

Benzen ve Sağlık Etkileri

[Benzene and its Health Effects]

ÖZET

Benzen bir aromatik hidrokarbondur, renksiz, hoş kokulu bir sıvıdır. Önemli bir endüstriyel çözücüdür; plastik, deterjan, pestisid ve diğer kimyasalların üretiminde kullanılır. Benzen karsinojendir. Kısa süreli yüksek düzeyde benzen maruziyeti santral sinir sistemi semptomlarına neden olur. Uzun süreli benzen maruziyeti kemik iliği ve kan üretimini olumsuz etkileyebilir. Ayrıca, kronik benzen maruziyetiyle genotoksik, immunolojik ve ürogenital olumsuz etkilenmeler oluşabilir.

ABSTRACT

Benzene is an aromatic hydrocarbon, colorless, sweet-smelling liquid. It is an important industrial solvent, is used in the manufacture of plastics, detergents, pesticides, and other chemicals. Benzene is a carcinogen. Short-term and high level benzene exposure causes symptoms of the central nervous system. Long-term benzene exposure may affect to bone marrow and blood production. Additionally, genotoxic, immunological, and urogenital negative effects may occur with chronicle benzene exposure.

Mustafa Tözün¹,
Alaattin Ünsal²

¹Eskişehir 1 No'lu Toplum Sağlığı Merkezi, ²Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Halk Sağlığı AD. Eskişehir.

Anahtar Kelimeler: Benzen, maruziyet, sağlık etkileri.

Key words: Benzene, exposure, health effects.

Sorumlu yazar/

Corresponding author:

Mustafa Tözün,
Eskişehir 1 No'lu Toplum Sağlığı Merkezi, Ertuğrulgazi, Eskişehir.
mustafatozun@yahoo.com

GİRİŞ

Aromatik hidrokarbon bileşiklerinin (C_6H_6) prototipi olan benzen hoş kokulu, renksiz, sıvı halde bulunan bir maddedir. Benzenin erime noktası $5.5^\circ C$, yoğunluğu 0.87 g/cm^3 , kaynama noktası $80.1^\circ C$ 'dir. Oda sıcaklığında yüksek buharlaşma basıncına ($20^\circ C$ 'de 9.95 kPa) sahip olduğundan hızla buharlaşabilir. Suda kolaylıkla çözünebilir benzen ($25^\circ C$ 'de 1.8 g/litre) organik çözücülerle de karışım oluşturabilir. Toluen (metil benzen), ksilen (dimetil benzen), benzin, aseton, eter, stiren, anilin ve hekzan gibi birçok bileşik, benzen türevleri olarak bilinir. Benzen ve türevleri; kömür katranı distilasyonu, alifatik hidrokarbonların yüksek basınç ve ısı altında aromatize edilmesi ve petrolden sentez yoluyla elde edilirler (1-5).

Benzen, gerek fiziksel özellikleri gerekse benzerlerine göre çok daha ucuz olması nedeniyle endüstride çok yaygın kullanılan çözücülerden biridir (4, 6). Bu amaçla; kundura, çanta v.b. deri eşyalar ile karton kutu imalatında yapıştırıcı olarak, kuru temizleme, madeni aletleri temizleme, matbaacılıkta boyaları eritme, silindirleri temizleme, oto ve yıldız boyaları eritme, seyreltme işlerinde kullanılır. Ayrıca kauçuk ve film sanayinde de geniş çapta kullanıma sahiptir (3). Boyaları inceltmek amacı ile yaygın

olarak kullanılan *tiner* bileşiklerinin içinde de benzen bulunmaktadır (1).

Benzen, kimya ve ilaç sanayinde bazı maddelerin sentez yoluyla üretiminde de kullanılmakta olup, günümüzde üretilen benzenin yaklaşık yarısının *stiren* üretimi için kullanıldığı tahmin edilmektedir.

Benzen, enerjetik değeri yüksek olduğundan bazen doğrudan, bazen de benzine karıştırılmak suretiyle yakıt olarak da kullanılmaktadır. Amerika Birleşik Devletleri'nde kullanılan benzinin yaklaşık %2-3 oranında benzen, %30-50 oranında diğer aromatikleri içerdiği bildirilmektedir (3, 6). Benzen türevleri de sanayide yaygın olarak kullanılan maddelerdir. Örneğin; *toluen*, *ksilen* boya ve yapıştırıcı sanayinde, *anilin* boya sanayinde, benzenin halojenli bileşikler olarak *klorlu hidrokarbonlar* pestisid olarak kullanılmaktadır (1).

Benzen vücuda daha ziyade solunum yolu ile alınır. Vücuda alınan benzenin yaklaşık %50'si absorbe olurken, geri kalanı yine solunum yolu ile dışarı atılır. Yiyecekler ve su ile sindirim yoluyla vücuda alınan benzen miktarı minimal düzeydedir. Deri yoluyla vücuda alınan benzen, organizmaya ciddi zararlar verecek kan konsantrasyonlarına ulaşamaz. Bununla birlikte deri yoluyla absorpsiyonun ciddiyeti, maruziyet süresinin kısaltılması ve maruz kalan deri yüzeyi alanının küçültülmesi sağlanarak azaltılabilir.

Absorbe edilen benzen, özellikle yağdan zengin dokular olmak üzere tüm vücutta dağılır. Karaciğerde, *sitokrom P-450 2E1* sistem içinde oksidatif olarak metabolize edilir. İnsandaki yarılanma ömrü 28 saattir (1, 3, 5, 7).

Benzen metabolize olmadan idrarla atılabileceği gibi primer veya sekonder metabolitlerine (*benzen oksit, benzen dihidrodiol, fenol, benzokinon, sfenilmerkaptirik asit (S-PMA), mukonik asit ve katekol*) dönüştürülerek de idrarla atılır.

Benzenin hepatik metabolizması sonucu oluşan *hidrokinon, fenol ve redoks reaksiyonuna girebilen diğer bileşikler* reaktif oksijen türlerinin oluşumuna katılabilir. İdrarda S-PMA'nın tayini benzen maruziyetinin belirteci (biomarker) olarak kullanılabilir. İdrarda benzen ve metabolitleri olan *trans, trans-mukonik asit, S-PMA, katekol ve hidrokinonun* düzeylerinin belirlenmesinde en sık *katı faz mikroekstraksiyon* işlemini takiben *gaz kromatografisi/kütle spektrofotometri yöntemi* kullanılmaktadır (8). Dünya Sağlık Örgütü'nün *Avrupa için Hava Kalite Klavuzu*'nda çalışma ortamı havasında 10 ppm ve üzeri konsantrasyonda benzen bulunması halinde, benzene maruziyet düzeyi ile idrarla atılan fenol miktarı arasında pozitif bir ilişki olduğu, 10 ppm ve daha düşük konsantrasyonda ise solunumla atılan benzen miktarının maruziyet düzeyini yansıttığı rapor edilmiştir (5).

Benzenin nörotoksik etkileri:

Benzene kısa sürede ve yüksek dozda maruziyet sonucu oluşan akut tablo nadir görülmekte olup, bu durumda merkezi sinir sisteminin etkilenmesi ön plandadır. Akut etkilenmede uyku hali, yorgunluk, baş ağrısı, bilinç bulanıklığı, denge bozukluğu görülebilir. Çok yüksek dozlarda maruziyet söz konusu ise solunum arresti sonucu ölüm meydana gelebilir (1, 5).

Daniell ve arkadaşları (9) uzun süre organik çözücülere maruz kalmış olan emekli boyacılarda kontrol grubuna göre daha çok nörolojik ve depresif semptomların görüldüğünü bildirmişlerdir.

Yu ve arkadaşları (10) Hong Kong'da benzen ve diğer organik çözücülerden oluşan karışıma maruz kalan matbaa işçilerinde maruziyeti olmayanlara göre *nörovejetatif* bulgular, anormal-azalmış gülme ve hafıza kaybının daha sık görüldüğünü rapor etmişlerdir.

Lee ve arkadaşları (11) düşük düzeyde uzun süreli benzen maruziyeti ile renk körlüğü arasında bir ilişki olduğunu ve renk körlüğünün benzenin neden olduğu nörolojik zararların erken dönemde saptanmasında bir gösterge olabileceğini bildirmişlerdir.

Benzenin hematolojik etkileri:

Uzun süreli maruziyette benzenin *myelotoksik* etkisi, *nörovejetatif* etkisine göre daha ön plandadır. Kemik iliğinde benzenden, *benzol epoksit* adı verilen ara bir metabolit olduğu, bunun da hematopoezi inhibe ettiği düşünülmektedir (1, 3, 12).

Benzen, kemik iliğindeki ana hücreyi (stem cell) etkilemekle hematopoezdeki üç fonksiyonu da (eritroid, lökoid ve megakaryositer serileri) bozarak pansitopeniye neden olur. Benzen zehirlenmesinde (Benzolizm) eritroid serinin bozulması ile aplastik anemi görülür, lökoid serinin bozulması sonucu oluşan lökopeni ve lenfopeni nedeniyle sık tekrarlayan enfeksiyonlar meydana gelir ve trombositopeni oluşması peteşiyal tarzda kanamalara sebep olur (1, 13).

Periferik kan hücrelerinde baskılanma benzenin hematotoksitesisi için iyi bir göstergedir. "Qu ve arkadaşları (14), benzene maruz kalan işçilerde eritrosit, lökosit ve nötrofil sayılarında azalma olduğunu ve kronik benzen maruziyeti olanlarda lenfosit sayısındaki azalmanın nötrofil sayısındaki azalmadan daha duyarlı olmadığını bildirmişlerdir.

Ray ve arkadaşları (15), benzenli materyal kullanan pompacılar ve oto servis istasyonlarında çalışanlarda eritrosit, hemoglobin, lenfosit ve trombosit düzeylerinde azalma olduğunu; buna karşılık nötrofil, band hücre, target hücre düzeylerinde ve anizopoikilositozide artış saptandığını rapor etmişlerdir. Ayrıca trombosit aktivitesinin düzenlenmesinin bir göstergesi olan trombosit yüzeylerindeki P-selektin düzeyinde önemli bir artış olduğu bildirilmiştir.

Benzenin kanserojenik etkileri:

Benzen, Uluslararası Kanser Araştırma Ajansı (IARC) tarafından insan karsinojeni (Grup 1) olarak tanımlanmış bir maddedir (16).

Uzun süre benzene maruz kalanlarda lösemi gelişebilir. Aksoy ve arkadaşları (17) 1967–1973 yılları arasında, İstanbul'da, benzenli materyal kullanan 26,500 kunduracı üzerinde yaptıkları çalışmada 26 işçide lösemi ve prelösemi saptandığını (lösemi insidansı=13,59/100000) rapor etmişlerdir. Bu çalışma benzenin lökomojenik etkisinin gösterildiği ilk epidemiyolojik araştırma olarak tıp literatürüne geçmiştir (18). Aksoy ve arkadaşlarının çalışmasından sonra çeşitli ülkelerde benzen ve lösemi arasındaki ilişkiyi ortaya koyan çok sayıda çalışma yapılmıştır (19–23).

Benzen maruziyeti sonucu gelişen lösemi olgularının çoğu akut myeloblastik lösemi (AML)'dir (1). Benzenin neden olduğu AML, teorik bilgiler ve sınırlı kohort gözlemleri tabanında AML'nin

sekonder formu olarak kabul edilmektedir (24). Schnatter ve arkadaşları (25) yaptıkları bir meta analiz çalışmasında, benzen ile AML arasında pozitif bir doz-cevap ilişkisi olduğunu ve özellikle lastik, ayakkabı ve boya sanayinde çalışanlarda AML riskinin arttığını bildirmişlerdir. Bununla beraber bazı kohort çalışmalarda benzene maruziyet sonucu Kronik Lenfositik Lösemi (KLL) riskinde bir artış olmadığı ortaya konmuştur. Bazı vaka-kontrol çalışmalarında ise KLL riskinde artış olduğu bildirilmiştir.

Benzen ve lösemi arasındaki ilişkiyi ortaya koyan yakın tarihli diğer bazı çalışmalar ve sonuçları:

Guénel ve arkadaşları (26), kronik benzen maruziyetinde, 2,5–10 yıllık bir periyotta lösemi riskinin yükseldiğini bildirmişlerdir. Çeşitli çalışmalarda benzene maruziyet süresi ile lösemi görülme riskindeki artış arasında pozitif bir ilişki olduğu bildirilmektedir (27, 28). Swaen ve arkadaşları (29) Hollanda’da benzene maruziyeti olan kaprolaktam işçilerinde yaptıkları retrospektif bir çalışmada alınan koruyucu önlemler sonucunda işçilerde lösemi mortalitesinde bir artış olmadığını bildirmişlerdir. Seniori Constantini ve arkadaşları (30) İtalya’da ayakkabı işçileri üzerinde yaptıkları retrospektif bir çalışmada, lösemi riskinin erkeklerde kadınlara göre daha yüksek olduğunu rapor etmişlerdir. Ayrıca benzene maruziyetin şiddeti ve maruziyet süresinin artışı ile lösemi riskinin arttığını da ortaya koymuşlardır.

Benzen maruziyetinin multiple myeloma riskini arttırabileceği bildirilmektedir (31). Sonada ve arkadaşlarının (32) yaptıkları meta analiz çalışmasının sonuçlarına göre; makine egzozları ile benzene maruziyette multiple myeloma riski artarken, petrol ve ürünleri ile benzene maruziyette multiple myeloma riski artmamaktadır.

Kirkeleit ve arkadaşları (33) ise petrol işçilerinden oluşan kohort grubunda kontrol grubuna göre multiple myeloma riskinin daha yüksek olduğunu rapor etmişlerdir. Collins ve arkadaşları (34) ise benzene maruziyeti olmayan gruba göre düşük düzeyde maruziyeti olan grupta ve düşük düzeyde benzen maruziyeti olan gruba göre yüksek düzeyde maruziyeti olan gruplarda standardize mortalite hızının daha yüksek olduğunu bildirmişlerdir.

Benzen maruziyeti ile Non-Hodgkin lenfoma görülme sıklığı arasında saptanan ilişkinin nedeni çok açık olmamakla beraber (35), bu ilişkiyi destekleyen çok sayıda yayın bulunmaktadır (36–38). Glass ve arkadaşları (39) ise benzen maruziyeti ile Non-Hodgkin lenfoma görülme sıklığı arasında bir ilişki bulunamadığını bildirmişlerdir.

Benzen, birçok kanser için bir risk faktörü olarak bilinmektedir. Chen ve Seaton (40)’un yaptıkları meta analiz çalışması sonuçlarına göre benzen maruziyeti; karaciğer, özefagus, mide, mesane ve akciğer kanserlerinin mortalite hızlarında artışa neden olmaktadır.

Krishnadasan ve arkadaşları (41) bazı kimyasal maddelerle birlikte benzene maruz kalan laboratuvar çalışanları üzerinde yaptıkları çalışmada, prostat kanseri insidansında bir artış olduğunu rapor etmişlerdir. Pan ve arkadaşlarının (42) Kanada’da yaptıkları bir çalışmada, mesleki olarak maruz kalan çok sayıda kimyasal madde arasında benzenin de beyin kanseri görülme riskini arttırabileceği bildirilmiştir. Bazı çalışmalarda benzen maruziyeti ile renal hücre kanseri gelişmesi arasında bir ilişki olduğu rapor edilmiştir (43, 44).

Alguacil ve arkadaşları (45) benzen maruziyeti ile ekzokrin pankreas kanseri gelişme riski arasında bir ilişki olduğunu, bunun da benzenin K-ras mutasyonlarına neden olarak yaptığını rapor etmektedirler.

Benzenin genotoksik etkileri:

Benzen, kromozomlarda kırılmalara (aberration) yol açabilen bir maddedir. Kromozomal etkiler, benzen konsantrasyonunun 100 ppm’in üzerinde olduğu ve uzun süreli maruziyetler söz konusu olduğunda ortaya çıkabilir (5). Bazı çalışmalarda ise benzen konsantrasyonu 10 ppm üzerinde olduğunda da kromozomal etkilerin oluşabileceği rapor edilmiştir (46, 47).

Li ve Yin (48) yaptıkları çalışmalarda CYP2E1, MPO, NQO1 ve GSTT1 gibi benzen metabolizmasında rol alan genlerdeki varyasyonların benzen hematotoksitesitesi ile ilişkili olabileceğini rapor etmişlerdir. Bazı çalışmalarda (49, 50) düşük dozda benzene maruz kalan işçilerin lenfositlerinde DNA hasarı olduğu bildirilmiştir.

Benzenin immünolojik etkileri:

Yüksek dozda benzen maruziyetinde T lenfositlerde, İmmünglobülin G ve İmmünglobülin A düzeylerinde düşüş, İmmünglobülin M düzeyinde ise artış meydana geldiği bildirilmiştir (5). Ray ve arkadaşları (15) benzen maruziyetinde CD4+, CD8+ve CD19+yüzey molekülleri düzeylerinde düşme, CD 16+,CD 56+yüzey molekülleri ile NK (Naturel Killer) hücre düzeylerinde artış olduğunu bildirmişlerdir. Chen ve arkadaşlarının (51) yaptıkları bir çalışmada ise plazma antikor ajanı *heat stress protein 70* titresinin benzene maruz kalanlarda kontrol grubuna göre daha yüksek bulunduğu rapor edilmiştir.

Benzenin ürogenital sistem üzerine etkileri:

Plasentadan geçebilen benzenin teratojenik etkisinin olduğuna dair bir kanıt yoktur (5). Strücker ve arkadaşları (52) yaptıkları bir çalışmada yüksek dozda benzene maruz kalan işçilerin hamile eşlerinde spontan düşük yapma riskinin, düşük dozda benzene maruz kalanların eşlerine göre daha yüksek olmadığını rapor etmişlerdir. Chen ve arkadaşları (53) ise benzen maruziyeti olan hamile kadın işçiler üzerinde yaptıkları çalışmada, benzen maruziyeti ile düşük doğum ağırlıklı çocuk doğurma arasında bir ilişki olduğunu bildirmişlerdir. Cho ve arkadaşlarının (54) yaptıkları bir çalışmada benzene maruz kalan kadınlarda oligomenore sıklığında bir artış eğilimi olduğu rapor edilmiştir.

Benzen, erkek üreme sisteminde de olumsuz etkilere neden olan bir maddedir. Qin ve arkadaşları (55) benzen maruziyetinin erkeklerde infertilite riskini arttırdığını bildirmişlerdir.

Mevzuat:

Türkiye’de benzen ve benzeri uçucu organik bileşikler ile ilgili olarak işyeri çalışma koşulları 7/7551 no.lu “Parlayıcı, Patlayıcı, Tehlikeli ve Zararlı Maddelerle Çalışılan İşyerlerinde ve İşlerde Alınacak Tedbirler Hakkında Tüzük” ile düzenlenmiştir (56).

SONUÇ

Benzen, sanayide geniş bir kullanım alanına sahip olması ve sağlığa verdiği pek çok zarar nedeniyle iş sağlığı açısından önem arz etmektedir. Benzene mesleki maruziyeti olanlarda koruyucu önlem olarak işe giriş muayenesinde ve aralıklı kontrol muayenelerinde özellikle hematolojik yönden değerlendirme yapılması uygun olur.

KAYNAKLAR

1. Bilir N, Yıldız AN. İş Sağlığı ve Güvenliği. Ankara. Hacettepe Üniversitesi Yayınları, 2004, p. 199-201.
2. Organik Kimya 1 Hidrokarbonlar. <http://www.aof.anadolu.edu.tr/kitap/EHSM/1222/unite14.pdf> [Erişim tarihi: 02.03.2008].
3. Velicangil S. Koruyucu ve Sosyal Tıp. 2. Baskı. İstanbul. Filiz Kitabevi, 1980, p. 551-56.
4. Bilir N. İş Sağlığı. Eds.: Bertan M, Güler Ç. İç: Halk Sağlığı Temel Bilgileri. 2. Baskı. Ankara: Güneş Kitabevi Ltd. Şti, 1997, p. 274-75.
5. Chapter 5.2. Benzene. Air Quality Guidelines - Second Edition. WHO Regional Office for Europe,

Copenhagen, Denmark, 2000.http://www.euro.who.int/document/aicq/5_2benzene.pdf [Erişim tarihi: 02.03.2008].

6. Akdur R. İşyerinde toksinler.www.recepakdur.com/getfile.asp?file=İŞYERİNDE%20TOKSİNLER%20RA.pdf [Erişim tarihi: 02.03.2008].
7. Kalnas J, Teitelbaum DT. Dermal absorption of benzene: implications for work practices and regulations. Int J Occup Environ Health. 2000; 6(2): 114-21.
8. Yavuz Ö. Dış ortam hava kirliliğinin organizmada yarattığı etkilerin vücut sıvıları ve ekshale havada ölçümü. http://www.toraks.org.tr/pdf/hava_kir_semp/invivo_olcumler.pdf [Erişim tarihi: 12.03.2008].
9. Daniell WE, Claypoole KH, Checkoway H, Smith-Weller T, Dager SR, Townes BD, et al. Neuropsychological function in retired workers with previous long-term occupational exposure to solvents. Occup Environ Med. 1999; 56(2): 93-105.
10. Yu IT, Lee NL, Zhang XH, Chen WQ, Lam YT, Wong TW. Occupational exposure to mixtures of organic solvents increases the risk of neurological symptoms among printing workers in Hong Kong. J Occup Environ Med. 2004; 46(4): 323-30.
11. Lee EH, Eum KD, Cho SI, Cheong HK, Paek do M. Acquired dyschromatopsia among petrochemical industry workers exposed to benzene. Neurotoxicology. 2007;28(2):356-63.
12. Aktuğlu G. Aplastik anemi ve saf eritroid dizi aplazisi. İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri. İstanbul. Anemiler Sempozyumu. 2001, p. 87-9.
13. Aksoy M. Hematotoksisite ve karinogenite de benzene. Environ Health Perspect. 1989; 82: 193-7.
14. Qu Q, Shore R, Li G, Jin X, Chen LC, Cohen B, et al. Hematological changes among Chinese workers with a broad range of benzene exposures. Am J Ind Med. 2002; 42(4): 275-85.
15. Ray MR, Roychoudhury S, Mukherjee S, Lahiri T. Occupational benzene exposure from vehicular sources in India and its effect on hematology, lymphocyte subsets and platelet P selectin expression. Toxicol Ind Health. 2007; 23(3): 167-75.
16. World Health Organization, International agency for research on cancer lists of IARC evaluations according to IARC monographs IARC, Lyon 1993. <http://www.ilo.org/public/english/protection/safework/cis/products/safetytm/iarclist.htm> [Erişim tarihi: 18.03.2008].
17. Aksoy M, Erdem S, DinCol G. Leukemia in shoe-workers exposed chronically to benzene. Blood. 1974; 44(6): 837-41.

18. Yaris F, Dikici M, Akbulut T, Yaris E, Sabuncu H. Story of benzene and leukemia: epidemiologic approach of Muzaffer Aksoy. *J Occup Health*. 2004; 46(3): 244-7.
19. Infante PF, Rinsky RA, Wagoner JK, Young RJ. Leukaemia in benzene workers. *Lancet*. 1977; 2: 76-78.
20. Rinsky RA, Young RJ, Smith AB. Leukaemia in benzene workers. *American journal of industrial medicine*. 1981; 2: 217-245.
21. Rinsky RA, Smith AB, Hornung R, Filloon TG, Young RJ, Okun AH, et al. Benzene and leukaemia. An epidemiologic risk assessment. *N Engl J Med*. 1987; 316: 1044-1050.
22. Rinsky RA. Benzene and leukaemia: An epidemiologic risk assessment. *Environmental health perspectives*. 1989; 82: 189-191.
23. Paxton MB, Chinchilli VM, Brett SM, Rodricks JV. Leukaemia risk associated with benzene exposure in the pliofilm cohort: I. Mortality update and exposure distribution. *Risk Anal*. 1994; 14: 147-154.
24. Natelson EA. Benzene-induced acute myeloid leukemia: a clinician's perspective. *Am J Hematol*. 2007; 82(9): 826-30.
25. Schnatter AR, Rosamilia K, Wojcik NC. Review of the literature on benzene exposure and leukemia subtypes. *Chem Biol Interact*. 2005; 153-154: 9-21.
26. Guénel P, Imbernon E, Chevalier A, Crinquand-Calastreng A, Goldberg M. Leukemia in relation to occupational exposures to benzene and other agents: a case-control study nested in a cohort of gas and electric utility workers. *Am J Ind Med*. 2002; 42(2): 87-97.
27. Adegoke OJ, Blair A, Shu XO, Sanderson M, Jin F, Dosemeci M, et al. Occupational history and exposure and the risk of adult leukemia in Shanghai. *Ann Epidemiol*. 2003; 13(7): 485-94.
28. Li K, Yu S. Leukemia mortality and occupational exposure to rubber: a nested case control study. *Int J Hyg Environ Health*. 2002; 204(5-6): 317-21.
29. Swaen GM, Scheffers T, de Cock J, Slangen J, Drooge H. Leukemia risk in caprolactam workers exposed to benzene. *Ann Epidemiol*. 2005; 15(1): 21-8.
30. Seniori Costantini A, Quinn M, Consonni D, Zappa M. Exposure to benzene and risk of leukemia among shoe factory workers. *Scand J Work Environ Health*. 2003; 29(1): 51-9.
31. Aksoy M. Hematotoxicity and carcinogenicity of benzene. *Environ Health Perspect*. 1989; 82:193-7.
32. Sonoda T, Nagata Y, Mori M, Ishida T, Imai K. Meta-analysis of multiple myeloma and benzene exposure. *J Epidemiol*. 2001; 11(6): 249-54.
33. Kirkeleit J, Riise T, Bråttveit M, Moen BE. Increased risk of acute myelogenous leukemia and multiple myeloma in a historical cohort of upstream petroleum workers exposed to crude oil. *Cancer Causes Control*. 2008; 19(1): 13-23.
34. Collins JJ, Ireland B, Buckley CF, Shepperly D. Lymphohaematopoietic cancer mortality among workers with benzene exposure. *Occup Environ Med*. 2003; 60(9): 676-9.
35. Smith MT, Jones RM, Smith AH. Benzene exposure and risk of non-Hodgkin lymphoma. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2007; 16(3): 385-91.
36. Miligi L, Costantini AS, Benvenuti A, Kriebel D, Bolejack V, Tumino R, et al. Occupational exposure to solvents and the risk of lymphomas. *Epidemiology*. 2006; 17(5): 552-61.
37. Lamm SH, Engel A, Byrd DM. Non-Hodgkin lymphoma and benzene exposure: a systematic literature review. *Chem Biol Interact*. 2005; 153-154: 231-7.
38. Wong O, Fu H. Exposure to benzene and non-Hodgkin lymphoma, an epidemiologic overview and an ongoing case-control study in Shanghai. *Chem Biol Interact*. 2005; 153-154: 33-41.
39. Glass DC, Gray CN, Jolley DJ, Gibbons C, Sim MR, Fritschi L, et al. Leukemia risk associated with low-level benzene exposure. *Epidemiology*. 2003; 14(5): 569-77.
40. Chen R, Seaton A. A meta-analysis of painting exposure and cancer mortality. *Cancer Detect Prev*. 1998; 22(6): 533-9.
41. Krishnadasan A, Kennedy N, Zhao Y, Morgenstern H, Ritz B. Nested case-control study of occupational chemical exposures and prostate cancer in aerospace and radiation workers. *Am J Ind Med*. 2007; 50(5): 383-90.
42. Pan SY, Ugnat AM, Mao Y. Occupational risk factors for brain cancer in Canada. *J Occup Environ Med*. 2005; 47(7): 704-17.
43. Hu J, Mao Y, White K. Renal cell carcinoma and occupational exposure to chemicals in Canada. *Occup Med (Lond)*. 2002; 52(3): 157-64.
44. Pesch B, Haerting J, Ranft U, Klimpel A, Oelschlägel B, Schill W. Occupational risk factors for renal cell carcinoma: agent-specific results from a case-control study in Germany. *Int J Epidemiol*. 2000; 29(6): 1014-24.
45. Alguacil J, Porta M, Malats N, Kauppinen T, Kogevinas M, Benavides FG, et al. Occupational exposure to organic solvents and K-ras mutations in exocrine pancreatic cancer. *Carcinogenesis*. 2002; 23(1): 101-6.
46. Major J, Jakab M, Kiss G, Tompa A. Chromosome aberration, sister-chromatid exchange, proliferative rate index, and serum

TAF Preventive Medicine Bulletin, 2008: 7(6)

- thiocyanate concentration in smokers exposed to low-dose benzene. *Environ Mol Mutagen*. 1994; 23(2): 137-142.
47. Karacić V, Skender L, Bosner-Cucancić B, Bogadi-Sare A. Possible genotoxicity in low level benzene exposure. *Am J Ind Med*. 1995; 27(3): 379-88.
 48. Li G, Yin S. Progress of epidemiological and molecular epidemiological studies on benzene in China. *Ann N Y Acad Sci*. 2006; 1076: 800-9.
 49. Lam TH, Zhu CQ, Jiang CQ. Lymphocyte DNA damage in elevator manufacturing workers in Guangzhou, China. *Mutat Res*. 2002; 515(1-2): 147-57.
 50. Marcon F, Zijno A, Dobrowolny G, Carere A, Crebelli R. Detection of 1cen--1q12 lesions in different phases of the cell cycle: dual colour FISH analysis of peripheral lymphocytes from subjects with occupational exposure to petroleum fuels. *Mutagenesis*. 2002; 17(2): 157-62.
 51. Chen S, Dong M, Zhu H, Wu T, Wang R, Xiao C, et al. Analysis for the titer of plasma antibody to heat stress protein 70 in workers exposed to benzene. *Zhonghua Yu Fang Yi Xue Za Zhi*. 2000; 34(1): 8-10.
 52. Strücker I, Mandereau L, Aubert-Berleur MP, Déplan F, Paris A, Richard A, et al. Occupational paternal exposure to benzene and risk of spontaneous abortion. *Occup Environ Med*. 1994; 51(7): 475-8.
 53. Chen D, Cho SI, Chen C, Wang X, Damokosh AI, Ryan L, et al. Exposure to benzene, occupational stress, and reduced birth weight. *Occup Environ Med*. 2000; 57(10): 661-7.
 54. Cho SI, Damokosh AI, Ryan LM, Chen D, Hu YA, Smith TJ, et al. Effects of exposure to organic solvents on menstrual cycle length. *J Occup Environ Med*. 2001; 43(6): 567-75.
 55. Qin KG, Hou YX, Zhang LY, Li MH, Yang SX, Ma Y. A case control study on the risk factors of male infertility. *Zhonghua Liu Xing Bing Xue Za Zhi*. 2003; 24(1): 30-2.
 56. Parlayıcı, Patlayıcı, Tehlikeli ve Zararlı Maddelerle Çalışılan İşyerlerinde ve İşlerde Alınacak Tedbirler Hakkında Tüzük. Yürürlüğe Koyan Bakanlar Kurulu Kararnamesi: No: 7/7551-27 Kasım 1978. Resmi Gazete: 24 Aralık 1973-14752.