

Benzene maruz-kalma, maligniteler ve ülkemizde çalışma işyerinde benzen yoğunluğu problemi

Prof. Dr. Muzaffer Aksoy

TÜBİTAK Temel Bilimler Araştırma Enstitüsü, Biyoloji
Bölümü, Gebze - Kocaeli.

Bütün ilerlemiş ülkelerde petrolden üretilen benzen kullanıldığı halde, ülkemizdeki benzenin hemen hepsi kok-kömürü kökenlidir. Benzen iyi bir eritici olduğu kadar, hemen bulunduğu ortama, buharlaşarak karışır. Bu yüzden açık bir ortamda bulunan benzen, hızla Oçevrenin havasına girer.

Benzen sayısız işyerinde ve endüstride çeşitli amaçlarla kullanılan bir aromatik hidrokarbondur. Dünyada en çok kullanılan kimyasal maddelerin arasında ikinci sıradadır. Çok iyi bir eritici olan benzen diğer yönden sayısız maddenin başlangıç elemanıdır. Sanayide kullanılan etilbenzen, styren, fenol, cumene, sikloheksan, maleik anhidrid, nitrobenzen, dodesilbenzen, v.b. gibi kimyasal maddeler benzenden elde olunur. Bu kimyasal elemanlar, lastik, ilaçlar, deterjanlar, tarım kimyasal maddeleri, boyalar, plastikler, naylon, reçineler, poliüretan köpükleri, insektisitler ve benzerlerinin esasını teşkil eder. Kısaca bugünün ucuzluk ve kolaylık getiren modern ürünlerinin çoğunun başlangıç maddesi benzendir. Benzen, ya taş - kömüründen kok kömürü üretilirken bir yan - ürün olarak elde olunur veya petrolden katalitik yolla üretilir. Bütün ilerlemiş ülkelerde petrolden üretilen benzen kullanıldığı halde, ülkemizdeki benzenin hemen hepsi kok - kömürü kökenlidir. Benzen iyi bir eritici olduğu kadar, hemen bulunduğu ortama, buharlaşarak karışır. Bu yüzden açık bir ortamda bulunan benzen, hızla çevrenin havasına girer. İşte bu özelliği sayesinde, benzene bağlı sağlık sorunları gözükmeğe başlar. Solunum yolu ile alınan benzenin en az % 40'ı, lipidi yüksek dokularda toplanır. Bu organların başında kemik iliği gelir. Ondokuzuncu yüzyılın yarısından beri kullan-

toplum ve hekim

ma sahası bulan benzene bağlı sorunlar 1897'den beri su yüzüne çıkmaya başlamıştır. Bu tarihte, İsveçte Santesson bir bisiklet lastiği fabrikasında çalışan işçilerde benzene bağlı fatal aplastik anemi vakaları gözüktüğünü bildirmiştir.

Bunu dünyanın her yanından bildirilen benzeri gözlemler ve benzenin çok güçlü bir kemik iliği depressanı olduğunu kanıtlayan hayvan deneyleri izlemiştir. Buna karşı lösemi ile benzen arasındaki ilişki son zamanlara kadar kesin bir biçimde kabul olunmamıştır. Her ne kadar ilk kez 1897'de Paris'te Le Noire benzenle çalışan bir işçide akut lösemi bulguları saptadığını yayınlamış ve bundan sonra çok sayıda bu kimyasal madde ile ilişkisi bulunan lösemi vakaları bildirilmiş ise de, hayvan deneylerinin inandırıcı sonuçlar göstermemesi ve epidemiyolojik araştırmaların eksikliği benzenin lösemie sebep olduğunun kabulünü son zamanlara kadar engellemiştir. Bu kimyasal maddenin lösemi yaptığının epidemiyolojik yolla kanıtlanması ilk kez ülkemizde gerçekleşmiştir. Genellikle 1955 - 1960 senelerine kadar ülkemizde özellikle ayakkabıcılıkta önemsenmeyecek derecede kullanılıyordu. Petrol veya benzinde eritilen lastik veya kağıtçıktan hazırlanan yapıştırıcı (silikasyon)lar sayaların tabanın kösele kısmına tesbitini temin ediyordu. Yaklaşık 1955 - 1960 senelerinde çoğunluğu ufak, ilkel ve kontrolsüz üretim yerlerinde hazırlanan benzenen yapılmış yapıştırıcılar piyasaya sürüldü (1). Bu yapıştırıcılar kısa sürede piyasaya egemen oldu. 1960 dan sonra da başta ayakkabı ve benzeri iş - yerlerinde çalışanlarda, önemsenecek boyutta, kemik iliği depresyonuna bağlı hematolojik hastalıklar, örneğin aplastik anemi, lökopeni, trombopeni ve benzerleri gözükmeye başladı. Nitekim biz 1972 senesine kadar benzene maruz kalmış 34 kişide aplastik anemi saptadık (2). Bu rakam 1978 de 46 ya yükseldi (3). Ayrıca sağlam gözükken ve benzen kapsıyan materyelle çalışan 217 işçide gerçekleştirdiğimiz bu araştırmada, bu işçilerin %23.5 unda lökopeni, trombopeni, pansitopeni ve benzeri gibi hematolojik değişiklikler saptadık (4).

Diğer yönden 1967 den sonra, İstanbulda benzen kapsayan yapıştırıcıları kullanan ve büyük çoğunluğunu ayakkabıcıların oluşturduğu işçilerde artan sayıda lösemi vakalarının gözüktüğü bildirilmiştir (1).

1967 - 1975 seneleri arasında İstanbul'da benzen kapsayan yapıştırıcıları kullanan işçilerde yaptığımız epidemiyolojik araştırmada 34 lösemi vakası saptadık. (6) Bunlardan 31'i ayakkabıcı idi. Bu işçilerdeki lösemi sıklığı 100.000'nde 13.6 olup, bu genel olarak bir toplulukta gözükken 100.000/6 lösemi sıklığından anlamlı derecede yüksektir. Diğer yönden 1969 dan sonra iş - yerlerinde benzenli yapıştırıcıların kullanımının çeşitli etkilerle çok azalması sonucu (1975'li yıllarda ayakkabıcılar arasında senelik lösemi vakalarında azalma izlenmiş ve 1975 ile 1978 seneleri arasında hiç vaka saptanmamıştır. (5,6). Bu gözlemde, lösemi ile benzen arasındaki ilişkiyi gösteren kanıtlardan biridir. Ayrıca, benzene bağlı 44 aplastik anemi vakasını 2 - 17 sene arasında değişen bir sürede izledik (3). Vakalardan 6'sında (13.6%), 6 ay ile 6 yıl arasında değişen bir devrede lösemi geliştiğini saptadık. Diğer yönden, benzene maruz kalanlarda gözükken ve maruz kalmıyanlarda saptanan lösemilerde, tip dağılımı bakımından çok önemli ayrılıklar vardır. (5) Şöyleki 1) Benzene maruz kalanlarda gözükken lösemilerde akut tip %94.3 olduğu halde, maruz kalmıyanların %56'dır. 2) Benzene maruz kalanlarda hiç kronik lenfoid lösemi gözükmediği halde, maruz kalmıyanlarda %26 oranındadır. 3) Benzene maruz kalanlarda gözükken lösemilerin %18.8 akut eritrolösemi ve %13.2 prelösemi olduğu

halde bu oranlar maruz kalmıyanlarda %2 ve %4 dir. (Tablo 1) Ayrıca 550 işçinin çalıştığı bir modern fabrikada, 6 senede, 2 akut lösemi vakası saptadık. İş yerinin bir bölümünde yapılan bir incelemede havada 110 ppm ve kullanılan solventlerden birinde %5 benzen saptandı. Buna göre lösemi sıklığı 100 000'de / 60. 6'dır.

Bütün bu bulgular kesin bir biçimde benzenin lösemi yaptığını kanıtlamaktadır.

Tablo 1. Benzene maruz kalmış 53 lösemik vaka ile maruz kalmamış 50 kontrol vakasında lösemi tip dağılımı.

Lösemi tipi	Benzene Maruz Kalanlar		Benzene Maruz Kalmayanlar	
	Sayı	%	Sayı	%
Akut Myeloblastik Lösemi	21	39.5	8	16
Akut Lenfoblastik Lösemi	5	9.4	13	26
Akut Eritrolösemi	10	18.8	1	2
Prelösemi	7	13.2	2	4
Akut Myelomonositer Lösemi	5	9.3	3	6
Akut İndifferensive Lösemi	1	1.9	0	0
Akut promyelositer Lösemi	1	1.9	0	0
Kronik Myeloid Lösemi	3	5.7	10	20
Kronik Lenfoid Lösemi	0	0	13	26

Türkiye'de çalışma iş yerinde müsaade edilebilir benzen değeri problemi:

1973 senesi 11.inci ayında yürürlüğe giren "Parlayıcı, patlayıcı tehlikeli ve zararlı maddelerle çalışılan iş - yerlerinde ve işlerde alınacak tedbirler hakkında tüzük'e göre, müsaade edilebilir en yüksek benzen değeri (MAK) 20 ppm'dir. Diğer bir tüzüğe göre de yapıştırıcı veya solventlerdeki benzen değeri %1'dir. Bugün ABD'lerini de içeren Batı - Ülkelere en yüksek benzen değeri 10 ppm veya daha altına düşürülmesi gereklidir*. Bizim kanımızca, çok kuvvetli bir lökemojen ve kanserojen olan benzenin, iş yerlerinde müsaade edilebilir değeri 1 ppm olmalıdır (9, 10, 11). Halen bu değere, çok güçlü bir karşı koyma olduğu için biz şimdi-lik ülkemizde bu değer için bir an önce 10 ppm'e düşürülmesini öneriyoruz. Diğer yönden, bu değerlerin sağlık bakımından bir yarar sağlayabilmesi için, her şeyden önce iş yerlerinin kontrolü gerekmektedir. Bu kontrol mekanizması halen ülkemizde kurulmamıştır veya daha doğru bir terimle böyle bir kontrol yoktur. Çalışma bakanlığının bilimsel

kurallara uygun bir biçimde çalışan ve iş yerlerindeki havada ve yapıştırıcılardaki benzen değerini saptıyan bir kontrol mekanizmasını kurması ve işletmesi gerekir. Maalesef, bugün ülkemizde sürekli çalışan bir iş güvenliği kontrol sistemi yürürlükte değildir.

Benzene bağlı lösemi dışındaki Maligniteler:

Son zamanlara kadar Literatürde benzene maruz kalanlarda gözükten tek - tük malign lenfoma vakaları bildirmiştir.

Sayısı 5'in altında olan bu vakalardan biri de 1948'de Bousser ve arkadaşlarının yayınladığı lenfosarkomlu hastadır (12). 1974'de biz benzenli materyelle çalışan 6 işçide Hodgkin hastalığı saptadık (13). Bu vakalar 1 - 17 sene arasında benzene maruz kalmışlardı. Biz o zaman istatistik veriler olmamasına rağmen benzenle, Hodgkin hastalığı arasında etyolojik bir ilişki olduğunu ileri sürmüştük. 1978'de Vianna ve Polan benzene maruz kalmış 20.000 işçinin ölüm sertifikalarını aynı sayıda kontrolle beraber incelemişler ve bu kimyasal maddeye maruz kalanlarda her üç malign lenfoma tipinin (HD, lenfosarkom ve Retikülosarkom) anlamlı derecede arttığını bildirmişlerdir (14). Bugün için kesin bir biçimde benzenin malign lenfomaya sebep olduğu söylenebilir. Benzen ile multiple myelom arasındaki ilişki ilk kez Torres ve arkadaşları tarafından bildirilmiştir (15). Bu araştırmacılar, iki Ig G myelomu vakasının benzene maruz kaldığını yayımlamışlardır. Biz de, 4 m. myelom vakasında, benzenle bu hematolojik hastalık arasında bir ilişki saptadık (16). Bu vakalardan biri ayakkabıcı, 2. incisi bir uçak onarım fabrikasında çalışan teknisyen, 3. üçüncüsü bir plastik iş yeri sahibi olup işi dolayısıyla yapıştırıcı ve tinerdeki benzene sürekli olmasa da sık sık maruz kalıyordu. Dördüncü vaka ise, 35 seneden beri benzenli yapıştırıcılar kullanan bir mobilyacı idi. Vakalardan biri Ig A, diğeri Ig G ve 3. üçüncüsü Bence Jones tipi idiler. Bir vakada myelom tipi saptanmadı. 1983'de De Coufle ve arkadaşları 259 işçide yaptıkları bir araştırmada, büyük bir olasılıkla multiple myelom ve benzen arasında etyolojik ilişki saptadıklarını bildirdiler. (17).

Akciğer kanseri ve benzen.

Biz son zamanlarda, benzene maruz kalan 6 kişide Akciğer kanseri saptadık. Bunlardan üçü ayakkabıcı, biri hormon laboratuvarı ile ilişkisi bulunan bir doktor, bir diğeri ortopedik ayakkabı üretim teknisyeni ve sonuncusunda boyacı idiler. Yaşları 31 - 54 arasında değişiyordu Hepsi de sigara tiryakisi idiler. Bu hastalar 8 - 17 sene arasında benzene maruz kalmışlardı. 4'ünde biyopsi yapılmış ve ikisinde yulaf hücreli ve ikisinde endifferensive akciğer karsinomu saptanmıştı. Genel olarak hafif lökopeni dışında hematolojik bulgu saptanmamıştır. Benzen, solunum yolu ile alındıktan 24 saat sonra bile, solunum havasında Cüzi de olsa bir miktar kalmaktadır (18). Diğer yonden son zamanlarda Maltoni ve arkadaşları ağız yoluyla gava jla verdikleri benzenin farelerde özellikle tükürük bezleri içinde kanser yaptığını kesin olarak göstermişlerdir (19). Bizim vakalarımızda benzenin sigara ile beraber akciğer kanseri yaptığını kabulleniyoruz

KAYNAKLAR

- 1) Aksoy, M.: a) Benzen (Benzol) zehirlenmesi ve hematopoietik sistem etkileri. İstanbul Tıp Fak. Monografi serisi 51, Sermek Mat., İstanbul, 1970
- b) Benzen (Benzol): Sağlığa Etkileri ve Önleme Yolları. TÜBİTAK yayınları No: 482, TÜBİTAK Ofset Tesisi, Ankara, 1980
- 2) Aksoy, M., Dinçol, K., Erdem, Ş., Akgün, T., Dinçol, G.: Details of blood changes in 32 patients with pancytopenia associated with longterm exposure to benzene. Brit. J. Industr. Med. 29, 56, 1972.
- 3) Aksoy, M., Erdem, Ş.: Follow - up study on the mortality and the development of leukemia in 44 pancytopenic patients with chronic exposure to benzene. Blood 52, 285, 1978.
- 4) Aksoy, M., Erdem, Ş., Dinçol, G. Leukemia in shoeworkers chronically exposed to benzene. Blood 44, 837, 1974.
- 5) Aksoy, M. Benzene: Leukaemia and Malignant Lymphoma, edited by S. Roath, in Topical Reviews in Haematology vol 2, 103, Wright Bristc 1982.
- 6) Aksoy, M., Different Types of malignancies due to chronic exposure to benzene. Environ. Res. 23, 181, 1980.
- 7) Aksoy, M. Problems on benzene in Turkey, Reg. Toxicol and Pharmac 1, 1981.
- 8) Özeriş, S. ve arkadaşları, Hazırlanmakta.
- 9) Aksoy, M. Benzene and leukemia. Letter to the Editor. Lancet 1: 44 1978.
- 10) Aksoy, M. Benzene leukemogenic effects and exposure limits. OLD. 43, Optimisation of the working Environment - New Trends. 335, 1979 -
- 11) Aksoy, M. Testimony to "Informal hearing on the proposed OSHA benzen standard, Washington. July 20, 1977.
- 12) Bousser, J.R., Neyde, R., Fabre, A. Un cas a hemopathie benzolique tresrelardee a type lymphosarcome. Bulletin, Mem. de La Soc. Med. des Horn 63, 1100, 1947.
- 13) Aksoy, M., Erdem, Ş., Dinçol, K., Hepyükse, T., Dinçol, G., Chronic exposuto benzene as a possible contributory factor in Hodgkin's disease. Blut 28, 293, 1974.
- 14) Vianna, N.J., Polan, A., Lymphoma and occupational benzene exposure. Lancet 1394, 1979.
- 15) Torres, A., Giralt, M., Raichs, A. Coexctania de antecedentes benzolic Cronicos Y plasmocitoma multiple. Presentation de dos casos. Sang. 15: 275, 1970
- 16) Aksoy, M., Erdem, Ş., Dinçol, G., Kutlar, A., Bakioğlu, I. Clinical observashowing the role of some factors in the etiology of mutuple myelor Acta haematol. 71, 116, 1984.
- 17) De Coufle, P., Blattner, W.A., Blair, A. Mortality among chemical workers exposed to benzene and other agents. Environ. Res. 30, 16, 1983.
- 18) Sherwood, R.J., Carter, F.W.G. The measurement of occupational exposuto benzene vapour. Ann. Occup. Hyg. 13, 125, 1970.