

48. *Fiz JA, Aguilar J, Carreras A, Teixido A, Haro M, Rodenstein DO, Morera J.* Maximum respiratory pressures in trumpet players. *Chest* 1993;104:1203-4.
49. *Herer B.* Music and respiratory pathology. *Rev Mal Respir* 2001;18:115-22.
50. *Cossette J, Sliwinski P, Macklem PT.* Respiratory parameters during professional lute playing. *Resp Physiol* 2000;121:33-44.
51. *Lucia R.* Effects of playing a musical wind instrument in asthmatic teenagers. *J Asthma* 1994;31:375-85.
52. *Belman MJ, Mittman C.* Ventilatory muscle training improves exercise capacity in chronic obstructive pulmonary diseases patients. *Am Rev Respir Dis* 1980;121:273-80.
53. *Brundin A.* Physical training in severe chronic obstructive lung disease. *Scand J Resp Dis* 1974;55:25-36.
54. *Bergman TA, Johnson DL, Boatright DT, Smallwood KG, Rando RJ.* Occupational exposure of nonsmoking nightclub musicians to environmental tobacco smoke. *Am Ind Hyg As J* 1996;57:746-52.
55. *Lapter V, Kalousek M.* Ortodontski pristup sviranju muzičkih duhačkih instrumenata. *Liječ Vjesn* 1979;101:441.
56. *Sternch D.* Addressing stress-related illness in professional musicians. *Md Med J* 1993;42:283-8.
57. *Middlestadt SE, Fishbein M.* Health and Occupational correlates of perceived stress in symphony orchestra musicians. *J Occup Med* 1988;30:687-92.
58. *Harman SE.* Odyssey: The history of performing arts in medicine. *Md Med J* 1993;42:251-3.
59. *Bartel LR, Thompson EG.* Coping with performance stress: a study of professional orchestral musicians in Canada. *Quart J Med Teach Learn* 1994;5:70-8.
60. *Onder M, Aksakal AB, Oztas MO, Gurer MA.* Skin problems of musicians. *Int J Dermatol* 1999;38:192-5.
61. *Onder M, Cosar B, Oztas MO, Candansayar S.* Stress and skin diseases in musicians: evaluation of the beck depression scale, general psychologic pro-
- file (the brief symptom inventory (BSI)), beck anxiety scale and stressful life events in musicians. *Biomed Pharmacother* 2000;54:258-62.
62. *Bork K.* Skin problems of the musician's hand. 8. European Congress on Performing Arts Medicine and Physiology of Music Making. Mainz, 13-15. 10. 2000, 97-99.
63. *Stern JB.* The edema of Fiddler's neck. *Am Acad Dermatol* 1979;1:538-40.
64. *Peachey RD, Matthews CN.* Fiddler's neck. *Br J Dermatol* 1978;98:669-74.
65. *Moreno JC, Gata IM, Garcia-Bravo B, Camacho FM.* Fiddler's neck. *Am J Contact Dermat* 1997;8:39-42.
66. *Nakamura M, Arima Y, Nobuhara S, Miyachi Y.* Nickel allergy in a trumpeter player. *Contact Dermatitis* 1999;40:219-20.
67. *Thomas P, Ruff F, Przbilla B.* Cheilitis due to nickel contact allergy in trumpet player. *Contact Dermatitis* 2000;42:351-2.
68. *Inoue A, Shoh A, Fujita T.* Flautist' chin. *Brit J Dermatol* 1997;136:147.
69. *Rimmer S, Spielvogel RL.* Dermatologic problems of musicians. *J Am Academy Dermatol* 1990;22:657-63.
70. *Isaacson G, Sataloff RT.* Bilateral laryngoceles in a young trumpet player: a case report. *War Nose Throat J* 2000;79:272-4.
71. *Evers S, Altemuller E, Ringelstein EB.* Cerebrovascular ischemic events in wind instrument players. *Neurology* 2000;55:865-7.
72. *Schuman JS, Massicotte EC, Connolly S, Hertzmark E, Mukherji B, Kunen MZ.* Increased intraocular pressure and visual field defects in high resistance wind instrument players. *Ophthalmology* 2001;108:635-6.
73. *Aydin P, Oram O, Akman A, Durun D.* Effect of wind instrument playing on intraocular pressure. *J Glaucoma* 2000;9:322-4.
74. *David S, Salluzzo RF, Bartfield JM, Dickinson ET.* Spontaneous cervicothoracic epidural hematoma following prolonged Valsalva secondary to trumpet playing. *Am J Emerg Md* 1997;15:73-5.
75. *Ito S, Takada Y, Tanaka A, Ozeki N, Yazaki Y.* A case of spontaneous pneumomediastinum in a trombonist. *Kokyu To Junkan* 1989;37:159-62.
76. *Krapac L, Breitenfeld D, Jurasinović Ž, Breitenfeld T.* Ruke profesionalnih glazbenika. *Tonovi, Zagreb*, 1995;10:3-6.

ISTRAŽIVANJA TOKSIČNIH UČINAKA BENZENA I TOLUENA

RESEARCH OF BENZENE AND TOLUENE TOXIC EFFECTS

ANA BOGADI-ŠARE, MARIJA ZAVALIĆ*

Deskriptori: Otapala – toksičnost; Benzen – toksičnost; Toluen – toksičnost; Profesionalne bolesti izazvane kemijskim tvarima – prevencija

Sažetak. U Republici Hrvatskoj provedena su istraživanja toksičnih učinaka benzena i toluena. Rezultati su prikazani u ovome radu. Ispitivanje ranih pokazatelja hematotoksičnosti, imunotoksičnosti i genotoksičnosti benzena te neurotoksičnosti toluena provedeno je na razini metoda primjenjivih u preventivnoj djelatnosti medicine rada. Preporučene su metode prikladne za prevenciju i dijagnostiku oštećenja zdravlja osoba profesionalno izloženih benzenu i toluenu.

Descriptors: Solvents – toxicity; Benzene – toxicity; Toluene – toxicity; Occupational diseases, chemically induced – prevention and control

Summary. The research of benzene and toluene toxic effects has been carried out in the Republic of Croatia. The paper presents the results. The research of early indicators of benzene hematotoxicity, immunotoxicity and genotoxicity and toluene neurotoxicity has been conducted on the level of methods applicable in the occupational medicine preventive activities. Methods appropriate for prevention and diagnostics of health impairment of workers occupationally exposed to benzene and toluene have been recommended.

Liječ Vjesn 2003;125:28-30

Organska otapala, skupina kemijskih spojeva čije je temeljno svojstvo sposobnost odmaščivanja, ubrajaju se među najčešća onečišćenja radnog okoliša u različitim područjima gospodarstvene djelatnosti. U Republici Hrvatskoj brojna su zanimanja i radna mjesta gdje je prisutna značajna izloženost otapalima. Najčešći takvi poslovi su odmaščivanje, ličenje bojama i lakovima, lijepljenje i tiskanje pri čemu se rabi toluen ili smjesa otapala. Zbog široke primjene, toksikoloških obilježja i štetnog djelovanja na čovjeka^{1,2} organska su otapala predmet stalnih

znanstvenih i stručnih istraživanja. Zbog toga su i u Hrvatskoj provedena istraživanja nekih toksičnih učinaka organskih otapala radi primjene njihovih rezultata u djelatnosti medicine

* **Hrvatski zavod za medicinu rada** (prim. dr. sc. Ana Bogadi-Šare, dr. med.; prim. dr. sc. Marija Zavalčić, dr. med.)

Adresa za dopisivanje: Prim. dr. sc. A. Bogadi-Šare, Hrvatski zavod za medicinu rada, Avenija V. Holjevca 22, 10020 Zagreb

Primljeno 21. ožujka 2002., prihvaćeno 28. studenoga 2002.

rada i prevenciji zdravlja radno aktivnih ljudi. Obuhvaćena su ispitivanja hematotoksičnih, imunotoksičnih i genotoksičnih učinaka benzena te neurotoksičnih učinaka toluena na razini metoda prikladnih za preventivne preglede, što je jedna od osnovnih funkcija medicine rada.

Istraživanja toksičnih učinaka benzena

Benzen, aromatski ugljikovodik, izvrsno je otapalo organskih spojeva, što je temelj njegove široke uporabe u gospodarstvu, u proizvodnji otapala, boja, lakova, ljepila, plastičnih masa, gume, umjetne kože, detergenata, pesticida i naftnih derivata. Spoznaja o njegovoj izrazitoj toksičnosti i karcinogenosti dovela je do ograničenja uporabe i zamjene manje toksičnim toluenom ili drugim alifatskim i aromatskim ugljikovodicima. Međutim, benzen je i dalje često prisutan, u smjesama organskih otapala kao što su npr. naftni derivati, u razrjeđivačima ili kao onečišćivač aromatskih otapala u bojama ili ljepilima.

Benzen je poznati hematotoksin i leukemogen,³ dok mu se imunotoksičnost i utjecaj na genski materijal još ispituju. Iako je hematotoksično djelovanje benzena poznato, još nije usuglašen princip nadziranja zdravlja ljudi profesionalno izloženih ovom otrovu, niti su utvrđeni opseg pregleda i kriteriji ocjene radne sposobnosti. Zbog toga je postojala potreba prepoznavanja metoda prikladnih za otkrivanje ranih oštećenja zdravlja, a istodobno primjenjivih za preventivne preglede u medicini rada. S tim ciljem provedeno je opsežno ispitivanje hematotoksičnosti, imunotoksičnosti i genotoksičnosti benzena.

Ispitivana je skupina radnica obućarske industrije više godina profesionalno izloženih niskim koncentracijama benzena, kojim je bio onečišćen toluen, sastavni dio obućarskog ljepila.⁴ Koncentracija benzena u zraku radnih prostora kretala se od 2 do 15 ppm. Izloženost benzenu i unutarnja doza otrova u obućarskih radnica potvrđena je povišenim koncentracijama benzena u krvi i fenola u mokraći poslije radne smjene, kao pokazateljima izloženosti. U nadziranju zdravlja radnika posebno su važni pokazatelji učinka, tj. rane i reverzibilne biokemijske, funkcionalne ili morfološke promjene, koje su predznak trajnog oštećenja zdravlja. Zbog toga su primijenjeni brojni hematološki, imunološki i citogenetički testovi sa svrhom otkrivanja ranih oštećenja zdravlja i utvrđivanja metoda prikladnih u prevenciji i dijagnostici ranih oštećenja zdravlja djelovanjem benzena.⁵

Osim standardnih hematoloških pokazatelja u studiji se upotrebljavao i test hemolize glicerolom, koji određuje otpornost membrane eritrocita na litičko djelovanje glicerola i na taj način određuje i kvalitetu te membrane. Iako su ovom metodom već u pokusu na životinjama nađena odstupanja,⁶ metoda je bila prvi put primijenjena na humanoj populaciji izloženoj benzenu. Rezultati su utvrdili usporenu hemolizu glicerolom, kao rani pokazatelj hematološkog oštećenja. Test je pokazao karakteristike prikladne za »screening« metodu primjenjivu u prevenciji zdravlja radnika profesionalno izloženih benzenu.⁷ U usporedbi s poredbenom skupinom, u izloženih radnica nađeni su niži hemoglobin, niža prosječna koncentracija hemoglobina u eritrocitu, viši srednji volumen eritrocita i viši neutrofilni nesegmentirani granulociti. Ova odstupanja nisu potvrđena pri izloženosti benzenu ispod 5 ppm i upućuju na to da je granica od 5 ppm benzena u zraku dovoljna za zaštitu od hematotoksičnih neleukemogenih učinaka benzena.^{7,8} Utjecaj benzena na imunski odgovor organizma još se ispituje. Iako su nađene disfunkcije imunskog sustava pri djelovanju visokih koncentracija benzena, utjecaj benzena unutar maksimalno dopustivih koncentracija nije potvrđen. Prema vlastitim rezultatima, pri koncentracijama nižim od 15 ppm mogu se zabilježiti odstupanja B-limfocita,⁹ a metoda se može rabiti u zdravstvenome nadzoru profesionalno izloženih osoba.

Većina karcinogena posjeduje i mutagena svojstva. Zbog toga se intenzivno ispituje mutageno svojstvo benzena, poznatog i potvrđenog karcinogena.¹⁰ Benzen u testovima na bakterijama nije uzrokovao mutacije gena, njegovi su metaboliti pokazali slab mutagen učinak u kulturi životinjskih i humanih stanica, a u istraživanjima na životinjama nađene su strukturne i numeričke aberacije kromosoma i izmjene sestara kromatida. U osoba profesionalno izloženih benzenu nađen je povećan broj strukturnih i numeričkih aberacija kromosoma i izmjena sestara kromatida pri izloženosti relativno visokim koncentracijama, međutim, pri nižim koncentracijama rezultati nisu izotnačni. Zato se još postavlja pitanje genotoksičnog potencijala benzena. Rezultati citogenetičkih testova primijenjenih u ovom istraživanju utvrdili su učestalije kromosomske aberacije u osoba izloženih benzenu,¹¹ ali značajna povezanost s markerima izloženosti nije nađena, već s dobi, pušenjem i uzimanjem alkohola.¹² Odsutnost povezanosti s bilo kojim pokazateljem izloženosti benzenu i istodobno postojanje povezanosti s interferentnim čimbenicima, određuje analizu citogenetičkih promjena nedovoljno pouzdanim pokazateljem zdravstvenog učinka benzena. Zbog toga je njihova primjena u zdravstvenom nadzoru osoba izloženih niskim koncentracijama benzena upitna.

Prema rezultatima ovog istraživanja, u zdravstvenom nadziranju osoba profesionalno izloženih benzenu mogu se iskoristiti vrijednosti hemoglobina, srednjeg volumena eritrocita i vremena hemolize glicerolom kao pokazatelji hematotoksičnog učinka benzena, B-limfociti imunotoksičnog učinka, a benzen u krvi kao pokazatelj izloženosti. Citogenetičke metode se, naprotiv, ne mogu smatrati specifičnim pokazateljima mutagenog djelovanja benzena i zato nisu prikladne za kontinuirano praćenje zdravlja osoba izloženih benzenu. Rezultati ovog ispitivanja također potvrđuju da je maksimalno dopustiva koncentracija od 5 ppm zaštitna granica za sprječavanje hematotoksičnih neleukemogenih učinaka benzena, ali se još ne može govoriti o zaštitnoj koncentraciji benzena u odnosu na mutagene učinke.

Istraživanja toksičnih učinaka toluena

Neurotoksično djelovanje organskih otapala je poznato, međutim, način i metode dijagnosticiranja tih učinaka se stalno preispituju. Za medicinu rada posebno su važni testovi visoke osjetljivosti, jeftini i lako primjenjivi. Do sada su u istraživanjima, za utvrđivanje eventualnog oštećenja središnjega živčanog sustava, u izloženih toluenu, osim psihologijskih testova, upotrebljavani visokodiferencirani neurološki testovi, ponajprije evocirani vidni i slušni potencijali. Rezultati istraživanja upućuju na odstupanja u visini amplitude i latenciji vala.^{13,14}

Kako su ove tehnike skupe i nedostupne za široku primjenu, u ovim istraživanjima ispitivano je moguće oštećenje kvalitativnog i/ili kvantitativnog vida za boje lako primjenjivim Lanthony D-15 desaturacijskim testom. Karakteristika ovoga testa jednostavna je i brza primjena na radnome mjestu te dovoljna specifičnost i osjetljivost, kao i ponovljivost rezultata. Izloženost toluenu ispitivana je u tri skupine radnika izloženih različitim koncentracijama toluena; skupini radnica u obućarskoj industriji u kojih izloženost nije prelazila 50 ppm, skupini radnika u kojoj je izloženost bila između 50 i 100 ppm te u skupini radnika u kojoj je izloženost prelazila 100 ppm. U svih je radnika istraživanje vida za boje provedeno nakon tjednog odmora u trajanju od najmanje 48 sati te sredinom radnog tjedna. Od pokazatelja izloženosti mjerena je razina toluena u zraku i razina toluena u krvi na početku radne smjene sredinom radnog tjedna, dok je u radnika u kojih je razina toluena u zraku prelazila 50 ppm uz to mjerena i vrijednost metabolita u urinu – ortokrezola i hipurne kiseline. Rezultati ovih studija, kao i

kasnije provedenih istraživanja, koja su ove studije potakle, pokazali su značajno oštećenje kvalitativnog i kvantitativnog vida za boje u osoba izloženih razini toluena u zraku koje prelaze 100 ppm te kvalitativnog vida za boje u osoba kronično izloženih razini toluena višoj od 35 ppm.¹⁵⁻¹⁷ Uz razinu toluena u zraku na oštećenje vida za boje utječe i razina tjedno popijene alkohola te dob.

Ova su istraživanja potvrdila da je Lanthony-15 desaturacijski test primjenjiv kao »screening« metoda za rano otkrivanje neurotoksičnih učinaka toluena.¹⁸

Američke institucije Agencija za otrovne tvari i registar bolesti (Agency for toxic substances and disease registry) i Agencija za zaštitu okoliša (Environmental Protection Agency) koristile su se rezultatima ovih istraživanja pri donošenju najniže razine toluena pri kojoj su zamijećeni toksični učinci (Lowest Observed Adversed Effect Level = LOAEL) i koncentracije toluena pri kojoj se očekuje minimalan rizik od oštećenja zdravlja u općoj populaciji.¹⁹

LITERATURA

- Gerr F, Letz R. Organic solvents. U: Rom WN, ur. Environmental and Occupational Medicine. Philadelphia, New York: Lippincott-Raven; 1998, str. 1091-108.
- Lundberg I, Hogstedt C, Liden C, Nise G. Organic solvents and related compounds. U: Rosenstock L, Cullen MR, ur. Textbook of Clinical Occupational and Environmental Medicine. Philadelphia: W. B. Saunders Co; 1993, str. 766-84.
- International Labour Organization. Encyclopaedia of occupational health and safety. 4. izd. ILO, 1998.
- Karačić V, Skender Lj, Prpić-Majić D. Occupational exposure to benzene in the shoe industry. Am J Ind Med 1987;12:531-6.
- Bogadi-Šare A. Rano otkrivanje toksičnog djelovanja benzena na krvotvorni sustav – imperativ suvremene medicine rada. Arh hig rada toksikol 1992;43:271-82.
- Goldstein BD, Rozen MG, Snyder CA. Prolonged red blood cell glycerol hemolysis in mice inhaling benzene. Toxicol Ind Health 1988;4:449-504.
- Bogadi-Šare A, Turk R, Karačić V, Zavalic M, Trutin-Ostović K. Red blood cell glycerol lysis and hematologic effects in occupational benzene exposure. Toxicol Ind Health 1997;13:485-94.
- Bogadi-Šare A, Turk R, Zavalic M. Medical surveillance studies of workers exposed to low level benzene. Arh hig rada toksikol 1995;46:391-8.
- Bogadi-Šare A, Zavalic M, Trošić I, Turk R, Kontošić I, Jelčić I. Study of some immunological parameters in workers occupationally exposed to benzene. Int Arch Occup Environ Health 2000;73:397-400.
- International Agency for Research on Cancer. Monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans: Overall evaluations of carcinogenicity: An updating of IARC Monographs, suppl 7 vols 1-42. Benzene 120-2. Lyon: IARC, 1987.
- Karačić V, Skender Lj, Bosner-Cucančić B, Bogadi-Šare A. Possible genotoxicity in low level benzene exposure. Am J Ind Med 1995;27:379-88.
- Bogadi-Šare A, Brumen V, Turk R, Karačić V, Zavalic M. Genotoxic effects in workers exposed to benzene: With special reference to exposure biomarkers and confounding factors. Industrial Health 1997;35:367-73.
- Rosenborg NL, Spitz MC, Tilley CM, Davis KA, Schaumburg HH. Central nervous system effects of chronic toluene abuse – clinical, brainstem evoked response and magnetic resonance imaging studies. Neurotoxicol Teratology 1988;10:489-95.
- Vrca A, Božičević D, Božikov V, Fucks R, Malinar M. Brain stem evoked potentials and visual evoked potentials in relation to length of occupational exposure to low levels of toluene. Acta Med Croatica 1997;51:215-9.
- Zavalic M, Turk R, Bogadi-Šare A, Skender Lj. Colour vision impairment in workers exposed to low concentrations of toluene. Arh hig rada toksikol 1996;47:167-75.
- Zavalic M, Mandić Z, Turk R, Bogadi-Šare A, Plavec D. Quantitative assessment of color vision impairment in workers exposed to toluene. Am J Ind Med 1998;33:297-304.
- Zavalic M, Mandić Z, Turk R, Bogadi-Šare A, Plavec D, Skender Lj. Qualitative color vision impairment in toluene-exposed workers. Int Arch Occup Environ Health 1998;71:194-200.
- Zavalic M, Mandić Z, Turk R, Bogadi-Šare A, Plavec D, Gomzi M, Skender Lj. Assessment of colour vision impairment in male workers exposed to toluene generally above occupational exposure limits. Occup Med 1998; 48:175-80.
- Agency for Toxic Substances and Disease Registry (ATSDR). Toxicological profile for toluene. Atlanta, GA: U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service; 2000.

* * *

Vijesti News

HRVATSKI LIJEČNIČKI ZBOR
HRVATSKO DRUŠTVO ZA ATEROSKLEROZU
organizira skup pod nazivom

DIJAGNOSTIKA I LIJEČENJE OKLUZIVNE BOLESTI PERIFERNIH ARTERIJA

u hotelu »Opera« u Zagrebu, 9. svibnja 2003. godine

Skup je namijenjen prvenstveno liječnicima primarne zdravstvene zaštite ali i specijalistima – internistima, kirurzima, radiolozima, te svima zainteresiranim.

Prije podne u nizu predavanja biti će prikazane najnovije spoznaje o patofiziologiji te mogućnostima dijagnostike okluzivne bolesti perifernih arterija kao i medikamentoznom liječenju, intervencijskim zahvatima i kirurškom liječenju ove bolesti.

Poslije podne u radionicama biti će omogućeno praktično mjerenje AB indeksa i uvježbavanje ostalih metoda dijagnostike ove bolesti dostupnih svakom liječniku.

Sve obavijesti: prof. dr. sc. Andrija Hebrang, Klinički zavod za radiologiju, KB »Merkur«, Zajčeva 19, 10000 Zagreb, tel. 01/2431-413 ili prof. dr. sc. Željko Reiner, Klinika za unutrašnje bolesti KBC-Rebro, Kišpatičeva 12, 10000 Zagreb, tel. 01/24-21-844

Sudjelovanje na Kongresu biti će vrednovano bodovima Hrvatske liječničke komore.