców w następstwie 17-tygodniowego podawania benzenu do żołądkowo w dawce 50 mg/kg i większych oraz u samic myszy w dawce 25 mg/kg i większych.

Badanie toksyczności benzenu w warunkach narażenia przewlekłego przeprowadzono w ramach National Toxicology Program m (NTP 1986). Zwierzętom podawano benzen do żołądka woleju kukurydzianym. Doświadczenie wykonano na szczurach szczepu F344/N i myszach szczepu B6C3F1. Zwierzętom podawano benzen w dawkach: 25; 50; 100 i 200 mg/kg/dzień. Największą śmiertelność obserwowano wśród samców szczura, otrzymujących benzen w dawce 200 mg/kg - 60% zwierząt w 92. tygodniu doświadczenia. Większość zwierząt padła w wyniku zmian nowotworowych. Masa ciała zwierząt od 22. tygodnia doświadczenia była znacząco mniejsza w porównaniu ze zwierzętami z grupy kontrolnej. Zależną od dawki limfocytopenię obserwowano u samców szczura w okresie od 3. do 21. miesiąca doświadczenia. Podobne, lecz mniej nasilone zmiany obserwowano u samic. U samców myszy limfocytopenia wystąpiła między 3. a 9. miesiącem doświadczenia i między 12. a 21. miesiącem. U samic limfocytopenia pojawiła się między 12. a 18. miesiącem narażenia.

Dożołądkowe podanie benzenu wywiera wpływ na odporność komórkową i humoralną u zwierząt doświadczalnych. Benzen w dawkach: 8; 40 lub 180 mg/kg/dzień podawany do żołądka myszom przez okres 4 tygodni spowodował, zależny od dawki, spadek liczby leukocytów we krwi obwodowej oraz masy grasicy (*Hsieh* i in. 1988; 1991). Benzen w dawce i 600 mg/kg/dzień spowodował leukopenię i limfopenię u samców i samic szczura 60 dniach narażenia, natomiast u samców i samic myszy po 120 dniach (NTP 1986).

Dożołądkowe podanie benzenu myszom i szczurom w dawce 50 ÷ 200 mg/kg/dzień (samce szczura) lub 25 ÷ 100 mg/kg/dzień (samice szczura oraz samce i samice myszy) 5 dni/tydzień przez 103 tygodnie wywołało u obu gatunków zwierząt zmniejszenie liczby limfocytów i leukopenię (*Huffi* in. 1989). *Maltoni* i in. (1983; 1985) obserwowali zmniejszenie liczby limfocytów u szczurów po podaniu benzenu w dawce 500 mg/kg/dzień przez okres 84 tygodni.

Skutki narażenia podostrego, podprzewlekłego i przewlekłego na zwierzęta doświadczalne podano w tabeli 5 i 6.

**Tabela 5.**

**Następstwa toksycznego działania benzenu na zwierzęta laboratoryjne w warunkach doświadczenia podostrego i podprzewlekłego**

Gatunek zwierząt	Sposób narażenia	Stężenie, mg/m <sup>3</sup>	Okres narażenia	Skutek	Piśmiennictwo
Szczury	inhalacyjnie	100	7 h/dzień 5 dni/tydzień 49 dni	brak zmian	<i>Deichman</i> i in. 1963
Szczury	inhalacyjnie	100	6 h/dzień 5 dni/tydzień 90 dni	nieznaczne zmiany hematokrytu	<i>Ward</i> i in. 1985
Szczury	inhalacyjnie	140,8	5 h/dzień 4 dni/tydzień 35÷56 dni	leukopenia	<i>Deichmann</i> i in. 1963
Szczury	inhalacyjnie	195÷208	5 h/dzień 4 dni/tydzień 14 ÷ 46 dni	leukopenia	
Szczury	inhalacyjnie	960	6 h/dzień 4 dni/tydzień 91 dni	spadek liczby limfocytów, wzrost liczby neutrofilii	<i>Ward</i> i in. 1985
Myszy	inhalacyjnie	32	6 h/dzień 20 dni	zmniejszenie liczby erytrocytów o 10%, zmniejszenie liczby leukocytów o 35%, zmniejszenie przyrostu masy ciała, przemijające zmiany czynnościowe neutrofilów w toku narażenia; nie stwierdzono zmian patologicznych w szpiku kostnym, wątrobie, śledzionie i nerkach	IPCS 1993
Myszy	inhalacyjnie	320	6 h/dzień 5 dni/tydzień 14 dni	o 50% zmniejszenie liczby leukocytów; zmniejszenie liczby komórek prekursorowych w szpiku	<i>Vigliani</i> 1964

cd. tabeli 5

Gatunek zwierząt	Sposób narażenia	Stężenie, mg/m <sup>3</sup>	Okres narażenia	Skutek	Piśmiennictwo
Myszy	inhalacyjnie	320	6 h/dzień 21 dni	zmiany ruchliwości i aktywności fagocytarnej hematofilów, po początkowym wzroście spadek i powrót do wartości kontrolnych; zmniejszenie liczby leukocytów; ogniska hypoplazji w szpiku kostnym	IPCS 1993
Myszy	inhalacyjnie	960	6 h/dzień 5 dni/tydzień 91 dni	zmniejszenie hemoglobiny, liczby erytrocytów, leukocytów i płytek krwi; uszkodzenie szpiku kostnego i śledziony	Ward i in. 1985
Myszy	inhalacyjnie	3200	6 h/dzień 21 dni	zmiany czynnościowe neutrofilów i zmniejszenie liczby leukocytów; ogniska hypoplazji w szpiku kostnym	IPCS 1993
Myszy	dożołądkowo	12	30 dni	zmniejszenie liczby erytrocytów i limfocytów, zmniejszenie stężenia hemoglobiny, hematokrytu	IPCS 1993
Szczury	podskórnice	0,5 ml/kg	22 dni	nadczynność gruczołu tarczycowego	IPCS 1993
Szczury	podskórnice	1 ml/kg	7 dni	niedokrwistość aplastyczna	IPCS 1993
Szczury	podskórnice	1 ml/kg	14 dni	leukopenia	Gerarde 1956
Króliki	podskórnice	0,2 ml/kg	42 ÷ 84 dni	pancytopenia, aberacja chromosomów, zaburzenia w syntezie DNA i RNA	IPCS 1993
Króliki	na skórę		10 ÷ 20 razy	zacerwienienie, rogowaceme skóry	IPCS 1993

**Tabela 6.**

**Następstwa toksycznego działania benzenu na zwierzęta laboratoryjne w warunkach doświadczenia przewlekłego**

Gatunek zwierząt	Sposób narażenia	Stężenie, mg/m <sup>3</sup>	Okres narażenia	Skutek	Piśmiennictwo
Szczury	inhalacyjnie	48	5 h/dzień, 4 dni/tydzień, 7 miesięcy	nie stwierdzono zmian w obrazie krwi obwodowej	Deichmann i in. 1963
Szczury, świnki morskie, psy	inhalacyjnie	56	ciągle przez 127 dni	nie stwierdzono zmian w obrazie krwi obwodowej	Jenkins i in. 1970
Szczury	inhalacyjnie	92,8	6 h/dzień, 4 dni/tydzień, 3 miesiące	nie stwierdzono zmian w obrazie krwi obwodowej	Deichmann i in. 1963

cd. tabeli 6.

Gatunek zwierząt	Sposób narażenia	Stężenie, mg/m <sup>3</sup>	Okres narażenia	Skutek	Piśmiennictwo
Szczury, świnki morskie, psy	inhalacyjnie	96	ciągle przez 90 dni	nie stwierdzono zmian w obrazie krwi obwodowej	<i>Jenkins</i> i in. 1970
Szczury	inhalacyjnie	99,2	5 h/dzień, 4 dni/tydzień, 4 miesiące	nie stwierdzono zmian w obrazie krwi obwodowej	<i>Deichmann</i> i 1963
Szczury	inhalacyjnie	160	8 h/dzień, 5 dni/tydzień, 19 tygodni	leukopenia, zwiększona erytropoeza	<i>Nau</i> i in. 1966
Szczury, świnki morskie, króliki	inhalacyjnie	256÷280	7 h/dzień, 5 dni/tydzień, 204 ÷ 269 dni	zahamowanie przyrostu masy ciała, wzrost masy śledziony i gonad męskich: zmiany patologiczne w szpiku kostnym, nerkach i gonadach męskich; u wszystkich gatunków leukopenia, u świnek morskich po 32 dniach narażenia, u królików po 175 dniach u szczurów po 204 dniach	<i>Wolf</i> 1956
Szczury	inhalacyjnie	320	6 h/dzień, 5 dni/tydzień, 691 dni	niedokrwistość, leukopenia, złogi hemosyderyny w śledzionie	<i>Snyder</i> i in. 1978; 1984
Szczury	inhalacyjnie	320	6 h/dzień, 5 dni/tydzień, całe życie	niedokrwistość, limfocytoza, hyperplazja szpiku	<i>Snyder</i> 1978; 1980
Szczury	inhalacyjnie	640	8 h/dzień, 5 dni/tydzień, 92 dni	leukopenia, pobudzona erytropoeza	<i>Nau</i> i in. 1966
Szczury	inhalacyjnie	960	6 h/dzień, 5 dni/tydzień, 961 dni	niedokrwistość, leukopenia, złogi hemosyderyny w śledzionie	<i>Snyder</i> 1978; 1980
Myszy, samce	inhalacyjnie	960	6 h/dzień, 5 dni/tydzień, 222 dni	skrócenie okresu przeżywalności i zmniejszenie przyrostu masy ciała; po 17 dniach narażenia we krwi ciała Howell-Jolly'go, po 22 dniach anizocytoza, po 92 dniach poikilocytoza i zwiększenie liczby niedojrzałych komórek mieloidalnych; zmniejszenie liczby erytrocytów i limfocytów, neutrofilia od 29 tygodnia narażenia; wzrost liczby zwierząt ze zmianami hypoplastycznymi i hyperplastycznymi szpiku; złogi hemosyderyny w śledzionie niektórych zwierząt	<i>Deichmann</i> i 1963



cd. tabeli 6.

Gatunek zwierząt	Sposób narażenia	Stężenie, mg/m <sup>3</sup>	Okres narażenia	Skutek	Piśmiennictwo
Szczury Myszy (samce)	inhalacyjnie	960	6 h/dzień, 5 dni/tydzień, przez cały okres życia	zwiększona śmiertelność zwierząt, zmniejszenie przyrostu masy ciała; po 2 tygodniach znaczna limfopenia oraz niedokrwistość z granulocytozą i retikulocytozą; hypoplazja szpiku u 81% narażonych; w śledzionie złogi hemosyderyny	<i>Deichmann i in.</i> 1963
Myszy	inhalacyjnie	960	6 h/dzień, 5 dni/tydzień, do 488 dni	niedokrwistość, limfopenia, neutrofilia; u 33% myszy narażonych hiperplazja szpiku zwłaszcza komórek szeregu granulopoetycznego	<i>Deichmann i in.</i> 1963
Myszy	inhalacyjnie	960	6 h/dzień, 5 dni/tydzień, 18 miesięcy	hyperplazja szpiku kostnego	<i>Farris i in.</i> 1993
Myszy	inhalacyjnie	960	6 h/dzień, 5 dni/tydzień, całe życie	niedokrwistość, limfocytopenia, hyperplazja szpiku	<i>Snyder</i> 1978; 1980
Szczury	inhalacyjnie	1280	7 h/dzień, 91 dni	niedokrwistość, leukopenia, trombocytopenia, retikulocytoza	IPCS 1993
Szczury	inhalacyjnie	3200	< 3,5 h/dobę, 5 dni/tydzień, 196 dni	nieznaczna leukopenia, pobudzona erytropoeza	<i>Nau i in.</i> 1966
Szczury	inhalacyjnie	7040	7 h × 133 przez 212 dni	działanie narkotyczne, zahamowanie przyrostu masy ciała, powiększenie śledziony	<i>Wolf i in.</i> 1956
Myszy	inhalacyjnie	9660	6 h/dzień, 5 dni/tydzień, 182 dni	śmierć 50% zatruwanych zwierząt; znaczna limfopenia, niedokrwistość, znaczny ubytek utkania komórkowego w szpiku kostnym i śledzionie, zmniejszenie masy śledziony	<i>Deichmann i in.</i> 1963
Szczury (samce, samice)	dożołądkowo	1 10 50 ÷ 100	5 dni/tydzień, 187 dni	nie stwierdzono zmian we krwi obwodowej nieznaczna leukopenia leukopenia i erytopenia	NTP 1986
Szczury (samce, samice)	dożołądkowo	50 ÷ 200	5 dni/tydzień, 103 tygodnie	zmniejszenie przyrostu ciała myszy u zwierząt otrzymujących benzen w największej dawce: 23% u samców i 9,5% u samic; skrócenie okresu przeżywalności tych zwierząt, limfopenia u zwierząt z wszystkich grup (znaczniejsza po większych dawkach benzenu)	NTP 1986

cd. tabeli 6.

Gatunek zwierząt	Sposób narażenia	Stężenie, mg/m <sup>3</sup>	Okres narażenia	Skutek	Piśmiennictwo
Myszy (samce, samice)	dożołądkowo	25 ÷ 100	5 dni/tydzień, 103 tygodnie	nie stwierdzono klinicznych oznak zatrucia; skrócenie okresu przeżywalności i zmniejszenie masy ciała u samców (19%) i samic (15%) z grupy 100 mg/kg; w okresie od 3. do 21. miesiąca narażenia, limfopenia u samców z grupy narażonej na dawki 50 i 100 mg/kg, w okresie późniejszym zmniejszenie limfocytów nie było mamiennie statystycznie	NTP 1986
Myszy	podskórnice	13	2 razy/tydzień, 44 tygodnie następnie 1 raz/tydzień przez 10 tygodni	u padłych w toku narażenia zwierząt stwierdzono zmiany hypoplastyczne szpiku i zmiany martwicze wątroby	<i>Deichman</i> i in. 1963

## ODLEGŁE SKUTKI DZIAŁANIA TOKSYCZNEGO

### Działanie rakotwórcze dla zwierząt

Na podstawie wyników licznych badań stwierdzono, że benzen wykazuje działanie rakotwórcze u zwierząt laboratoryjnych zarówno po narażeniu drogą inhalacyjną, jak i po podaniu dożołądkowym.

Narażenie inhalacyjne na benzen wywołuje u zwierząt białaczki i chłoniaki. Znamienny wzrost chłoniaków obserwowano u myszy po narażeniu na benzen o stężeniu 960 mg/m<sup>3</sup> (*Cronkie* i in. 1985; 1989; *Farris* i in. 1993), a białaczek po narażeniu na benzen o stężeniach  $\geq 320$  mg/m<sup>3</sup> przez okres 16 tygodni (*Cronkie* i in. 1985; 1989).

Zmiany nowotworowe dotyczą nie tylko układu krwiotwórczego, lecz także gruczołu Zymbala, wątroby, sutka, jamy ustnej i nosowej, przedzołądka, gruczołu napletkowego, płuc oraz jajników (*Snyder* i in. 1984; 1988; *Maltoni* i in. 1983; 1985; 1989). Częstość zmian nowotworowych u zwierząt, w zależności od stężenia lub dawki benzenu, przedstawiono w tabeli 7. i 8.

Tabela 7.

## Rakotwórcze działanie benzenu u różnych gatunków zwierząt po narażeniu inhalacyjnym

Gatunek, szczep, płeć (liczba zwierząt)	Stężenie, mg/m <sup>3</sup>	Warunki eksperymentu	Skutki	Piśmiennictwo
Myszy AKR/J 8-tygodniowe, samce (60)  Grupa kontrolna samce 60	960	6 h/dzień 5 dni/tydzień całe życie	brak zmian nowotworowych; niedokrwistość, hypoplazja szpiku kostnego; średni czas przeżycia 11 tygodni średni czas przeżycia 39 tygodni	<i>Snyder</i> i in. 1978
Myszy 57BL 8-tygodniowe, samce (40) Grupa kontrolna samce (40)	960	6 h/dzień 5 dni/tydzień całe życie	chłoniak grasicy (6/40); szpiczak (1/40); erytroleukemia (1/40); średni czas przeżycia 41 tygodni chłoniak (1/40); średni czas przeżycia 75 tygodni	<i>Snyder</i> 1980
Myszy CD-1, samce Grupa kontrolna, samce	960	6 h/dzień 5 dni/tydzień całe życie	białaczka mieloblastyczna (2)  białaczka mieloblastyczna (0)	<i>Snyder</i> 1986
Myszy CD-1, samce (60) Grupa kontrolna, samce (60)	960	6 h/dzień 5 dni/tydzień całe życie (eksperyment przerywany)	gruczolak płuc (26%)  gruczolak płuc (7%)	<i>Snyder</i> i in. 1988
Myszy C57BL/6, samce (60) Grupa kontrolna, samce (60)	960	6 h/dzień 5 dni/tydzień całe życie (eksperyment przerywany)	rak gruczołu Zymbala (35%)  rak gruczołu Zymbala (0%)	<i>Snyder</i> i in. 1988
Myszy C57BL/6, samice (90)  Grupa kontrolna, samice (88)	960	6 h/dzień 5 dni/tydzień 16 tygodni (obs. przez całe życie)	białaczki (20/89) chłoniak grasicy (10/89) chłoniaki (6/89) białaczki (8/88) chłoniak grasicy (1/88) chłoniaki (2/88)	<i>Snyder</i> i in. 1988
Myszy CD-1, samce  Grupa kontrolna	320	6 h/dzień 5 dni/tydzień  całe życie	brak zmian nowotworowych  0	<i>Snyder</i> i in. 1978

cd. tabeli 7.

Gatunek, szczep, płeć (liczba zwierząt)	Stężenie, mg/m <sup>3</sup>	Warunki eksperymentu	Skutki	Pismien- nictwo
Szczury Spraque- Dawley, samce (45) Grupa kontrolna (25)	960	6 h/dzień 5 dni/tydzień całe życie	nie stwierdzono zmian nowotworowych  0	<i>Snyder i in.</i> 1978
Szczury Spraque- Dawley 6-tygodniowe: - samce (70) - samice (59)  Grupa kontrolna: - samce (158) - samice (149)	640	4 h/dzień 5 dni/tydzień 7 tygodni, a następnie 7 h/dzień 8 tygodni	rak gruczołu Zymbala: samce 4/7, samice (1/59) rak jamy gębowej: samce (2/70), samice (6/59) białaczki: samce (4/70), samice (1/58) rak wątroby: samce (2/70), samice (5/59) rak gruczołu Zymbala: samce (2/158), samice (0/149) rak jamy gębowej: samce (0/158), samice (0/149) białaczki: samce (12/158), samice (1/148) rak wątroby: samce (1/158), samice (0,149)	<i>Maltoni</i> i in. 1983; 1985;
Szczury Spraque-Dawley 6-tygodniowe, samce (40) Grupa kontrolna samce (40)	320	6 h/dzień 5 dni/tydzień całe życie	rak gruczołu Zymbala (4/40) rak wątroby (2/40) przewlekła białaczka (1/40)	<i>Snyder i in</i> 1984

Tabela 8.

## Rakotwórcze działanie benzenu u różnych gatunków zwierząt po podaniu dożołądkowym

Gatunek, szczep, płeć (liczba zwierząt)	Stężenie, mg/kg	Warunki eksperymentu	Skutki	Piśmiennictwo
<p>Szczury Spraque-Dawley: - samce (40) - samice (40)</p> <p>Grupa kontrolna: - samce (50) - samice (50)</p>	500	4 ÷ 5 dni/ tydz. 104 tyg.	<p>rak gruczołu Zymbala: samce (18/40), samice (16/40)</p> <p>rak jamy gębowej: samce (21/40), samice (20/40)</p> <p>rak jamy nosowej: samce (3/40), samice (1/40)</p> <p>rak skóry: samce (9/40), samice (0/40)</p> <p>rak przedzołądka: samce (10/40), samice (14/40)</p> <p>inwazyjny rak przedzołądka: samce (1/40), samice (0/40)</p> <p>rak wątroby: samce (3/40), samice (1/40)</p> <p>naczyniak o-mięsak: samce (2/40), samice (3/40)</p> <p>białaczka: samce (1/40), samice (3/40)</p> <p>rak gruczołu Zymbala: samce (1/50), samice (0)</p> <p>złośliwy nowotwór sutka: samice (7/50)</p> <p>rak wątroby: samce (3/50), samice (0/50)</p> <p>białaczka: samce (3/50), samice (1/50)</p>	NTP 1986; <i>Huff</i> i in. 1989
<p>Szczury Spraque-Dawley: - samce (30) - samice (35)</p> <p>Grupa kontrolna: - samce (30) - samice (30)</p>	250	4 ÷ 5 razy/tydz. 52 tyg.	<p>rak gruczołu Zymbala: samce (0/30), samice (8/35)</p> <p>rak jamy gębowej: samce (0/30), samice (2/35)</p> <p>złośliwy nowotwór sutka: samice (7/35)</p> <p>rak wątroby: samce (1/35), samice (0/35)</p> <p>białaczka: samce (4/30), samice (1/35)</p> <p>złośliwy nowotwór sutka: samice (7/35)</p>	<i>Maltoni</i> i in. 1983; 1985; 1989

cd. tabeli 8.

Gatunek, szczerp, płeć (liczba zwierząt)	Stężenie, mg/kg	Warunki eksperymentu	Skutki	Piśmiennictwo
Szczury F344/N, samce (60)  Grupa kontrolna, samce (60)	200 mg/kg/dzień	5 dni/tydz.  103 tyg.	rak gruczołu Zymbala (17/50) rak jamy gębowej: - brodawczaki (11/50) - rak płaskokomórkowy (7/50) rak skóry: - brodawczaki (5/50) - rak płaskokomórkowy (8/50)  rak gruczołu Zymbala (2/50) rak jamy gębowej: - brodawczaki (1/50) - rak płaskokomórkowy (0/50) rak skóry: - brodawczaki (0/50) - rak płaskokomórkowy (0/50)	NTP 1986 <i>Huff</i> i in. 1989
Szczury F344/N: - samce (60) - samice (60)  Grupa kontrolna	100 mg/kg/dzień	5 dni/tydz.  103 tyg.	rak gruczołu Zymbala: samce (10/50), samice (14/50) rak jamy gębowej: - brodawczak: samce (11/50), samice (5/50) - rak płaskokomórkowy: samce (5/50), samice (5/50) rak skóry: - brodawczak: samce (1/50), samice (0/50) - rak płaskokomórkowy: samce (3/50), samice (0/50)  rak gruczołu Zymbala: samce (2/50), samice (0/50) rak jamy gębowej: - brodawczak: samce (1/50), samice (1/50) - rak płaskokomórkowy: samce (5/50), samice (5/50) rak skóry: - brodawczak: samce (0/50) - rak płaskokomórkowy: samce (0/50)	NTP 1986
Szczury Sprague-Dawley: - samce (30) - samice (10)	50	4 ÷ 5 razy/tydz. 52 tyg.	rak gruczołu Zymbala: samice (2/30) złośliwy nowotwór sutka: samice (4/30) białaczki: samce (4/30)	<i>Maltoni</i> 1983; 1985; 1989

cd. tabeli 8.

Gatunek, szczerp, płeć (liczba zwierząt)	Stężenie, mg/kg	Warunki eksperymentu	Skutki	Piśmiennictwo
Grupa kontrolna			złośliwy nowotwór sutka: samice (4/30) białaczki: samce (1/30)	
Szczury F344/N: - samce (60) - samice (60)	50 mg/kg/ dzień	5 dni/tydz. 103 tyg.	rak gruczołu Zymbala: samce (6/50), samice (5/50) rak jamy gębowej: - brodawczak: samce (6/50), samice (8/50) - rak płaskokomórkowy: samce (3/50), samice (4/50) rak skóry: - brodawczak: samce (2/50) - rak płaskokomórkowy: samce (5/50)	NTP 1986
Grupa kontrolna			rak gruczołu Zymbala: samce (2/50), samice (6/50) rak jamy gębowej: - brodawczak: samce (1/50), samice (1/50) - rak płaskokomórkowy: samce (0/50), samice (0/50) rak skóry: - brodawczak: samce (0/50) - rak płaskokomórkowy: samce (0/50)	
Szczury F344/N: - samce (60) - samice (60)	25 mg/kg/ dzień	5 dni/tydz. 103 tyg.	rak gruczołu Zymbala: samice (5/50) rak jamy gębowej: - brodawczak: samice (4/50) - rak płaskokomórkowy: samice (4/50)	NTP 1986
Grupa kontrolna			rak gruczołu Zymbala: samice (0/50) rak jamy gębowej: - brodawczak: samice (1/50) - rak płaskokomórkowy: samice (0/50)	

Rakotwórczość benzenu dla zwierząt doświadczalnych została potwierdzona na podstawie wyników 2-letnich badań wykonanych w ramach NTP (1986). Wyniki tych badań zestawiono w tabeli 9. i 10. Dawki benzenu wynosiły od 50 ÷ 200 mg/kg dla szczurów samców i od 25 ÷ 100 mg/kg dla szczurów samic i myszy obu płci. Po upływie 2 lat narażenia stwierdzono wzrost liczby przypadków nowotworów gruczołu Zymbala, brodawczaków oraz raków płaskokomórkowych jamy gębowej u samic i samców. U samców obserwowano ponadto wzrost liczby przypadków nowotworów skóry, zaś u samic nowotworów macicy. Natomiast u samców myszy obserwowano znaczną liczbę nowotworów gruczołu napletkowego, a u samic raków sutka i jajników. U myszy obu płci wyraźny był wzrost przypadków nowotworów gruczołu Hardera (gruczoł fałdu półksiężycowatego powieki), a także nowotworów płuc i układu chłonnego. Odsetek nowotworów był zależny od dawki benzenu (NTP 1986).

**Tabela 9.**

**Zmiany nowotworowe u szczurów zatrutowanych benzenem przez 2 lata (NTP 1986)**

Zwierzęta	Warunki doświadczenia		Lokalizacja i częstość zmian nowotworowych, %			
	sposób narażenia	dawka, mg/kg/dzień	gruczoł Zymbala	jama gębowa	skóra	macica
Samce F344/N	dożołądkowo	grupa kontrolna	6	2	2	
		50	15	18	14	
		100	24	32	10	
		200	43	38	24	
Samice F344/N	dożołądkowo	grupa kontrolna	0	2		14
		25	13	10		14
		50	14	24		14
		100	33	18		28

**Tabela 10.**

**Zmiany nowotworowe u myszy zatrutowanych benzenem przez 2 lata (NTP 1986)**

Zwierzęta	Warunki doświadczenia		Lokalizacja i częstość zmian nowotworowych, %							
	sposób narażenia	dawka, mg/kg/dzień	gruczoł Zymbala	gruczoł napletkowy	gruczoł Hardera	płuca	wątroba	chłoniaki białaczki	jajniki	nowotwór sutka
Samce B6C3F1	dożołądkowo	grupa kontrolna	0	0	2	20	31	8		
		25	3	18	22	33	35	21		
		50	10	66	27	38	44	20		
		100	54	89	29	43	23	31		
Samice B6C3F1	dożołądkowo	grupa kontrolna	0		10	8	8	31	2	0
		25	0		14	12	27	56	9	4
		50	3		20	20	26	52	49	12
		100	10		21	27	14	45	40	28

### Działanie mutagenne i genotoksyczne

Badania mutagenności benzenu wykonywano, stosując różne modele doświadczalne in vitro. Wyniki większości testów przeprowadzonych z użyciem bakterii *Salmonella typhimurium*



były negatywne niezależnie od tego czy w teście stosowano układ metabolityczny, czy też nie stosowano tego układu (*De Flora* 1984; *Glatt* i in. 1989).

Negatywne były także wyniki testów z użyciem linii komórkowych myszy, chomika lub też komórek ludzkich, których celem było wykrycie mutacji punktowych (*Oberly* i in. 1984; *Ashby, Tennant* 1985).

Negatywne wyniki otrzymano również po przeprowadzeniu testów w celu wykrycia:

- aberracji chromosomowych (*Garner* i in. 1978; *Ashby, Tennant* 1988)
- częstości wymiany chromatyd siostrzanych (*Erexson* i in. 1986)
- częstości mikrojąder (*Ashby, Tennant* 1988)
- uszkodzenia DNA (*Ashby, Tennant* 1988; *Swenberg* i in. 1976)
- zaburzenia syntezy naprawy DNA (*Painter, Howard* 1982; *Ashby, Tennant* 1988; *Pellic-Walker, Blumer* 1986).

W piśmiennictwie opublikowano również takie prace, w których wykazano, że benzen może indukować efekty genotoksyczne w następstwie narażenia zwierząt różnymi drogami - inhalacyjnie, dożołądkowo i dootrzewnowo. Na podstawie wyników testów *in vivo* wykazano, że benzen może indukować:

- aberracje chromosomowe w szpiku kostnym myszy lub szczurów narażonych in halacyjnie (*Zhurkov* i in. 1983; *Tice* i in. 1980; *Styles, Richardson* 1984)
- aberracje chromosomowe w szpiku kostnym myszy lub chomika chińskiego w następstwie podawania benzenu dożołądkowo (*Sion* i in. 1981; *Zhurkov* i in. 1983)
- aberracje chromosomowe w szpiku kostnym szczura po podaniu benzenu do jamy otrzewnej (*Anderson, Richardson* 1981).

W następstwie narażenia inhalacyjnego stwierdzono także wzrost częstości mikrojąder w limfocytach myszy lub szczura (*Toft* i in. 1982; *Erexson* i in. 1986).

Podawanie benzenu do żołądka powodowało u myszy wzrost częstości mikrojąder w szpiku kostnym, a także w erytrocytach krwi obwodowej (*Sion* i in. 1981; *Hite* i in. 1980; *Barale* i in. 1985; *Choy* i in. 1985); nie obserwowano natomiast takiego skutku u chomików chińskich (*Sion* i in. 1981).

Benzen może także uszkadzać główki plemników w następstwie narażenia spermatogonii po dootrzewnowym podaniu myszom. Skutek ten stwierdzono 5. tygodnia po trwającym 5 dni narażeniu myszy (*Topham* 1980).

Testom poddano także takie metabolity benzenu, jak MVC (aldehid *trans*-, *trans*-mukonowy). Ujawniono jedynie niewielką aktywność mutagenną w stosunku do szczepu *S. typhimurium* TA97, wykazano natomiast zależny od dawki wzrost częstości mikrojąder w hodowli komórek jajnika chomika chińskiego, a nie wykazano wzrostu częstości mikrojąder u myszy, którym podano ten związek dootrzewnowo.

Negatywny był również wynik oceny nieplanowej syntezy DNA, w którym testowano MYC (*Witz* i in. 1990a). Inne potencjalne metabolity benzenu poddane testom genotoksyczności dawały wyniki dodatnie (*Glatt* i in. 1999).

Wyniki testu dominujących mutacji letalnych nie były jednoznaczne u myszy, którym benzen podano dożołądkowo (*Feldt* 1985), ani też u szczurów po narażeniu dootrzewnowym na ten związek (*Dean* 1978).

Podsumowując, należy stwierdzić, że benzen nie jest czynnikiem mutagennym w testach *in vitro*. Natomiast związek ten i/lub jego metabolity w warunkach *in vivo* mogą indukować aberracje chromosomowe oraz powodować wzrost częstości mikrojąder i częstości wymian chromatyd siostrzanych. Benzen po podaniu do jamy otrzewnej może ponadto powodować uszkodzenia morfologiczne plemników.

Genotoksyczność benzenu wykazano u ludzi zawodowo narażonych na ten związek. W limfocytach krwi obwodowej oraz w szpiku kostnym stwierdzono zarówno strukturalne,

jak i liczbowe aberracje chromosomowe (IARC 1987). U mężczyzn nawet po 2 latach przezwania narażenia zawodowego stwierdzono większą częstość aberracji chromosomów w limfocytach (*Tough, Brown 1965*). Także u kobiet, które w przeszłości były narażone benzenem, stwierdzono liczbowe aberracje chromosomowe w limfocytach, przy czym po 5 latach od zakończenia narażenia skutek ten był nadal zauważalny (*Pollini i in. 1968*).

Na podstawie przeprowadzonych w latach 1988-1990 badań cytogenetycznych ujawniono bądź bardzo słaby efekt genotoksyczny benzenu, bądź też wykazano jego brak.

Należy jednak zauważyć, że osoby badane były narażone na bardzo małe (około 32 mg/m<sup>3</sup>) stężenia benzenu, a ponadto wykazano istotny statystycznie wzrost częstości strukturalnych aberracji jedynie w teście częstości, natomiast bardzo słabą istotność w teście parametrycznym (*Yardley-Jones i in. 1988*).

*Sasiadek i in. 1989* dokonali analizy kariotypowej u 33 pracowników narażanych na benzen o stężeniu do 99 mg/m<sup>3</sup>. U 31 pracowników z tej grupy nie stwierdzono objawów klinicznych zatrucia ani też zmian hematologicznych. Natomiast u pozostałych dwóch pracowników występowała niedokrwistość aplastyczna. Mimo stwierdzenia u badanych większej częstości aberracji strukturalnych, wyniki te mają ograniczoną wartość, ze względu na małą pod względem liczebności, grupę kontrolną.

Wyniki niektórych badań mutagenności i genotoksyczności benzenu przedstawiono w tabelach 11. i 12.

**Tabela 11.**

**Działanie mutagenne benzenu in vitro (IPCS 1993; Toxicological 1997)**

Gatunek (układ testowy)	Oceniany skutek	Wynik	
		w obecności układu metabolizującego	bez zastosowania układu metabolizującego
Organizmy prokariotyczne <i>Salmonella typhimurium</i>	mutacje genowe	–	–
Komórki eukariotyczne grzyby - <i>Aspergillus nidulans</i>	mutacje genowe	brak danych	–
Hodowle komórek ssaków: - hodowla komórek jajnika chomika chińskiego	aberracje chromosomowe	–	–
Ludzie (hodowla limfocytów)	aberracje chromosomowe	brak danych	–
Ludzie (hodowla limfocytów)	aberracje chromosomowe	brak danych	–
Hodowla komórek jajnika chomika chińskiego	wymiany chromatyd siostrzanych	–	–
Ludzie (hodowla limfocytów)	wymiany chromatyd siostrzanych	+	brak danych
Ludzie (hodowla limfocytów)	wymiany chromatyd siostrzanych	brak danych	–
Hodowla komórek jajnika chomika chińskiego	test mikrojądrowy	–	–
Ludzie (szpik kostny) Szuczury (hepatocyty)	addukty DNA	brak danych	+
	uszkodzenia DNA	brak danych	–

cd. tabeli 11.

Gatunek (układ testowy)	Oceniany skutek	Wynik	
		w obecności układu metabolizującego	bez zastosowania układu metabolizującego
Chomiki chińskie (linia komórkowa V79)	uszkodzenia DNA	–	–
Hodowla komórek jajnika chomika chińskiego	uszkodzenia DNA	+	+
Szczury (hepatocyty)	nieplanowa synteza DNA	brak danych	–
Ludzie (hodowla komórek HeLa)	nieplanowa synteza DNA	–	+
Myszy (hodowla komórek szpiku kostnego)	zahamowanie syntezy DNA	+	+
Ludzie (hodowla komórek HeLa)	zahamowanie syntezy DNA	–	–
Myszy (limfocyty śledziony)	zahamowanie syntezy DNA	brak danych	+

**Tabela 12.**

**Działanie genotoksyczne benzenu in vivo (IPCS, 1993; Toxicological1997)**

Gatunek (układ testowy)	Oceniany skutek	Wynik
Komórki prokariotyczne: - <i>Escherichia coli</i> (badanie naprawy DNA w teście pośredniego gospodarza)	synteza DNA	-
Komórki zwierząt bezkręgowych: - muszka owocowa - muszka owocowa (spermatocyty)	recesywne mutacje letalne sprzężone z płcią rekombinacje	-
- muszka owocowa (spermatocyty)	recesywne mutacje letalne sprzężone z płcią rekombinacje	+
- muszka owocowa (spermatocyty)	translokacje dziedziczne	-
Komórki ssaków: - myszy (limfocyty śledziony)	aberracje chromosomowe	+
- myszy (limfocyty śledziony)	mutacje	+
- myszy (erytrocyty krwi obwodowej)	test mikrojądrowy	+
- myszy (szpik kostny)	aberracje chromosomowe	+
- myszy (szpik kostny)	test mikrojądrowy	+
- myszy (szpik kostny)	aberracje chromosomowe	+
- chomiki chińskie (szpik kostny)	aberracje chromosomowe	+
- króliki (szpik kostny)	aberracje chromosomowe	+
- myszy (limfocyty śledziony)	aberracje liczbowe chromosomów	+

cd. tabeli 12.

Gatunek (układ testowy)	Oceniany skutek	Wynik
- myszy (erytrocyty normabarwliwe i wielobarwliwe)	test mikrojądrowy (zmiany były zależne od czasu trwania narażenia, liczba zmian u samców była istotnie większa niż u samic, dodatni wynik testu obserwowano zarówno po podaniu doustnym, jak i dootrzewnowym)	+
- chomiki chińskie (szpik kostny)	test mikrojądrowy	+
- szczury (limfocyty)	test mikrojądrowy	+
- myszy (szpik kostny)	wymiana chromatyd siostrzanych	+
- myszy (szpik kostny - ciężarnych samic)	wymiana chromatyd siostrzanych	+
- myszy (komórki wątrobowe płodów)	wymiana chromatyd siostrzanych	+
Myszy (szpik kostny)	zahamowanie syntezy DNA	+
Szczury (szpik kostny)	zahamowanie syntezy DNA	+
Myszy (szpik kostny)	zahamowanie syntezy DNA	+
Szczury (mitochondria wątroby)	zahamowanie syntezy DNA	+
Szczury (komórki wątroby)	addukty DNA	+
Myszy (spermatogonic)	zaburzenia morfologiczne główek plemników	+
Ludzie (limfocyty)	test mikrojądrowy	+
Ludzie (narażenie zawodowe/limfocyty)	aberracje chromosomowe	-
Ludzie (narażenie zawodowe/limfocyty)	aberracje chromosomowe	+
Ludzie (narażenie zawodowe/limfocyty)	aberracje chromosomowe	+
Ludzie (narażenie zawodowe/limfocyty)	aberracje chromosomowe	+
Ludzie (narażenie zawodowe/limfocyty)	aberracje chromosomowe	+
Ludzie (narażenie zawodowe/limfocyty)	wymiana chromatyd siostrzanych	+
Ludzie (narażenie zawodowe/limfocyty)	wymiana chromatyd siostrzanych	-

### Działanie embriotoksyczne i teratogenne oraz wpływ na rozrodczość

Półroczne narażenie 6 h/dzień, 5 dni/tydz. na benzen o stężeniu 280 mg/m<sup>3</sup> spowodowało u świnek morskich wzrost masy jąder nieznacznego stopnia, a u narażanych w takich samych warunkach na benzen o stężeniu 256 mg/m<sup>3</sup> - zwyrodnienie nabłonka plemnikotwórczego również o niewielkim nasileniu (*Wolf* i in. 1956). Natomiast u myszy narażonych 6 h/dzień, 5 dni/tydz. przez 13 tygodni na pary benzenu o stężeniu 960 mg/m<sup>3</sup> stwierdzono obustronne cysty jajników, a u samców - zwyrodnienie i zanik jąder. U myszy narażonych na benzen o mniejszych stężeniach (3,2; 32 lub 96 mg/m<sup>3</sup>) obserwowano również podobne zmiany patologiczne, jednakże ich częstość nie była statystycznie istotna (*Ward* i in. 1985).

Wyniki wielu eksperymentów, których celem była ocena toksyczności prenatalnej benzenu dla zwierząt, wykazują, że benzen o stężeniu 1600 mg/m<sup>3</sup> wywiera działanie fetotoksyczne, powodujące zaburzenia procesu kostnienia (dodatkowe żebra, brak ośrodków kostnienia mostka) oraz mniejszą masę ciała płodów u potomstwa myszy i królików narażonych 7 h/dzień w okresie organogenezy (Murray i in. 1979; Kimmel 1973). U potomstwa myszy narażonych na benzen o stężeniach 500 ÷ 1000 mg/m<sup>3</sup> również w okresie organogenezy stwierdzono działanie fetotoksyczne i embriotoksyczne, nie stwierdzono natomiast działania teratogenego (Ungvary, Tatrai 1985).

Wyniki przeprowadzonych w latach 70. i 80. badań teratogenności benzenu na królikach i myszach narażonych inhalacyjnie (króliki) i/lub dożołądkowo (myszy) wskazują, że embriotoksyczne, fetotoksyczne, a nawet teratogenne działanie obserwowano jedynie wówczas, gdy zwierzęta były narażane na benzen o stężeniu toksycznym również dla samic ciężarnych. Natomiast po nietoksycznych dawkach lub stężeniach dla samic ciężarnych zostały ujawnione wyłącznie skutki embrio- i fetotoksyczne, a nie stwierdzono wad wrodzonych. Z wielu badań teratogenności, przeprowadzonych na szczurach narażonych na benzen w zakresie stężeń 32 ÷ 7000 mg/m<sup>3</sup>, otrzymano zbieżne wyniki, dające się podsumować następująco:

- benzen nie jest teratogenem dla szczurów
- embriotoksyczność i fetotoksyczność benzenu stwierdzono jedynie wówczas, gdy zastosowane stężenia były również toksyczne dla matek.

Wyniki badań ludzi, którzy byli narażeni zawodowo na benzen, nie dostarczyły istotnych danych na temat ewentualnego wpływu tego związku na rozrodczość. Badania były wykonywane względnie dawno, grupy badanych były zbyt małe, niektóre informacje nie były pełne i nie pozwalały ocenić poziomu narażenia, które często było narażeniem mieszanym. Uznaje się, że na podstawie otrzymanych informacji łożysko nie stanowi bariery dla benzenu. We krwi pępowinowej kobiet stwierdzono benzen o stężeniach zbliżonych lub większych od stężeń zmierzonych we krwi obwodowej tych kobiet (Dowty i in. 1976).

### **Działanie rakotwórcze na ludzi**

Fakt, że benzen jest czynnikiem wywołującym białaczkę u ludzi w warunkach narażenia zawodowego został dobrze udokumentowany na podstawie wyników licznych badań epidemiologicznych i prac kazuistycznych. Badacze śledzili przypadki zachorowania, przede wszystkim, w dwóch podstawowych rodzajach białaczek - szpikowej i limfatycznej.

Analiza przypadków białaczki wśród ludzi narażonych przewlekle na benzen wykazała, że istnieje zróżnicowany okres latencji między początkowym okresem narażenia na benzen a wystąpieniem białaczki. Według Aksoya i in. (1971; 1972; 1974; 1978) okres ten wynosi 6 ÷ 14 lat (średnio 11 lat), wg Viglianiego (1976) 3 ÷ 23 lata (średnio 9 lat), a wg Rinsky'ego (1981) 2 ÷ 22 lata (średnio 12 lat). W 1985 r. w OSHA określono, że okres latencji dla białaczki benzenowej wynosi średnio 11 lat. Stwierdzono także, że w wielu wypadkach wystąpienie białaczki było poprzedzone pancytopenią (Aksoy i in. 1972; 1974; Aksoy, Endem 1978; Hernberg i in. 1966).

Większość opisanych w piśmiennictwie białaczek to ostre białaczki szpikowe. Natomiast wśród pracowników przemysłu gumowego w USA i Francji stwierdzono większą liczbę przypadków przewlekłych białaczek limfatycznych (Girard i in. 1970; McMichael i in. 1974; 1975; 1976).

## Badania epidemiologiczne

Przypadki białaczki, głównie szpikowej, opisywano w zakładach produkujących obuwie gumowe, kleje i rozpuszczalniki benzenowe.

*Aksoy* i in. (1974) wykazali dużą zapadalność na białaczkę wśród pracowników produkcji obuwia gumowego w Istambule. Ocenili oni, iż ryzyko zachorowania jest w tej grupie ponad dwukrotnie większe niż w populacji generalnej. Zarejestrowano 13 zgonów z powodu białaczki przy 6 zgonach w populacji ogólnej. Stężenia benzenu wahały się w zakresie  $48 \div 480 \text{ mg/m}^3$  a okresowo nawet  $672 \text{ mg/m}^3$ . Czas zatrudnienia wynosił od 3 miesięcy do 17 lat. Wyniki tych badań były jednak obarczone wieloma defektami metodycznymi (nie było standaryzacji wg wiek i płeć oraz niepełne dane statystyczne, dotyczące białaczki w populacji generalnej). *Infante* i in. (1977) oraz *Infante* (1978) stwierdzili także wśród pracowników przemysłu gumowego istotny wzrost liczby zgonów z powodu nowotworów układu limfatycznego i krwiotwórczego - 10 zgonów zarejestrowano przy 3,03 potencjalnych, SMR = 330. Największe ryzyko dotyczyło białaczki szpikowej i monocytamej, gdzie SMR = 560 przy 7 zgonach obserwowanych i tylko 1,25 przypuszczalnych. Średnie stężenie benzenu wynosiło  $32 \div 320 \text{ mg/m}^3$ .

*Rinsky* i in. (1987) dokonali powtórnej analizy kohorty rozpatrywanej przez *Infante* i in. (1977; *Infante* 1978) i wykazali korelację między długością okresu narażenia na benzen, wielkością stężenia a występowaniem białaczki i szpiczaka mnogiego. Stwierdzono 2-krotny wzrost ryzyka zachorowań pracowników narażonych na benzen przez okres do 5 lat, 14-krotny u narażonych przez 5 ÷ 9 lat i 32-krotny u pracowników ze stażem pracy 10 lat i dłuższym. Oszacowano, że przy skumulowanym stężeniu benzenu  $< 128 \text{ mg/m}^3/\text{rok}$ , SMR wynosi 109, a po narażeniu na benzen o stężeniu w zakresie:  $128 \div 640$ ;  $640 \div 1280$  i  $1280 \text{ mg/m}^3/\text{rok}$ . SMR wynosi odpowiednio: 322; 1186 i 6637. Wykazano ponadto ryzyko wystąpienia białaczki szpiczaka mnogiego po narażeniu na benzen o stężeniu  $< 3,2 \text{ mg/m}^3$  (1 ppm), (tab. 13). Wyniki badań *Rinsky'ego* zostały wykorzystane w IARC do oszacowania ryzyka zachorowania na białaczkę ludzi narażonych na benzen (IARC 1982).

**Tabela 13.**

**Zgony spowodowane białaczką i szpiczakiem mnogim u 13 osób narażonych na benzen**  
(*Rinsky* i in. 1987)

Lp.	Latencja (lata)	Przyczyna zgonu	Skumulowane stężenie benzenu, $\text{mg/m}^3/\text{rok}$ (ppm)
1.	17	białaczka monocytama	160 (49,99)
2.	2	przewlekła białaczka szpikowa	0,32 (0,10)
3.	13 1/2	ostra białaczka mielocytama	832 (259,50)
4.	15 1/2	ostra białaczka szpikowa	1593,6 (498,23)
5.	22	ostra białaczka szpikowa	1529,6 (478,45)
6.	20	ostra białaczka granulocytama	2044,8 (639,84)
7.	15	ostra białaczka monocytama	313 (98,55)
8.	3 1/2	białaczka szpikowa	32 (10,1)
9.	37	ostra białaczka mieloblastyczna	806,4 (252,66)
10.	25 1/2	szpiczak mnogi	62,4 (19,50)
11.	22 1/2	szpiczak mnogi	0,35 (0,11)
12.	24 1/2	mięsak siateczkowo-komórkowy	2086,4 (652,66)
13.	26 1/2	szpiczak mnogi	23,8 (7,75)

W innym badaniu *Ott* i in. (1978) stwierdzono wśród 594 pracowników zatrudnionych przy produkcji chlorobenzenu i alkilowych pochodnych benzenu 3 przypadki białaczki szpikowej przy 0,8 potencjalnych, co wskazywało na prawie czterokrotnie podwyższone ryzyko wystąpienia tej choroby (SMR = 375). Stężenie benzenu wahało się od 0,96 do 112 mg/m<sup>3</sup>. *Wong* i in. (1987) badali kohortę 14 tys. pracowników przemysłu chemicznego obserwowaną przez 30 lat. Kohortę tę podzielono na grupę o narażeniu ciągłym na benzen (co najmniej 3 dni w tygodniu), o narażeniu przypadkowym (narażenie od czasu do czasu i krótkie okresy w ciągu dnia) oraz grupę nienarażoną, która stanowiła też populację referencyjną. Stężenia benzenu (narażenie skumulowane) wynosiły odpowiednio: < 576; 576 ÷ 2300 i ≥ 2304 mg/m<sup>3</sup>/miesiąc. Wykazano, że ryzyko zgonu z powodu nowotworów układu chłonnego i krwiotwórczego wzrastało do 2,99 i było istotne statystycznie.

*Yin* i in. (1987a; b) przebadali ponad 28 tysięcy pracowników narażonych na benzen oraz kohortę referencyjną o podobnej liczebności. Stwierdzono ponad 5 razy większe ryzyko występowania białaczek u osób narażonych (SMR = 574 przy 30 przypadkach w grupie narażonej i 4 w referencyjnej. Średni okres latencji określono na 11,4 lat.

Na podstawie wyników wielu badań epidemiologicznych stwierdzono istotne nadwyżki umieralności z powodu białaczki u pracowników narażonych na mieszaniny rozpuszczalników w przemyśle gumowym (*Arp* i in. 1983; *McMichael* i in. 1975; *Woli* i in. 1956). Jednak zależności między tymi nadwyżkami a izolowanym narażeniem na benzen nie zostały wyjaśnione.

Seria badań epidemiologicznych została przeprowadzona również wśród pracowników rafinerii i przetwórstwa ropy naftowej, gdzie narażeniu na benzen towarzyszyło wiele innych związków chemicznych (*Decoufle* i in. 1983; *Haris* i in. 1982; *Rushton*, *Adderson* 1981). Jednak wyniki tych badań nie dostarczyły bezpośrednich dowodów świadczących o przyczynowej zależności między stwierdzoną zwiększoną umieralnością z powodu nowotworów tkanki limfatycznej i układu krwiotwórczego a narażeniem na benzen. W każdym z tych badań występowało dodatkowo złożone narażenie na inne kancerogeny. *Rushton* i *Adderson* (1981), oceniając umieralność wśród pracowników 7 rafinerii w Wielkiej Brytanii, nie stwierdzili istotnej nadwyżki zgonów z powodu białaczki w porównaniu z populacją generalną, ale w badaniu *case-control*, gdzie obserwowane przypadki i grupy kontrolne wybrano z tej samej kohorty, ci sami autorzy wykazali ponad dwukrotnie zwiększone ryzyko zgonów spowodowanych zachorowaniem na białaczkę. W innym badaniu kohortowym, obejmującym tylko pracowników rafinerii zatrudnionych na stanowiskach bezpośrednio narażonych na benzen o stężeniu < 3,2 mg/m<sup>3</sup> (śr. 0,44 mg/m<sup>3</sup>), *Tsai* i in. (1983) nie stwierdzili żadnego zgonu z powodu nowotworów układu krwiotwórczego przy 1,12 zgonów potencjalnych z powodu nowotworów układu limfatycznego i 0,42 białaczek.

*Yin* i in. (1987b) wskazali w swojej pracy po raz pierwszy na ryzyko wystąpienia nowotworów o innej lokalizacji niż układ krwiotwórczy. Stwierdzili, zależne od stężenia, zwiększenie liczby nowotworów płuc, a także nowotworów żołądka, wątroby, przelyku, jelit i nosogardzieli. Wykazali także zwiększoną zapadalność na nowotwory wśród kobiet. Wyniki wybranych badań epidemiologicznych zebrano w tabeli 14.

**Tabela 14.**  
**Badania epidemiologiczne pracowników narażonych na benzen**

Grupa badana	Narażenie	Obserwowana patologia	Liczba zgonów	SMR	95% PU	Piśmiennictwo
Zachorowalność na białaczkę wśród pracowników fabryki obuwia gumowego w Turcji w latach 1950-1965 (28 500 osób)	96 ÷ 670 mg/m <sup>3</sup> spora-dycznie 2100 mg/m <sup>3</sup> 1 ÷ 15 lat (średnia długości narażenia 9,7 lat)	niedokrwistość plastyczna, białaczka ostra	26	200	nz	<i>Aksoy i in. 1974</i>
Badanie umieralności pracowników przemysłu gumowego narażonych na benzen w latach 1940-1949	32 ÷ 320 mg/m <sup>3</sup> przez okres do 10 lat	nowotwory układu chłonnego i krwiotwórczego, białaczka szpikowa i monocytowa	14	260	nz p < 0,05	<i>Infante i in. 1977</i>
Badanie umieralności u produkujących folię kauczukową (kauczuk zawieszony w benzenie) w okresie 1940-1965 ze śledzeniem narażenia w latach 1950-1981	128 ÷ 1280 mg/m <sup>3</sup> /rok (narażenie skumulowane)	nowotwory układu chłonnego i krwiotwórczego, białaczki ogółem:	15	227	127 ÷ 376	<i>Rinsky i in. 1987</i>
		– <128 mg/m <sup>3</sup>	9	337	159 ÷ 641	
		– 128 ÷ 640 mg/m <sup>3</sup>	2	109	12 ÷ 394	
		– 640 ÷ 1280 mg/m <sup>3</sup>	2	322	36 ÷ 1165	
		– > 1280 mg/m <sup>3</sup>	2	1186	133 ÷ 4289	
		szpiczak mnogi ogółem:	3	6637	1334 ÷ 19393	
		– <128 mg/m <sup>3</sup>	4	398	110 ÷ 1047	
		– >128 mg/m <sup>3</sup>	3	458	92 ÷ 1339	
			1	5347	70 ÷ 29753	
Retrospektywne badanie umieralności pracowników w rafinerii (454 osoby) w Teksasie w latach 1952-1981	< 3,2 mg/m <sup>3</sup> w 84% próbek (średnio 1,6 mg/m <sup>3</sup> ) w strefach narażenia na benzen	białaczka	0	0	0	<i>Tsai i n. 1983</i>



cd, tabeli 14.

Grupa badana	Narażenie	Obserwowana patologia	Liczba zgonów	SMR	95% PU	Piśmiennictwo
I Badanie umieralności wśród pracowników 7 zakładów chemicznych zatrudnionych powyżej 6 miesięcy w latach 1946-75 (3 636 mężczyzn)	narażenie skumulowane < 48 mg/m <sup>3</sup> /rok 48 ÷ 192 mg/m <sup>3</sup> /rok ≥ 192 mg/m <sup>3</sup> /rok	nowotwory układu chłonnego i krwi otwórczego				<i>Wong, 1987</i>
		ogółem:				
		- nienarażeni	3	39	7 ÷ 101	
		- < 48 mg/m <sup>3</sup>	5	91	30 ÷ 213	
Kohorta retrospektywna 259 mężczyzn zatrudnionych w przemyśle chemicznym w latach 1947-60	brak stężeń, benzen stosowano w dużych ilościach	- 48 ÷ 192 mg/m <sup>3</sup>	5	147	48 ÷ 343	<i>Decoujle i in. 1983</i>
		- ≥ 192 mg/m <sup>3</sup>	5	179	57 ÷ 409	
		nowotwory układu chłonnego i krwiotwórczego (pracownicy zatrudnieni powyżej 1 roku)	4	377	109 ÷ 1024	
Kohorta retrospektywna (24 460 pracowników z 283 zakładów) populacja referencyjna 28257 osób z 83 zakładów maszynowych i odzieżowych	10 ÷ 1000 mg/m <sup>3</sup>	białaczka ostra i przewlekła	30 przyp. (5 zgonów)		P < 0,01	<i>Yin i in. 1987</i>
Badanie umieralności 6 520 mężczyzn zatrudnionych w koksowniach w Wlk. Brytanii. Wyodrębniono 2 kohorty pracowników narażonych na określone poziomy benzenu (kohorta 1 ÷ 84 osoby; kohorta 2 ÷ 307 osób)	4,2 mg/m <sup>3</sup>	białaczka:				<i>Hurley i in. 1991</i>
		- kohorta 1	1	98	12 ÷ 557	
		- kohorta 2	1	76	2 ÷ 429	

## TOKSYKOKINETYKA

### Wchłanianie

Benzen wchłania się do organizmu przez układ oddechowy, pokarmowy i skórę. W warunkach narażenia zawodowego największe znacznie ma wchłanianie przez drogi oddechowe i skórę.

#### Wchłanianie drogą oddechową

Wielkość retencji benzenu w drogach oddechowych ludzi była badana przez wielu autorów (*Dutkiewicz 1971; Nomiyama, Nomiyama 1974; Pekari 1994; Srobova i in. 1956; Teising i in. 1952; Yu 1998*).

Na podstawie wyników badań wykazano, że zawartość benzenu w drogach oddechowych zmniejsza się w czasie trwania narażenia (*Dutkiewicz 1971; Srobova i in. 1956*). Stały poziom benzenu w powietrzu wydechowym, wskazujący na ustalenie się stanu równowagi między stężeniem benzenu we krwi i w powietrzu otaczającym, obserwowano po 3 h narażenia.

Na podstawie wyników badań 23 pracowników narażonych na benzen o stężeniach  $150 \div 320 \text{ mg/m}^3$  przez  $2 \div 3$  h wykazano, iż absorpcja była największa ( $70 \div 80\%$ ) w pierwszych kilku minutach narażenia, a po godzinie zmniejszyła się do  $50\%$  (*Srobova i in. 1950*). W innych badaniach wielkość retencji po 5-godzinnym narażeniu na benzen o stężeniach  $10 \text{ i } 16 \text{ mg/m}^3$  oceniono na  $33 \div 65\%$  (*Dutkiewicz 1971*).

Po 4-godzinnym narażeniu inhalacyjnym o stężeniu  $164 \div 198 \text{ mg/m}^3$  6 osób (mężczyźni i kobiety) w wieku  $18 \div 25$  lat, z kontrolowaną zawartością benzenu w powietrzu wdychanym i wydychanym, stwierdzono, że retencja benzenu zmniejsza się w czasie trwania narażenia i osiąga stały poziom po 3 h. Całkowite wchłanianie w tym doświadczeniu wynosiło u mężczyzn  $45,8\%$  ( $\pm 3,9$ ), a u kobiet  $48\%$  ( $\pm 4,0$ ), (*Nomiyama, Nomiyama 1974*).

*Sabourin (1987)* narażał myszy i szczury przez 6 h na benzen o stężeniu 41; 93 i  $416 \text{ mg/m}^3$ , a dodatkowo szczury narażono na związek o stężeniu 830 i  $2784 \text{ mg/m}^3$ , natomiast myszy - na związek o stężeniu  $3168 \text{ mg/m}^3$  przez 6 h. Uzyskane wyniki przedstawiono w tabeli 15.

**Tabela 15.**

#### Retencja benzenu w zależności od stężenia

Gatunek	Stężenie, $\text{mg/m}^3$	Retencja benzenu, %
Szczury	41	33
	93	44
	416	23
	830	22
	2784	15
Myszy	41	50
	93	52
	416	38
	3200	9,7

### **Wchłanianie przez skórę**

Oznaczona w badaniu na ochotnikach szybkość wchłaniania ciekłego benzenu przez skórę wynosiła 0,4 mg/cm<sup>2</sup>/h. W badaniu tym na 35 ÷ 43 cm skóry przedramienia наносzono ciekły benzen 0,06 g/cm<sup>2</sup> na okres 1,25 ÷ 2 h (Hanke i in. 1961). Ci sami autorzy oszacowali, że dawka wchłonięta przez skórę po narażeniu na pary benzenu o stężeniu 10 mg/m<sup>3</sup> powietrza stanowiła 1% dawki wchłoniętej w tych warunkach przez płuca. Zdaniem autorów tak mała wartość pozwala uznać, że pary benzenu nie wchłaniają się przez skórę. Na podstawie wyników badań na zwierzętach wykazano, że wchłanianie przez skórę wynosiło < 1% po jednorazowym narażeniu i podobnie jak u ludzi stężenie związku we krwi osiągało szczytową wartość po pierwszej godzinie, utrzymując się na niskim poziomie w ciągu następnych 5 h narażenie (Franz 1984).

### **Wchłanianie drogą pokarmową**

Sabourin (1987) badał wchłanianie benzenu w przewodzie pokarmowym zwierząt. Szczury i myszy otrzymywały [<sup>14</sup>C] benzen do żołądka w dawce 0,5 ÷ 300 mg/kg m.c. Stwierdzono, że wchłanianie w przewodzie pokarmowym badanych zwierząt wynosi 100% podanej dawki.

### **Rozmieszczenie w ustroju**

Rozpuszczalność benzenu w lipidach warunkuje jego rozmieszczenie w ustroju.

Na podstawie wyników badań *in vitro* na homogenatach narządów wewnętrznych królika, które inkubowano z ciekłym benzenem, wykazano, że największe stężenie benzenu było w tkance tłuszczowej i szpiku kostnym, natomiast w pozostałych narządach wewnętrznych - niewiele większe niż we krwi. Wartości współczynników podziału narząd/krew wynosiły: tkanka tłuszczowa - 58,5, szpik kostny - 16,2, wątroba - 1,6, nerki - 1,13, mózg - 1,93 oraz mięśnie szkieletowe - 1,08 (IPCS 1993).

W wyniku 10-minutowego narażenia ciężarnych myszy na benzen o stężeniu 6400 mg/m<sup>3</sup> obecność benzenu stwierdzono w tkance tłuszczowej, mózgu oraz w takich narządach dobrze ukrwionych, jak wątroba i nerki. Ponadto stwierdzono przenikanie benzenu przez łożysko - był on obecny w łożysku i krwi pępowinowej o stężeniach równych lub większych niż we krwi matek (Dowty i in. 1976).

Stały poziom benzenu w narządach wewnętrznych szczurów obserwowano po narażeniu na benzen o stężeniu 1600 mg/m<sup>3</sup>: we krwi 11,5 µg/l po 4 h narażenia, w tkance tłuszczowej 164,4 µg/l po 6 h narażenia, a w szpiku kostnym 37 µg/l po 2 h narażenia (Rickert i in. 1979).

Psy narażano na benzen o stężeniu 2560 mg/m<sup>3</sup>, 8 h dziennie przez 8 ÷ 22 dni (Schrenk i in. 1941). Po porównaniu stężenia benzenu we krwi i narządach wewnętrznych stwierdzono 20-krotnie większe stężenie w tkance tłuszczowej, szpiku kostnym i mózgu i 1 ÷ 3-krotnie większe w mięśniach, w porównaniu ze stężeniem benzenu we krwi.

Dane na temat stężeń benzenu w poszczególnych narządach człowieka pochodzą z badań sekcyjnych osób zmarłych. Badanie narządów wewnętrznych zmarłego w wyniku wdychania kleju na bazie benzenu wykazało stężenie benzenu: we krwi - 2 mg%, w mózgu - 3,5 mg%, wątrobie-1,6 mg% i wnerkach-1,9 mg% (Winek, Collom 1971).

### **Metabolizm i wydalanie**

Wchłonięty benzen jest transportowany wraz z krwią do wątroby i tutaj rozpoczyna się proces metaboliczny przy udziale cytochromu P-450.

Benzen początkowo jest metabolizowany do tlenku benzenu, który na drodze enzymatycznej (hydrataza epoksydowa) jest przekształcany do 1,2-dihydrobenzeno-1,2-diolu,

a w końcowym rezultacie powstaje katechol, natomiast na drodze nieenzymatycznej tlenek benzenu jest przekształcany do fenolu, a fenol do hydrochinonu. Fenol i hydrochinon są substratami dla fazy II (detoksyfikacyjnej) metabolizmu, czyli sprzęgania z kwasem glukuronowym i siarkowym. Fenol i hydrochinon mogą ponadto przenikać do innych tkanek i narządów, w tym do szpiku kostnego. W szpiku kostnym przy udziale cytochromu P450 hydrochinon ulega przekształceniu do 1,4-benzochinonu, metabolitu, który charakteryzuje się działaniem klastogennym i uszkodzającym szpik (*Smith 1996; Erexson i in. 1986*).

W wyniku otwarcia pierścienia powstają takie metabolity, jak aldehyd *trans*-, *trans*-mukonowy, który jest prekursorem kwasu *trans*-, *trans*-mukonowego. Aldehyd *trans*-, *trans*-mukonowy działa genotoksycznie i te właściwości mogą odgrywać rolę w działaniu toksycznym benzenu na szpik kostny.

Postuluje się dwie drogi detoksykacji - pierwsza prowadzi do utworzenia kwasu fenylmerkapturowego, który jest wydalany przez drogi żółciowe (*Hendersson i in. 1989; Sanbourin 1987*), a druga to wydalanie z moczem produktów sprzęgania z kwasem glukuronowym i siarkowym.

## Wydalanie

W wyniku narażenia inhalacyjnego benzen może być wydalony w postaci niezmienionej z powietrzem wydechowym lub z moczem w postaci metabolitów.

Z badań kinetyki wydalania drogą oddechową po inhalacyjnym narażeniu ochotników wynika, że w przebiegu tego wydalania można wyróżnić kilka faz.

Uproszczonym modelem jest model dwuprzędziowy z fazą szybką, której okres półtrwania  $T_{1/2}$  wynosi 2,6 h i fazę o półokresie wydalania, wynoszącym 24 h. W modelu bardziej szczegółowym wyróżnia się fazę szybką  $T_{1/2}$  około 10 min, następnie nieco wolniejszą  $T_{1/2}$  około 2 h i fazę wolną  $T_{1/2}$  2728 h oraz fazę bardzo wolną  $T_{1/2}$  2790 h. Według różnych autorów ilość benzenu wydalonego z powietrzem wydychanym wynosi 12 ÷ 70% wchłoniętej dawki (*Nomiyama, Nomiyama 1974*).

Wydalanie benzenu z moczem w postaci niezmienionej jest małe i wynosi 0,1 ÷ 0,2% dawki (*Lehrert i in. 1978*).

Benzen z moczem jest wydalany głównie w postaci fenolu. Według *Teisingera i in. (1952)* u ludzi benzen w postaci fenolu wydala się w ilości 30% wchłoniętej dawki, natomiast w postaci innych metabolitów, jak np. pirokatechiny w ilości 2,9%, hydrochinonu 1,1 %, kwasu fenylmerkapturowego do 1% i kwasu mukonowego 0,1 ÷ 4%. Wydalenie benzenu w postaci fenolu z moczem u ludzi osiąga maksimum między 4. a 8. h od początku narażenia. W ciągu 48 h z moczem wydala się w postaci fenolu 24 ÷ 49% (średnio 40%) wchłonięte, dawki benzenu.

Wydalanie fenoli z moczem po narażeniu na benzen jest znane od dawna: oznaczanie u ludzi zawartości fenolu w porcji moczu zbieranego pod koniec dnia pracy jest stosowane jako biologiczny test ekspozycyjny.

Zależność wydalania fenolu z moczem po narażeniu na związek o różnym stężeniu, była przedmiotem wielu badań. Po 8-godzinnym narażeniu na benzen o stężeniu 96 mg/m<sup>3</sup> szybkość wydalania fenolu w ciągu pierwszych 8 h charakteryzował półokres wydalania  $T_{1/2}$  wynoszący 3,9 h; faza wolniejsza  $T_{1/2}$  - 7,1 h; faza wolna  $T_{1/2}$  - 55 h. Na podstawie wyników tego badania wskazano na prawdopodobne kumulowanie się benzenu w tkankach po długotrwałym narażeniu i zwiększenie ryzyka zatrucia w porównaniu z krótkotrwałym jednorazowym narażeniem na duże stężenia benzenu.

W związku z faktem, iż zastosowanie pomiaru stężenia fenolu w moczu jako wskaźnika narażenia stało się niemiarodajne w wypadku narażenia na benzen o małych stężeniach,

zaleca się wykonywanie pomiarów stężeń w moczu takich metabolitów, jak *S*-PMA (kwas *S*-fenylomerkapturowy) i *t,t*-MA (kwas *trans*-, *trans*-mukonowy), (ACGIH 2000).

*S*-PMA wydalana się z moczem w ilości 0,05 i 0,29% wchłoniętej przez płuca dawki. Wartości te wyliczono na podstawie pomiaru stężenia *S*-PMA w moczu na początku i na końcu zmiany roboczej, wykonywanego przez kilka kolejnych dni (*van Sittert* i in. 1993; *Boogaard, van Sittert* 1995).

U większości pracowników *S*-PMA wydalana się jednofazowo, sporadycznie dwufazowo i wówczas maksymalne stężenie w moczu *S*-PMA osiągał w końcowych godzinach zmiany roboczej. Średni okres połowicznego zaniku wynosił 9 h. W nielicznych wypadkach oznaczano jeszcze 16 ÷ 30% *S*-PMA w próbkach pobieranych na początku kolejnej zmiany.

*Boogaard* i *van Sittert* (1995) donosili, że po narażeniu inhalacyjnym średnio 3,9% wchłoniętej dawki benzenu wydalana się w postaci *t,t*-MA z okresem połowicznego zaniku 5 h. Podwyższony poziom *t,t*-MA w moczu obserwowano jeszcze 16 h po zakończeniu narażenia.

Proces wydalania benzenu u zwierząt doświadczalnych przebiega podobnie jak u ludzi. W postaci niezmienionej benzen jest wydalany z powietrzem wydechowym i w postaci metabolitów z moczem oraz w niewielkim procencie z kałem < 3,5% (u szczurów) i < 9% (u myszy).

Dwufazowe wydalanie benzenu z powietrzem wydechowym obserwowane u szczurów po 6-godzinnym narażeniu na benzen o stężeniu 1600 mg/m<sup>3</sup>, tzw. szybka faza, która charakteryzowała się T 1/2 wynoszącym 0,7 h i wolna faza T 1/2 - 13 h (*Rickert* i in. 1979). Wolna faza, trwająca tak długi okres, sugeruje kumulowanie się benzenu w tkankach.

Po narażeniu na benzen o stężeniu 2700 mg/m<sup>3</sup> (szczury) i 3200 mg/m<sup>3</sup> (myszy) odpowiednio: 48 i 14% wchłoniętej dawki zostało wydalone z powietrzem wydechowym. W wyniku narażenia na benzen o stężeniu ≤ 830 mg/m<sup>3</sup> u szczurów obserwowano wydalanie z moczem 88 ÷ 94% wchłoniętej dawki, a u myszy narażonych na związek o stężeniu ≤ 416 mg/m<sup>3</sup> - 88 ÷ 94% wchłoniętej dawki.

Nie ma danych o kinetyce wydalania benzenu po narażeniu dożołądkowym u ludzi.

U królików po podaniu benzenu w dawce 340 mg/kg m.c. do żołądka 43% związku zostało wydalone z powietrzem wydechowym (*Parke, Williams* 1953). Wydalanie z moczem stanowiło 33% dawki, głównie w postaci fenolu (23,5%), hydrochinonu (4,8%), katecholu (2,2%) i hydrochinonu (0,3%); kwas mukonowy stanowił 1,3%. Z kałem wydalano się 5 ÷ 10% dawki benzenu.

Benzen w dawce 15 mg/kg został wydany w postaci metabolitów u myszy i szczurów w ilości 80% podanej dawki. Po dawkach większych > 50 ÷ 300 mg/kg wzrastała ilość benzenu wydalonego z powietrzem wydechowym; po dawce 150 mg/kg u szczurów 50% dawki zostało wydalone z powietrzem wydechowym i 60% u myszy (*Sobourin* i in. 1987).

Po podaniu znakowanego benzenu do żołądka myszom w dawkach 10 lub 200 mg/kg obserwowano, że po dawce 10 mg/kg główną drogą wydalania był mocz, natomiast po dawce większej - powietrze wydechowe. Wydalanie z moczem osiągnęło wartość 42 ÷ 47% dawki, natomiast z powietrzem wydechowym 46 ÷ 56% dawki (*McMahon, Birnbaum* 1991).

## MECHANIZM DZIAŁANIA TOKSYCZNEGO

Uważa się, że ostre toksyczne działanie benzenu o dużych stężeniach jest związane z jego niespecyficznym działaniem narkotycznym na ośrodkowy układ nerwowy, podobnym do działania innych rozpuszczalników. Wskazują na to objawy zatrucia u ludzi (senność, zawroty głowy, euforia i delirium) i u zwierząt doświadczalnych (pobudzenie ruchowe i drgawki).

W zatruciach podostrych i przewlekłych obserwuje się głównie działanie hematotoksyczne benzenu (np. anemia aplastyczna) i uszkodzające szpik kostny (białaczki). Zahamowanie inkorporacji żelaza do hemoglobiny może być dodatkowym czynnikiem, wpływającym na zmiany we krwi (*Longacre* i in. 1981), wobec obserwowanej limfopenii sugerowano możliwość immunosupresyjnego wpływu benzenu.

Zasadniczym problemem przy wyjaśnianiu mechanizmu działania toksycznego benzenu było ustalenie czy skutki narażenia są następstwem działania samego benzenu, czy też jego metabolitów. Doświadczalnie udowodniono, że działanie toksyczne na szpik kostny jest następstwem działania metabolitów benzenu (IPCS 1993).

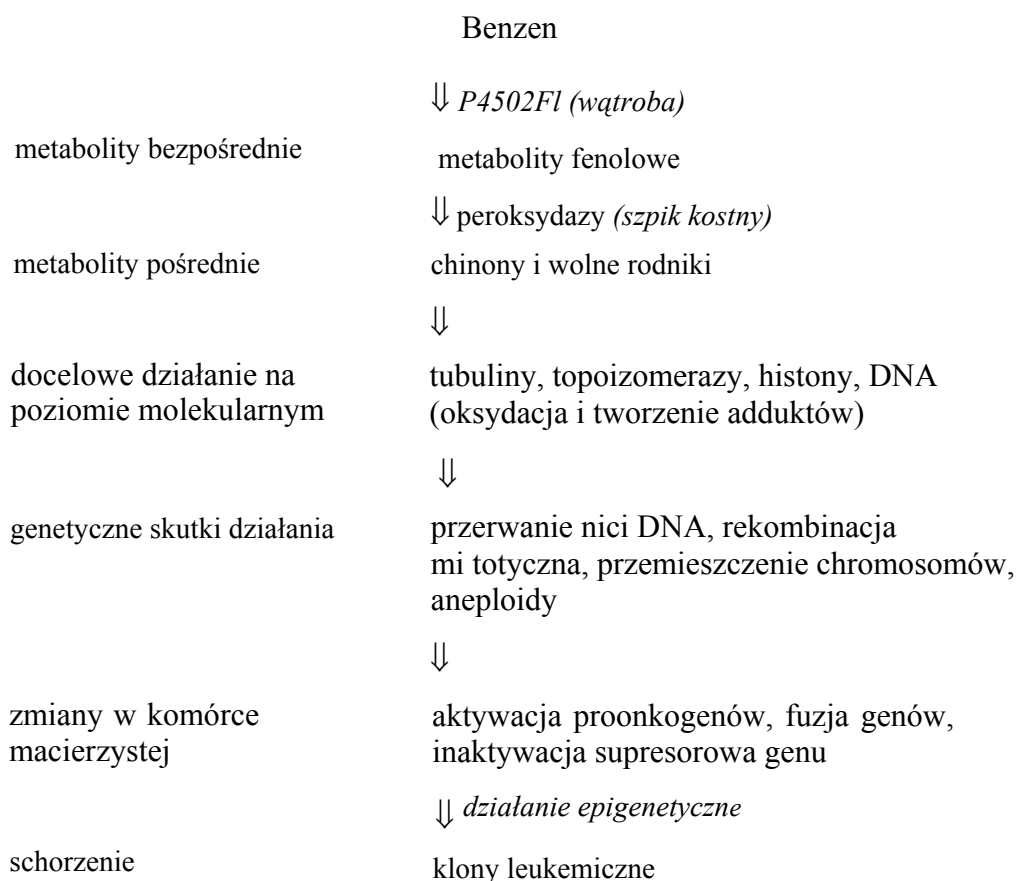
Powstające w wątrobie metabolity są transportowane do szpiku kostnego i innych narządów. Na podstawie wyników ostatnich badań wykazano kilka możliwych sposobów, w jakich szpik kostny może zostać uszkodzony, np.:

- benzen ulega przemianom w wątrobie do metabolitów fenolowych
- metabolity te są transportowane do szpiku kostnego i przekształcone do semichinonowych rodników i chinonów przez enzymy peroksydacyjne
- cykliczna oksydacja prowadzi do generacji aktywnych postaci tlenu
- uszkodzeniu ulegają: tubuliny, histony, białka topoizomerazy II i inne białka związane z DNA oraz sam DNA
- w konsekwencji powstają uszkodzenia, polegające na pęknięciach nici DNA, mitotycznej rekombinacji translokacji chromosomów i tworzeniu się aneuploidów (IPCS 1993).

Jeżeli skutki te dotyczą komórek macierzystych lub wczesnych stadiów komórek rodzicielskich leukocytów, może dochodzić do mnożenia się komórek linii krwinek białych jako wynik działania pro onkogenów, fuzji genów i inaktywacji supresorowej genu (rys. 1).

Epigenetyczne działanie metabolitów benzenu na zrab szpiku kostnego i prawdopodobnie na jego komórki macierzyste może następnie sprzyjać rozwojowi i przeżywalności komórek białaczkowych. Podstawą tej hipotezy jest nowy dowód na to, że benzen powoduje mutacje typu duplikacji genu w komórkach szpiku kostnego ludzi i aneuploidię określonych chromosomów (chromosomu 5 i 7) oraz translokacje w komórkach krwi obwodowej. Fakt, że związki fenolowe i chinonowe indukują "spontanicznie" białaczki u ludzi potwierdza trafność tej hipotezy (*Smith* 1996).

Autor powyższego opracowania zalicza benzen do "niezwykłych" kancerogenów, gdyż nie indukuje on nowotworów na drodze mutacji pojedynczych genów i zalicza ten związek do grupy takich kancero genów o podobnym mechanizmie działania, jak: dietylostilbestrol, estrogeny czy arsen (*Smith* 1996).



Rys. 1. Schemat patogenezy białaczek (*Smith 1996*)

## DZIAŁANIE ŁĄCZNE

Wyniki badań eksperymentalnych wskazują na możliwość interakcji między benzenem a innymi substancjami chemicznymi.

### Benzen a toluen

W doświadczeniach *in vitro* za pomocą frakcji mikrosomalnej hemogenatu wątroby szczura jako źródła enzymów stwierdzono, że metabolizm zarówno benzenu, jak toluenu przebiega wolniej, jeśli inkubowano oba związki razem. Toluen kompetycyjnie inhibuje hydroksylację pierścienia benzenu, a benzen - hydrokylację bocznego łańcucha toluenu. Z obliczeń stałej inhibicji wynika, że wynosi ona przy działaniu toluenu na benzen 2,0 mM, a dla benzenu w stosunku do toluenu 21 mM, tj. szybsze jest tłumienie metabolizmu benzenu przez dodanie toluenu niż toluenu przez dodanie do benzenu.

W doświadczeniu na zwierzętach nie uległ zmianie czas zanikania benzenu i toluenu z krwi po podaniu małych dawek (0,31 i 1,25 mmol/kg). Zmniejszenie szybkości zanikania z krwi obu substancji nastąpiło po zwiększeniu dawki do 5 mmol/kg. Małe dawki benzenu i toluenu podawane łącznie w dawkach ekwimolarnych nie zmieniają wydalania fenolu i kwasu hipurowego z moczem; zmniejszenie wydalania nastąpiło po dawkach benzenu i toluenu odpowiednio: 1,25 i 5,0 mmol/kg. W czasie 2-godzinnego narażenia na benzen o stężeniu

80 mg/m<sup>3</sup> i toluenu o stężeniu 320 mg/m<sup>3</sup> nie uległo zmianie wydalanie obu związków z powietrzem wydechowym (*Sato, Vakajima 1979*).

Po dawce benzenu 880 mg/kg i takiej samej dawce benzenu łącznie z toluenem, tj. 1720 mg/kg podanych podskórnie nastąpiło znaczne zmniejszenie wydalania metabolitów z moczem i tylko niewielkiego stopnia zwiększenie wydalania drogą oddechową (*Sato, Vakajima 1979*).

Toluen o stężeniach 3200 mg/m<sup>3</sup> wykazywał antagonistyczne działanie w stosunku do benzenu na poziomie układu białokrwinkowego, hamując leukopenię wywołaną podawaniem benzenu o stężeniach 160 mg/m<sup>3</sup> (przez 6 tygodni), (*Goldstein 1977*).

Benzen i toluen wykazują addycyjne działanie na częstość aberracji chromosomowych w szpiku kostnym. O synergistycznym wpływie na podziały mitotyczne świadczą wyniki badań *Polliniego* i in. (1979) na zarodkach kurzych.

Reasumując: interakcja benzen-toluen wyraża się kompetycyjnym działaniem w zakresie metabolizmu, antagonistycznym na układ białokrwinkowy i addycyjnym na aparat chromosomowy.

### **Benzen a alkohol**

Myszom narażanym na benzen o stężeniu 960 mg/m<sup>3</sup> przez 6 h dziennie, 5 dni w tygodniu podawano do picia 5- i 15-procentowy wodny roztwór alkoholu etylowego przez 4 dni w tygodniu. Stwierdzono zwiększony spadek liczby erytrocytów, limfocytopenię, wzrost liczby normoblastów oraz aplazję szpiku kostnego w porównaniu do grupy zwierząt narażonych na sam benzen (*Baerson i in. 1982*).

Badając wpływ alkoholu na wydalanie metabolitów, stwierdzono, że alkohol może przyspieszać wydalanie metabolitów i benzenu (*Sherwood 1972*).

### **Benzen a ołów**

Homogenaty wątroby szczurów, które otrzymywały przez 6 tygodni PbCl<sub>2</sub> w wodzie do picia, inkubowano z benzenem: nastąpił znamieny wzrost aktywności hydroksylazy. Natomiast w doświadczeniu in vivo ołów podawany przez 24 tygodnie przed jednorazowym wstrzyknięciem 400 mg/kg benzenu nie wpłynął na wydalanie fenolu z moczem (*Denton 1981*).

### **Benzen a promieniowanie gamma**

W hodowlach leukocytów ludzkich napromieniowanych dawką 100 rad i poddanych działaniu benzenu (0,2 mM) łączne działanie tych czynników wyrażało się synergizmem w wywoływaniu aberracji chromosomowych (*Marimoto 1976*).

## **ZALEŻNOŚĆ EFEKTU TOKSYCZNEGO OD WIELKOŚCI NARAŻENIA**

Dane dotyczące rodzaju i nasilenia efektów toksycznych w zależności od wielkości stężeń i dawek benzenu podano w tabelach 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 i 10.

Za narząd krytyczny w wypadku narażenia na benzen uznaje się szpik kostny. Szereg zmian zachodzących we krwi i układzie krwiotwórczym prowadzi do takich skutków, jak: niedokrwistość aplastyczna, trombocytopenia, pancytopenia i białaczka. Który z tych



skutków wystąpi, zależy to od stężenia lub dawki benzenu, czasu narażenia, a także od tego, w jakim stadium rozwoju znajdują się komórki szpiku kostnego. Ryzyko wystąpienia białaczki u ludzi w wyniku narażenia inhalacyjnego wzrasta wraz z wydłużeniem czasu narażenia i zwiększeniem stężenia benzenu. Po narażeniu na działanie benzenu o stężeniu  $128 \div 640 \text{ mg/m}^3/\text{rok}$  ryzyko wystąpienia białaczki zwiększa się trzykrotnie, natomiast o stężeniu  $640 \div 1280 \text{ mg/m}^3/\text{rok}$  - dwukrotnie.

Benzen o stężeniu poniżej  $32 \text{ mg/m}^3$  nie powodował zmian w układzie immunologicznym u 66 osób zatrudnionych w rafinerii ropy naftowej (*Yardley-Jones* i in. 1988).

Genotoksyczne działanie benzenu obserwowano po narażeniu na związek o stężeniach  $408 \div 1734 \text{ mg/m}^3$  przez okres od roku do 22 lat. Niewystępowanie tego działania stwierdzono podczas narażenia na benzen o stężeniach  $< 3,2 \div 32 \text{ mg/m}^3$  (IPCS 1993).

U zwierząt doświadczalnych efekt hematologiczny zależy od wielkości narażenia, czasu trwania i rodzaju narażenia. Obserwuje się ponadto różnice gatunkowe reakcji na benzen, wynikające prawdopodobnie z szybszego metabolizmu benzenu w organizmie myszy niż szczura. Wydłużenie czasu narażenia na benzen o małym stężeniu wywołuje znacznie poważniejsze skutki hematotoksyczne niż krótkotrwałe narażenie na związek o dużym stężeniu (*Cronkie, Inoue* 1989).

U samców i samic myszy narażonych na pary benzenu o stężeniach: 3,2; 32; 96 lub  $960 \text{ mg/m}^3$ , 6 h/dzień, 5 dni/tydzień przez 13 tygodni obserwowano zmiany hematologiczne po narażeniu na benzen o stężeniu 96 i  $960 \text{ mg/m}^3$ . Stężenie  $960 \text{ mg/m}^3$  wywołało bardzo znaczny spadek hemoglobiny, hematokrytu, liczby erytrocytów, leukocytów i płytek krwi (*Ward* i in. 1985).

Narażanie myszy na benzen o stężeniach w zakresie  $3,5 \div 11560 \text{ mg/m}^3$  5 h/dzień przez 5 dni wywołało granulocytoepnię i limfopenię ( $> 330 \text{ mg/m}^3$ ), (*Green* i in. 1981a). *Cronkie* i in. (1985) narażali samce i samice myszy na benzen o stężeniach  $32 \div 1280 \text{ mg/m}^3$  przez 2 tygodnie (6 h/dzień, 5 dni/tydzień). Hematotoksyczne działanie benzenu stwierdzono po narażeniu na benzen o stężeniu  $320 \text{ mg/m}^3$  i większym. Według *Baarsona* i in. (1984) najmniejsze stężenie benzenu, po którym obserwuje się nieznacznego stopnia hematotoksyczne działanie benzenu u myszy, wynosi  $32 \text{ mg/m}^3$  przez 25,5 tygodnia.

Zależne od stężenia zmniejszenie liczby leukocytów obserwowano u samic szczura narażonych na benzen o stężeniach  $320 \div 9600 \text{ mg/m}^3$  przez 7 ÷ 14 dni. Narażenie na benzen o stężeniach 64 i  $160 \text{ mg/m}^3$  w podobnych warunkach nie wywołało efektu toksycznego (*Li* i in. 1992). W doświadczeniach przewlekłych ( $> 6$  miesięcy) stwierdzono, że narażenie szczurów na benzen o stężeniu  $150 \text{ mg/m}^3$  (7 h/dzień, 5 dni/tydzień, 8 miesięcy) wywołuje leukopenię, podczas gdy zmniejszenie stężenia benzenu do wartości 100 i  $48 \text{ mg/m}^3$  nie wywołuje tego skutku (*Deichmann* i in. 1963).

Działanie toksyczne benzenu na zwierzęta doświadczalne obserwowano także po podaniu go dożołądkowo. Hematotoksyczne działanie benzenu u szczurów obserwowano po dawkach  $> 200 \text{ mg/kg m.c.}$  przez 120 dni, natomiast u myszy - po dawkach  $25 \div 600 \text{ mg/kg m.c.}$

Obserwowano wpływ benzenu na rozrodczość zwierząt doświadczalnych. W zakresie stężeń od 256 do  $21120 \text{ mg/m}^3$  przez okres: 34; 93; 243 i 269 dni (7 ÷ 8 h/dzień, 5 dni/tydzień) obserwowano wzrost masy jąder i zwyrodnienie nabłonka plemnikotwórczego (*Ward, Kuna* 1985; *Wolfe* in. 1956).

Stwierdzono embriotoksyczność i teratogenność benzenu jedynie wówczas, gdy zastosowane stężenia lub dawki były również toksyczne dla matek.

Działanie rakotwórcze benzenu obserwowano po narażeniu inhalacyjnym na związek o stężeniach 320 i  $960 \text{ mg/m}^3$ . Podane dożołądkowo szczurom i myszom dawki benzenu wynosiły  $25 \div 500 \text{ mg/kg m.c.}$

## NAJWYŻSZE DOPUSZCZALNE STĘŻENIE (NDS) W POWIETRZU ŚRODOWISKA PRACY ORAZ DOPUSZCZALNE STĘŻENIA W MATERIALE BIOLOGICZNYM (DSB)

### Istniejące wartości NDS

W Polsce wartość najwyższego dopuszczalnego stężenia (NDS) benzenu w powietrzu środowiska pracy wynosi dotychczas  $10 \text{ mg/m}^3$ ; a wartość najwyższego dopuszczalnego stężenia chwilowego NDSC<sub>h</sub> -  $40 \text{ mg/m}^3$ . W tabeli 16 podano wartości NDS obowiązujące w innych państwach.

**Tabela 16.**

**Wartości normatywów higienicznych ustalone dla benzenu w różnych państwach (ACGIH 2000; RTECS 2000)**

Państwo/organizacja/ instytucja	Wartość NDS, $\text{mg/m}^3$	Wartość NDSC <sub>h</sub> , $\text{mg/m}^3$	Uwagi
Australia	16	-	związek rakotwórczy
Austria	-	-	związek rakotwórczy S <sup>a</sup>
Belgia	32	-	związek rakotwórczy S
Dania	16	-	związek rakotwórczy S
Finlandia	15	30	związek rakotwórczy S
Niemcy	-	-	Grupa I
Polska	10	40	związek rakotwórczy S
Rosja	5	15	związek rakotwórczy S
Szwecja	3	16	związek rakotwórczy S
Wlk. Brytania	30	-	związek rakotwórczy S
Węgry	-	5	związek rakotwórczy S
USA:			związek rakotwórczy S
- NIOSH	0,32	3,2	związek rakotwórczy S
- OSRA	3	15	Grupa A1 <sup>b</sup> , S
- ACGIH	1,6	8	Kat. I <sup>c</sup>
Unia Europejska	3,25		

<sup>a</sup>S - substancja wchłania się przez skórę.

<sup>b</sup>Grupa A1 - udowodniony kancerogen dla ludzi.

<sup>c</sup>Kat. I - substancja o udowodnionym działaniu rakotwórczym.

### Podstawy wartości NDS w USA

Zalecana przez ACGIH w 1946 r. wartość TLV wynosiła  $320 \text{ mg/m}^3$ . W 1947 r. wartość tę zmniejszono do  $176 \text{ mg/m}^3$  (55 ppm), a w 1948 r. - do  $80 \text{ mg/m}^3$ . W 1963 r. uznano stężenie  $80 \text{ mg/m}^3$  za stężenie pułapowe benzenu.

Stopniowe zmniejszenie wartości dopuszczalnego stężenia było uzasadnione wykrywaniem zmian we krwi. Benzen o stężeniach poniżej  $80 \text{ mg/m}^3$  nie powodował „poważnych” zmian we krwi, nie brano jednak wcześniej pod uwagę zachorowań na białaczkę. W 1973 r. ustalono wartość TLV na poziomie  $32 \text{ mg/m}^3$  (10 ppm). Doniesienia z lat 1975 - 1976 (Ott i in. 1978) nie wskazywały na zwiększenie liczby zgonów u narażonych na benzen w porównaniu z przypuszczalnym wskaźnikiem zgonów.

W 1990 r. w ACGIH dokonano zmiany klasyfikacji benzenu z grupy A2 - przypuszczalny kancerogen dla ludzi, na grupę A1 - udowodniony kancerogen dla ludzi, a także zmniejszono wartość TLV do  $0,32 \text{ mg/m}^3$  (0,1 ppm). Kolejnej zmiany wartości TLV dokonano w 1994 r. Przyjęto za wartość TLV stężenie  $1 \text{ mg/m}^3$  (0,3 ppm), a w 1996 r. do chwili obecnej\*\* stężenie  $1,6 \text{ mg/m}^3$  (0,5 ppm) stanowi obowiązującą wartość TLV. Ustalono także wartość NDSCh benzenu na poziomie  $8 \text{ mg/m}^3$  (2,5 ppm).

Wartości te zostały ustalone na podstawie wyników badań *Rinsky'ego* i in. (1987) oraz *Poustenbacha* i in. (1992) przeprowadzonych na grupie pracowników przemysłu gumowego.

W OSHA zaproponowano w 1978 r. zmniejszenie wartości PEL dla benzenu z  $32 \text{ mg/m}^3$  (10 ppm) do  $3,2 \text{ mg/m}^3$  (1 ppm), wówczas jednak wartość ta nie została zarejestrowana ze względu na sprzeciw przedstawicieli przemysłu.

W 1981 r. *Rinsky* a w 1982 r. w IARC opublikowano dane, wskazujące na ryzyko wzrostu zachorowań na białaczkę w wyniku narażenia na benzen o stężeniu  $\leq 32 \text{ mg/m}^3$ . W związku z tym, w 1985 r. w OSHA ponownie zmniejszono wartość PEL-TWA do poziomu  $3 \text{ mg/m}^3$  (1 ppm). Wartość ta obowiązuje do chwili obecnej\*\*. Jednocześnie ustalono wartość NDSCh na poziomie  $15 \text{ mg/m}^3$ .

### Podstawy wartości NDS w Niemczech

W Niemczech wartość MAK wynosiła w 1951 r.  $100 \text{ mg/m}^3$  (35 ppm). W 1960 r. zmniejszono ją do wartości  $80 \text{ mg/m}^3$ , a w 1961 r. - do wartości  $32 \text{ mg/m}^3$ .

W 1971 r. Deutsche Forschungsgemeinschaft (Commission for the Investigation of Health Hazards of Chemical Compounds in the Work Area), komisja ustalająca wartości MAK-Werte orzekła, że ze względu na rakotwórcze działanie benzenu nie można określić bezpiecznej granicy jego stężeń. Ustalono wartości TRK (*technical exposure limits*) benzenu na poziomie  $8 \text{ mg/m}^3$  w: koksowniach, zakładach przemysłowych olejów mineralnych, zakładach naprawiających urządzenia przesyłowe benzyny lub benzenu oraz na poziomie  $3,2 \text{ mg/m}^3$  w innych zakładach.

### Podstawy ustalania wartości DSB

Ocena narażenia na benzen z zastosowaniem biomarkerów opiera się w głównej mierze na pomiarze stężenia metabolitów benzenu w moczu.

W ACGIH zastosowanie pomiaru stężenia fenolu jako markera narażenia stało się niewystarczające w wypadku narażenia na benzen o małych stężeniach i dlatego zalecono obecnie wykonywanie pomiarów *S-PMA* (kwas *S*-fenylomerkapturowy) i *t,t-MA* (kwas *trans*-, *trans*-mukonowy) jako wskaźnika narażenia na benzen.

### Kwas *S*-fenylomerkapturowy (*S-PMA*)

Na początku 1989 r. *van Sittert* (1993) wykonał pomiary kwasu *S*-fenylomerkapturowego (*S-PMA*) u osób narażonych na benzen w rafineriach i zakładach chemicznych. Ośmiogodzinne narażenie na benzen o stężeniu  $3,2 \text{ mg/m}^3$  odpowiada  $46 \text{ } \mu\text{g S-PMA/g}$  kreatyniny, a o stężeniu  $1,6 \text{ mg/m}^3$  -  $25 \text{ } \mu\text{g S-PMA/g}$  kreatyniny.

Podobne badanie przeprowadzono w latach 1992 - 1994. Badanie wykonano w 8 różnych państwach (*van Sittert* 1993). Wyniki tych badań były podobne do wyników już wcześniej uzyskanych. Po narażeniu na benzen o stężeniu  $3,2 \text{ mg/m}^3$  przez 8 h stężenie *S-PMA* wynosiło  $47 \text{ } \mu\text{g/g}$  kreatyniny.

\*\*Do 2002 r., w którym przekazano dokumentację do druku [Red.].

W BEI Comitee zalecono dokonywanie pomiaru stężenia w moczu S-PMA jako wskaźnika narażenia na benzen. Zalecaną wartością jest 25 µg S-PMA/g kreatyniny (36 µmol/mol).

### **Kwas *t,t*-mukonowy (*t,t*-MA)**

U 26 mechaników samochodowych stwierdzono zależność między stężeniem benzenu w powietrzu a stężeniem *t,t*-MA w moczu (Popp 1994). Po narażeniu na benzen o stężeniu 2,6 mg/m<sup>3</sup> średnie stężenie *t,t*-MA wynosiło 1,28 mg/g kreatyniny, co przy narażeniu na benzen o stężeniu 1,6 mg/m<sup>3</sup> przez 8 h daje wartość 0,8 mg/g kreatyniny.

W BEI Comitee zaproponowano pomiar stężenia *t,t*-MA w moczu jako wskaźnika na oznaczenie benzenu. Zalecaną wartością jest 500 µg/g kreatyniny. Test jest specyficzny, jednakże dym tytoniowy a także sorbitol mogą podwyższać poziom wydalonego *t,t*-MA, natomiast łączne narażenie na przyjmowanie leków, zawierających toluen, może zmniejszać stężenie *t,t*-MA w moczu.

### **Podstawy proponowanej wartości NDS**

Przewlekłe narażenie na benzen wywołuje uszkodzenie układu krwiotwórczego, doprowadzając do aplazji szpiku zarówno u ludzi, jak i u zwierząt. Wśród osób zatrudnionych w ciągłym narażeniu na benzen stwierdzono białaczkę mieloblastyczną, monocytamą, erytroleukemię, których częstość przekraczała 2 ÷ 7, a nawet 10-krotnie częstość występowania białaczek w ogólnej populacji lub w grupie kontrolnej.

Ryzyko jednostkowe, tj. ryzyko dla okresu całego życia przy narażeniu na benzen o stężeniu 1 mg/m<sup>3</sup>, zawarte jest w zakresie 2,2 · 10<sup>-6</sup> ÷ 7,8 · 10<sup>-6</sup>. Wartość ryzyka jednostkowego była szacowana na podstawie wyników badań epidemiologicznych wśród zawodowo narażonych na benzen, gdy skutkiem narażenia była białaczka i narażenie następowało przez drogi oddechowe. Do oszacowania wartości ryzyka jednostkowego wykorzystano model liniowy.

Mimo że oszacowanie ryzyka byłoby istotnie różne, gdyby okazało się, iż wiarygodniejszy byłby nieliniowy model dawka-odpowieź, to w celu określenia kształtu tej zależności niezbędne byłoby znacznie lepsze zrozumienie niż ma to miejsce w chwili obecnej, biologicznych mechanizmów powstawania białaczek w wyniku narażenia na benzen. Ostatnio pojawiły się jednakże pewne sugestie, że krzywa dawka-odpowieź po małych dawkach benzeny może być, tzw. krzywą nadliniową. Zatem przyjęcie modelu liniowego może powodować pewne niedoszacowanie ryzyka, co z punktu widzenia oceny ryzyka dla populacji pracujących (dodatnia selekcja do pracy w narażeniu, inaczej "efekt zdrowego robotnika") może być poprawniejsze.

Jak wspomniano wcześniej, ryzyko jednostkowe dotyczy ryzyka dla okresu całego życia, a nie tylko okresu pracy zawodowej. W celu określenia ryzyka związanego z pracą zawodową należy je przeliczyć na warunki narażenia zawodowego. W tym celu należy uwzględnić: ilość powietrza zużytego w ciągu zmiany roboczej - 10m<sup>3</sup> przy 20 m<sup>3</sup> zużywanych w ciągu doby, 240 dni pracy w ciągu roku oraz maksymalnie 40 lat pracy w narażeniu, przy założeniu, że średni okres życia wynosi 70 lat. Ryzyko jednostkowe będzie zmieniało się wówczas w zakresie od:

$$2,2 \cdot 10^{-6} \cdot \frac{10\text{m}^3}{20\text{m}^3} \cdot \frac{240}{365} \cdot \frac{40}{70} = 4,13 \cdot 10^{-7}$$

do

$$7,8 \cdot 10^{-6} \cdot \frac{10\text{m}^3}{20\text{m}^3} \cdot \frac{240}{365} \cdot \frac{40}{70} = 1,47 \cdot 10^{-6}$$

Na podstawie tak przeliczonego ryzyka jednostkowego można określić stężenia benzenu w powietrzu dla odpowiedniej wartości ryzyka zachorowania na białaczkę, będącej wynikiem zawodowego narażenia na benzen (tabela 17 i 18)

**Tabela 17.**

**Średnie wartości stężenia benzenu w powietrzu środowiska pracy w okresie zmiany roboczej, powodujące określoną wielkość ryzyka zachorowania na białaczkę po 40 latach pracy**

Wielkość ryzyka	Stężenie benzenu dla ryzyka jednostkowego, mg/m <sup>3</sup>	
	górnny kraniec $1,47 \cdot 10^{-6}$	dolny kraniec $4,13 \cdot 10^{-7}$
$10^{-2}$	24,2	6,82
$10^{-3}$	2,42	0,68
$10^{-4}$	0,24	0,07
$10^{-5}$	0,02	0,007

Interpretacja powyższych wartości ryzyka:  $10^{-2}$  oznacza 1 przypadek zachorowania na 100 narażonych;  $10^{-3}$  oznacza 1 przypadek zachorowania na 1 000 narażonych;  $10^{-4}$  oznacza 1 przypadek zachorowania na 10 000 narażonych;  $10^{-5}$  oznacza 1 przypadek zachorowania na 100 000 narażonych.

**Tabela 18.**

**Wartości ryzyka wystąpienia białaczki po narażeniu na benzen**

Wartość limitu, mg/m <sup>3</sup>	Ryzyko dla dolnego krańca zakresu ryzyka jednostkowego	Ryzyko dla górnego krańca zakresu ryzyka jednostkowego	Źródło limitu
1,6	$6,61 \cdot 10^{-4}$	$2,35 \cdot 10^{-3}$	ACGIH
3,25	$1,34 \cdot 10^{-3}$	$4,76 \cdot 10^{-3}$	Unia Europejska
10	$4,13 \cdot 10^{-3}$	$1,47 \cdot 10^{-2}$	Polska

Autorzy dokumentacji proponują przyjęcie wartości NDS benzenu na poziomie 1,6 mg/m<sup>3</sup>, podobnie jak przyjęto tę wartość w ACGIH. Ryzyko wystąpienia białaczki po narażeniu na benzen o tym stężeniu jest zawarte w zakresie  $6,6 \cdot 10^{-4} \div 2,4 \cdot 10^{-3}$ , a więc w zakresie ryzyka akceptowanego dla narażenia zawodowego.

Ze względu na charakter efektu krytycznego, nie proponuje się określania wartości NDSCh. Jednocześnie proponuje się oznakowanie substancji literami: Rc - czynnik rakotwórczy dla ludzi i Sk - substancja wchłania się przez skórę.

### **Proponowane wartości DSB**

W ACGIH przyjęto, że zastosowanie pomiaru stężenia fenolu jako wskaźnika narażenia stało się niewystarczające w wypadku narażenia na benzen o małych stężeniach. W ACGIH zaleca się obecnie wykonywanie pomiarów *S*-PMA (kwas *S*-fenylomerkapturowy) i *t,t*-MA (kwas *trans*-, *trans*- mukonowy) jako wskaźników narażenia na benzen. Zalecane w ACGIH wartości są następujące:

- kwas *S*-fenylomerkapturowy: 25 µg/g kreatyniny
- kwas *trans*-, *trans*-mukonowy: 500 µg/g kreatyniny.

Autorzy dokumentacji proponują przyjęcie w Polsce takich samych wskaźników narażenia i ich wartości jakie przyjęto w ACGIH.

### **JAKOŚCIOWA OCENA RAKOTWÓRCZOŚCI**

Przyjęto w IARC, że dowód działania benzenu u zwierząt doświadczalnych i dowód działania u ludzi są wystarczające, aby uznać benzen za czynnik rakotwórczy dla ludzi (grupa I).

W ACGIH uznano benzen za substancję rakotwórczą, którą oznaczono symbolem A1. W NIOSH przyjęto, że benzen jest czynnikiem rakotwórczym. W Niemczech uznano benzen za substancję zdolną do wywoływania nowotworów złośliwych, co zostało wykazane na podstawie obserwacji ludzi (grupa I).

W Polsce zaklasyfikowano benzen do kategorii I - substancja o udowodnionym działaniu rakotwórczym dla ludzi. W Unii Europejskiej również przyjęto, że benzen jest substancją o udowodnionym działaniu rakotwórczym dla ludzi i zaklasyfikowano związek do kategorii I.

W Polsce zabronione jest wykonywanie prac w narażeniu na benzen pracownikom młodocianym (DzU nr 1, 1992 ) i kobietom w ciąży (DzU nr 114, 1996).

### **ZAKRES BADAŃ WSTĘPNYCH I OKRESOWYCH, NARZĄDY (UKŁADY) KRYTYCZNE, PRZECIWWSKAZANIA LEKARSKIE DO ZATRUDNIENIA**

*dr med. EWA WĄGROWSKA-KOSKI*  
*Instytut Medycyny Pracy*  
*90-950 Łódź*  
*ul. św. Teresy 8*

#### **Zakres badania wstępnego**

Ogólne badanie lekarskie, a w zależności od wskazań badanie neurologiczne. Morfologia krwi z rozmazem i płytki krwi.

#### **Zakres badań okresowych**

Ogólne badanie lekarskie, a w zależności od wskazań badanie neurologiczne. Morfologia krwi z rozmazem i płytki krwi.

Częstotliwość badań okresowych: pierwsze badanie po 6 miesiącach, następne corocznie.

### **Zakres ostatniego badania okresowego przed zakończeniem aktywności zawodowej**

Ogólne badanie lekarskie, a w zależności od wskazań badanie neurologiczne. Morfologia krwi z rozmazem i płytki krwi.

Uwaga

Lekarz przeprowadzający badania profilaktyczne może poszerzyć jego zakres o dodatkowe specjalistyczne badania lekarskie oraz badania pomocnicze, a także wyznaczyć krótszy termin następnego badania, jeżeli stwierdzi, że jest to niezbędne do prawidłowej oceny stanu zdrowia pracownika czy osoby przyjmowanej do pracy.

### **Narządy (układy) krytyczne**

Układ krwiotwórczy i układ nerwowy.

### **Przeciwwskazania lekarskie do zatrudnienia**

Choroby układu krwiotwórczego, przebiegające ze spadkiem liczby jednego lub więcej elementów komórkowych krwi obwodowej (niedokrwistość, trombocytopenia, leukopenia) oraz choroby ośrodkowego i obwodowego układu nerwowego.

Uwaga

Wymienione przeciwwskazania dotyczą kandydatów do pracy. O przeciwwskazaniach w przebiegu trwania zatrudnienia powinien decydować lekarz, sprawujący opiekę profilaktyczną, biorąc pod uwagę poziom i okres trwania narażenia zawodowego oraz ocenę stopnia zaawansowania i dynamikę zmian chorobowych.

Benzen jest czynnikiem o udowodnionym działaniu rakotwórczym dla ludzi, dlatego konieczne jest przedłużenie opieki profilaktycznej poza okres pracy zawodowej.

Wzbronione jest zatrudnianie pracowników młodocianych i kobiet w ciąży w narażeniu na benzen.

Test ekspozycyjny (badanie fakultatywne), oznaczenie kwasu *S*-fenolomerkapturowego (*S*-PMA) i kwasu *trans*-, *trans*-mukonowego (*t,t*-MA) w moczu.

Ze względu na obecność benzenu w dymie tytoniowym, rzeczywiste narażenie osób palących papierosy może być większe niż wynika to z oceny narażenia na stanowisku pracy, co zwiększa ryzyko niekorzystnych skutków zdrowotnych.

*GRAŻYNA LEBRECHT, SŁAWOMIR CZERCZAK, WIESŁAW SZYMCZAK*

## **Benzene**

### **A b s t r a c t**

Benzene is a clear, flammable, liquid with a characteristic odor. Leukaemia is the main effect at long-term occupational exposure to benzene. The unit risk of leukaemia, i.e. the lifetime risk attributable to the inhalation exposure to  $1.6 \text{ mg/m}^3$  benzene was assessed by many authors from the results of epidemiological studies on subjects occupationally exposed to benzene. The results of those assessments ranged from  $6.6 \cdot 10^{-4}$  to  $1.4 \cdot 10^{-3}$ , acceptable for occupational exposure.

Based on these epidemiological data the Expert Group for Chemical Agents establishment an 8-hour MAC (TWA) value of  $1.6 \text{ mg/m}^3$ . There are no bases for establishing benzene MAC (S1EL). The Expert Group also recommended BAs for benzene: S-Phenylomercapturic acid in urine  $25 \text{ } \mu\text{g/g}$  creatinine and trans, trans muconic acid in urine  $500 \text{ } \mu\text{g/g}$  creatinine.