

تماس شغلی با بنزن و عوارض هماتولوژیک ناشی از آن

شهزاد زمانی پور *، دکتر یوسف مرتضوی **، سعید کاویانی ***

خلاصه

مقدمه: مطالعات مختلف حاکی از اثرات میلوتوکسیک و لوکوموژنیک بنزن بر روی انسان است. به منظور ارزیابی میزان بخارات بنزن در هوای محیط کار و بررسی عوارض هماتولوژیک آن بر افراد در معرض تماس، مطالعه حاضر بر روی افراد شاغل در یکی از کارخانه‌های تولید بنزن اصفهان صورت پذیرفت.

مواد و روش‌ها: در این مطالعه مورد - شاهدی (Case-Control) تعداد چهل نفر از کارگران در معرض بنزن و چهل نفر از شاغلان بدون مواجهه (گروه شاهد) که از نظر سن و جنس یکسان بودند، انتخاب گردیدند. نمونه برداری از هوای محل کار بر اساس توصیه‌های انستیتو ملی بهداشت و ایمنی شغلی آمریکا (NIOSH) انجام گرفت و تجزیه نمونه‌های بنزن در هوا توسط دستگاه گاز کروماتوگرافی صورت پذیرفت. در نمونه خون وریدی کلیه افراد شمارش کامل سلولی (CBC) و سایر شاخص‌ها، مورد بررسی قرار گرفت. لام خون محیطی تهیه و فعالیت فسفاتاز قلیایی لکوسیتی (LAP) و عملکرد نوتروفیل‌ها مورد ارزیابی قرار گرفت.

یافته‌ها: غلظت بنزن هوای محیط کار در بعضی از محلهای کار افراد در معرض ۳/۹۹ پی‌پی‌ام بود که بیش از استاندارد جهانی (یک پی‌پی‌ام) می‌باشد. فراسنج‌های غیر هماتولوژیک نظیر سن، سابقه کار و اعتیاد به سیگار اختلاف معنی داری بین دو گروه مورد و شاهد نشان نداد. فراسنج‌های هماتولوژیک در دو گروه شاهد و مورد اختلاف معنی داری نداشتند. میانگین هماتوکریت (Hct)، فعالیت فسفاتاز قلیایی لکوسیتی (LAP) و درصد احیای نیتروبلوترزولوم (NBT) توسط نوتروفیل‌ها در کارکنان گروه مورد به طور معنی داری بیش از مقدار آن در گروه شاهد بود ($P < 0.01$, $P < 0.05$). نتیجه‌گیری و توصیه‌ها: غلظت بنزن حداقل در قسمتهایی از محیط کار کارگران بیش از حد استاندارد جهانی است و می‌تواند باعث افزایش فعالیت LAP و درصد احیای NBT در نوتروفیل‌ها گردد که این یافته‌ها دلیلی بر تحریک سلول‌های رده نوتروفیلی توسط بنزن محسوب می‌گردد. مطالعات آینده نگر در زمینه بی‌گیری اثرات دراز مدت تماس با بنزن توصیه می‌گردد.

واژگان کلیدی: بنزن، عملکرد نوتروفیل‌ها، عوارض هماتولوژیک، فسفاتاز قلیایی لکوسیتی

مقدمه

غیره کاربرد فراوان دارد. کم خونی، ترومبوسیتوپنی و کم خونی آپلاستیک در افرادی که در معرض مزمن با بنزن بوده‌اند مکرراً گزارش شده است (۱،۲،۳). بنزن هم چنین می‌تواند به

بنزن یک محصول فرعی هیدروکربنی است که به عنوان حلال و ماده خام در صنایع مختلف از جمله صنعت رنگ سازی، پلاستیک، چرم سازی، نقره کاری، فتوگرافی و

* کارشناس ارشد هماتولوژی، دانشگاه تربیت مدرس

** استادیار هماتولوژی، دانشگاه علوم پزشکی زنجان

*** عضو هیات علمی دانشگاه تربیت مدرس

مواد و روشها

مطالعه حاضر از نوع مورد - شاهدهی است که در سال ۱۳۷۹ بر روی ۴۰ نفر از کارگران مرد در معرض بنزن در یک کارخانه تولید بنزن در اصفهان صورت پذیرفت. این افراد در واحدهای مختلف بارگیری (ایستگاه ۱)، واحد مخازن (ایستگاه ۲)، واحد بازیافت (ایستگاه ۳) و واحد آزمایشگاه (ایستگاه ۴) مشغول به کار بوده‌اند. از تمام افراد معاینه به عمل آمده و پرسش نامه تکمیل و سابقه بیماریهای خونی و یا سایر اختلالات ثبت شد. ۴۰ نفر از افرادی که در قسمت‌های اداری این کارخانه شاغل بوده و با بنزن تماس نداشته ولی از نظر سن، جنس و سایر مشخصات فردی با گروه مورد یکسان بوده‌اند، به عنوان گروه شاهد انتخاب گردیدند. برای اطلاع از نقاط و منابع انتشار بنزن از نقاط مختلف کار، نمونه برداری محیطی توسط وسایل مربوط از جمله لوله‌های نمونه بردار کرین فعال بر اساس توصیه‌های انستیتو ملی بهداشت و ایمنی شغلی آمریکا (NIOSH)^(۱) انجام گرفت. این نمونه برداری در فواصل زمانی ۲ ساعته و با میزان ۰/۲ لیتر در دقیقه به عمل آمد. نمونه‌ها توسط دستگاه گاز کروماتوگرافی فیلپس مدل 4410 PU به همراه آشکار ساز یونیزاسیون شعله‌ای مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفتند. مقدار ۳ میلی لیتر از خون وریدی از افراد در معرض و شاهد در لوله حاوی ماده ضد انعقاد EDTA (۱/۵ میلی گرم در میلی لیتر) اخذ گردید. فراسنج‌های هماتولوژیک شامل شمارش گلبولهای سفید (WBC) و قرمز (RBC)، هموگلوبین (Hb)، هماتوکریت، حجم متوسط گلبولی (MCV)، متوسط هموگلوبین گلبول قرمز (MCH)، متوسط غلظت متوسط هموگلوبین گلبولهای قرمز (MCHC)، تعداد پلاکتها (Plt)، میزان توزیع اندازه گلبولهای قرمز و میزان توزیع

عنوان یکی از علل لوسمی حاد میلوپیدی (AML)، لوسمی حاد لنفوبیدی (ALL) و لوسمی مزمن لنفوبیدی (CLL) و نیز سندرمهای میلودیسپلاستیک و آسیب‌های کرموزومی مطرح گردد (۹-۴). هر چند مطالعات آماری و اپیدمیولوژیک نشان دهنده اثرات میلو توکسیک و لکوموژنیک بنزن بر روی انسان می‌باشد، مکانیسم ایجاد این اثرات به طور کامل شناسایی نشده است. بنزن از طریق تنفس جذب بدن گردیده و در کبد تحت تاثیر آنزیم سیتوکروم P450 متواکسیژناز به ترکیبات فنتی تبدیل و پس از رسیدن به مغز استخوان تحت اثر آنزیم میلوپراکسیداز به مشتقات فعال کینون تبدیل می‌گردد. فعال شدن هیدروکینون به واسطه میلوپراکسیداز مغز استخوان سبب ایجاد آسیب‌های DNA در سلولهای پیش ساز موجود در مغز استخوان می‌شود (۱۰).

نقص عملکرد سیستم ایمنی و مهار تکثیر و تمایز سلولهای پیش ساز خونی از دیگر اختلالات موجود در تماس مزمن با بنزن می‌باشند (۱۱). ظهور فسفاتاز قلیایی لکوسیتی [Leukocyte Alkaline Phosphatase (LAP)] در نوتروفیل‌های خون محیطی به عنوان علامت بلوغ آنها بوده و ارزیابی LAP در سلولهای خون محیطی افراد در تماس با بنزن می‌تواند در نشان دادن عوارض میلو توکسیک اولیه بنزن و هم چنین نقص عملکرد سیستم ایمنی این افراد کمک کننده باشد (۱۲). در این تحقیق با ارزیابی سیتوشیمیایی نوتروفیل‌های خون محیطی و بررسی عملکرد کشندگی باکتریایی نوتروفیل‌ها، گرانولاسیون نوتروفیلی و شمارش سلولی از نظر افزایش یا کاهش در تعدادی از کارکنان در تماس مزمن با بنزن و مقایسه نتایج حاصل با گروه بدون مواجهه (گروه شاهد)، اثرات میلو توکسیک اولیه بنزن بر روی رده نوتروفیلی در سال ۱۳۷۹ مورد بررسی قرار گرفت.

عدسی ۱۰۰ میکروسکوپ، ۱۰۰ نوتروفیل از نظر وجود رسوب فورمازان بررسی و نوتروفیل‌هایی که حاوی رسوب مذکور بودند برحسب درصد سلول های NBT مثبت گزارش گردیدند.

یافته‌ها

مقدار بتزن در هوای محل کار در ایستگاه ۱ (واحد بارگیری) برابر با ۳/۹۹ پی پی ام (قسمت در میلیون) و در ایستگاه ۲ (واحد مخازن) برابر با ۱/۸۶ پی پی ام به دست آمد که بالاتر از حد استاندارد (یک پی پی ام) می‌باشد. از طرفی میزان غلظت بتزن در هوای محل کار در واحد باز یافت (ایستگاه ۳) برابر با ۰/۹۶ پی پی ام و در واحد آزمایشگاه (ایستگاه ۴) برابر ۰/۵۵ پی پی ام بوده است که کمتر از حد استاندارد می‌باشند.

نتایج حاصل از اندازه‌گیری فراسنج‌های هماتولوژیک نشان داد که در مقایسه میانگین تعداد گلبول‌های سفید که عامل تعیین کننده‌ای در پیش بینی اختلالات هماتولوژیک می‌باشد، بین گروه شاهد و مورد اختلاف معنی داری مشاهده نگردید. میانگین تعداد گلبول‌های سفید گروه شاهد ۵۹۶۰ و در گروه مورد ۶۴۲۵ عدد در میلی لیتر مکعب به دست آمد. هم چنین میانگین تعداد گلبول‌های قرمز در گروه شاهد ۵/۵ میلیون و در گروه مورد ۵/۶ میلیون در میلی متر مکعب بود که اختلاف معنی داری را نشان نمی‌دهد. میانگین مقادیر هموگلوبین در دو گروه شاهد و مورد به ترتیب ۱۵/۵ در مقابل ۱۸/۸ گرم در دسی لیتر، مقادیر MCV ۸۵ در مقابل ۸۶ فمتو لیتر، مقادیر MCH ۲۸/۴ در مقابل ۲۸/۶ پیکو گرم، مقادیر MCHC ۳۳/۴ در مقابل ۳۳/۲ درصد و تعداد پلاکتها ۱۹۳۸۰۰ در مقابل ۱۹۷۵۷۵ در میلی لیتر مکعب بود که اختلاف معنی داری در دو گروه وجود نداشت. میانگین هماتوکریت در گروه شاهد ۴۶ درصد و در گروه مورد ۴۷/۸ درصد به دست آمد که این اختلاف معنی دار می‌باشد. ($P < ۰/۰۵$).

اندازه پلاکتها توسط دستگاه Sysmex-K 1000 اندازه‌گیری شدند. با استفاده از خون وریدی، برای هر یک از افراد مورد مطالعه گسترش خون محیطی تهیه و به روش رایت رنگ‌آمیزی گردیدند. توسط عدسی ۱۰۰ میکروسکوپ و روغن امرسیون سلول‌های سفید شمارش افتراقی شده و مرفولوژی سلولی ارزیابی گردید.

هم چنین برای رنگ‌آمیزی LAP از روش Hayhoe و Kaplow (۱۳) استفاده شد. در این روش توسط رنگ‌آمیزی هیستوشیمیایی فعالیت فسفاتاز قلیایی نوتروفیل های خون محیطی در لامهای تهیه شده از خون بدون ماده ضد انعقاد مورد ارزیابی قرار گرفت. درجه بندی توسط روش Kaplow به شرح زیر انجام می‌گرفت:

درجه منفی: سیتوپلاسم بی رنگ و بدون وجود گرانول
۱ مثبت: سیتوپلاسم قهوه‌ای کم رنگ و گاهی وجود گرانول
۲ مثبت: وجود چند دانه سیاه در سیتوپلاسم
۳ مثبت: گرانول سیاه نسبتاً زیاد در سیتوپلاسم
۴ مثبت: سیتوپلاسم پر از گرانول و رنگ پذیری قوی
ارزیابی فسفاتاز قلیایی در یک فرد عبارت است از مجموعه ارزیابی دانه‌های موجود در صد لکوسیت نوتروفیل به صورت پی در پی که میزان طبیعی آن بین ۳۰ تا ۱۰۰ می‌باشد.

در این مطالعه با استفاده از آزمون احیای نیترو بلوترازیلیوم (NBT) نوتروفیل های خون محیطی در رابطه با احیای داخل سیتوپلاسمی NBT و تبدیل آن به رسوب تیره رنگ فورمازان اندازه‌گیری شد. آزمون احیای NBT به روش تحریکی صورت گرفته که در آن از عصا کشت باکتریها به عنوان محرک استفاده گردیده است. خون گیری در سرنگ های پلاستیکی یک بار مصرف سیلیکونیزه حاوی ۲۰ واحد هپارین انجام گردید. آزمایش در فاصله کمتر از ۲ ساعت از خون گیری به عمل آمد. اسمیرهای تهیه شده در حرارت اتاق خشک شده و توسط رنگ رایت رنگ‌آمیزی گردیدند. توسط

هموگلوبین، افزایش یک درصدی هماتوکریت در گروه مورد (در معرض بنزن) را می‌توان به عوامل فردی (کار فیزیکی بیشتر و از دست رفتن آب بدن) و یا فنی (درست سائرفیوژ نشدن و یا عدم دقت در خواندن مقادیر) نسبت داد و قابل اغماض می‌باشد.

بر اساس تحقیقات موجود، بنزن در دراز مدت بر روی انسان و الگوهای حیوانی باعث آسیب سیستم خونسازی گردیده و ایجاد آپلازی و لکوپنی نموده است (۱،۲). از مطالعات انجام شده بر روی افراد مبتلا به کم خونی آپلاستیک ناشی از تماس با بنزن مشخص شده که شیوع این بیماری در غلظت‌های بالای ۱۰۰ پی پی ام بوده اما میزان شیوع در غلظت‌های ۱۰-۲۰ پی پی ام به ۱ مورد در ۱۰۰۰۰ نفر کاهش یافته است (۲). البته مواردی از کم خونی آپلاستیک با مقادیر کمتر از ۱۰ پی پی ام بنزن هم اتفاق افتاده است (۲). از طرفی، بروز لوسمی‌های حاد و مزمن میلوبیدی و غیر میلوبیدی، سندرمهای میلودیسیپلاستیک، آنمی هیپوکرومیک، لنفوم، میلو فیبروز ثانویه و لنفوسیتوز کارگران در معرض بنزن با غلظت‌های بالا گزارش شده است (۱۸-۱۵).

در مطالعه ما هیچ یک از کارگران در معرض بنزن دچار افزایش و یا کاهش در تعداد گلبولهای سفید، قرمز و یا پلاکت نبوده و شاخص‌های خونی طبیعی داشته‌اند.

این نکته را باید ذکر نمود که استعداد افراد در ابتلا به عوارض هماتولوژیک ناشی از تماس با بنزن تا حدودی به عوامل هورمونی، ساختار بدنی و استعداد ژنتیکی نیز وابسته می‌باشد ولی به نظر می‌رسد کلیه افراد نسبت به عوارض پان سیتوپنی بنزن حساس می‌باشند. هم چنین ممکن است عوامل خاصی وجود داشته باشد که در استعداد افراد به بنزن تاثیر بگذارد، برای مثال، در زن و شوهری که با مواد محتوی

شمارش افتراقی گلبولهای سفید از نظر میانگین درصد لنفوسیت، نوتروفیل، منوسیت، ائوزینوفیل و سلولهای اتصال یافته در دو گروه بررسی گردید و اختلاف معنی داری مشاهده نشد و در بررسی مرفولوژی سلولها اختلال شکلی نیز دیده نشد. میانگین درصد فعالیت فسفاتاز قلیایی لکوسیتی (LAP) در گروه شاهد $17/7 \pm 4/4$ درصد و در گروه مورد $22/5 \pm 5/7$ درصد به دست آمد که اختلاف معنی داری را نشان می‌دهد ($P < 0/05$). احیای NBT توسط نوتروفیل‌ها در گروه شاهد $31/8 \pm 8/4$ و در گروه مورد برابر با $38/9 \pm 10$ درصد می‌باشد که اختلاف معنی داری را نشان می‌دهد ($P < 0/001$).

بحث

نتایج مطالعه حاضر نشان داد که مقدار بنزن در هوای محل کار در برخی قسمت‌ها بیش از حد استاندارد است. کار در محیط‌های در معرض تماس با بنزن بر روی تعداد RBC و WBC، پلاکت‌ها و هموگلوبین تاثیری نداشته ولی میزان هماتوکریت، فسفاتاز قلیایی لکوسیتی و درصد احیای NBT نوتروفیل‌ها را تغییر داده است.

طبق استاندارد کمیته فنی بهداشت حرفه‌ای کشور و انجمن بهداشت و ایمنی شغلی (OSHA)^(۱) و انستیتو ملی بهداشت و ایمنی شغلی (NIOSH) مقدار استاندارد حد مجاز شغلی ۸ ساعته بنزن (OEL-TWA)^(۲) در هوای محل کار برابر با یک پی پی ام می‌باشد (۱۴). بالا بودن غلظت بنزن در ایستگاههای ۱ و ۲ را می‌توان به ریختن احتمالی مایع بنزن بر روی بازوهای تخلیه و همچنین جفت نشدن بازوهای تخلیه و قیفهای ورودی مخازن بارگیری نسبت داد. با توجه به عدم اختلاف در تعداد گلبولهای قرمز و

1- Occupational Safety and Health Association

2- Occupation Exposure Limit - Time Weight Average

بنزن و مشتقات آن در نظر گرفته شده است. در برخی از تحقیق‌ها، در فعالیت LAP کاهش و در برخی دیگر افزایش مشاهده می‌گردد. علت کاهش فعالیت LAP در کارگران در معرض مزمن با بنزن مشخص نیست اما افزایش آن ممکن است در تشخیص مسمومیت مزمن با بنزن قابل استفاده باشد. Khristeva و همکاران (۱۸)، Lange و همکاران (۱۹) و Hirsteva - Mirtcheva (۲۰) نشان دادند که فعالیت LAP در کارگران در معرض بنزن کاهش دارد اما Songnian و همکاران (۲۱) فعالیت LAP را در ۶۲ موش و نیز در ۱۷۱ کارگر بررسی و افزایش قابل ملاحظه آن را گزارش نمودند. Li و همکاران (۲۲) نیز در بررسی موشهای در معرض مزمن با بنزن نشان دادند که افزایش LAP با میزان غلظت بنزن رابطه مستقیم دارد به طوری که غلظت ۵۰-۲۰ پی پی ام اثری بر LAP ندارد اما غلظت‌های ۳۰۰-۱۰۰ پی پی ام باعث افزایش LAP به میزان ۱۰۰ درصد بیشتر از مقدار آن در گروه شاهد می‌گردد.

هدف از انجام آزمون NBT ارزیابی عملکرد سیستم ایمنی سلولی (فاگوسیتوز) نوتروفیل‌های خون محیطی می‌باشد. افزایش احیای NBT در تعداد زیادی از کارگران در معرض مواد حاوی بنزن نشان داده شده (۲۱، ۲۲، ۲۴) که با نتایج به دست آمده از مطالعه ما همخوانی دارد.

با توجه به مطالعه حاضر و نتایج سایر محققان ارزش عملی NBT در پایش بیولوژیک اثرات تماس شغلی با مواد محتوی بنزن مشخص می‌گردد.

افزایش فعالیت LAP و درصد احیای NBT در نوتروفیل‌های خون محیطی در افراد گروه در معرض بنزن در مطالعه حاضر را می‌توان به تحریک سلولهای رده میلوپیتی نسبت داد اما به دلیل مدت تماس نسبتاً کوتاه با بنزن (سابقه کاری کم) و میزان پایین غلظت بنزن در محیط کاری و عدم اختلال عوامل خونی نمی‌توان از یافته‌های مذکور نتیجه خاصی استخراج نمود. از این رو، توصیه می‌شود جهت نتیجه‌گیری

۸۸ درصد بنزن کار می‌کردند، زن در عرض ۶ ماه به کم خونی آپلاستیک مبتلا گردید اما شوهر وی علی رغم ۱۴ سال کار مداوم با بنزن دچار هیچ عارضه خونی نشد (۲). این نتایج بیانگر آن است که در غلظت‌های به دست آمده در محیط‌های مورد مطالعه، شانس ابتلای به لوسمی و یا کم خونی آپلاستیک این کارگران خیلی کم می‌باشد.

مدت زمان در معرض بودن عامل مهمی در ایجاد اختلالات خونی می‌باشد. میانگین سابقه کار در گروه مورد مطالعه حاضر ۱۰ سال (۲ تا ۲۲ سال) بوده است. از آنجا که غلظت بنزن در محیط کار در حد قابل توجهی نبوده است. بنابراین، عامل زمان تاثیر منفی بر روی این گروه بر جای نگذاشته است. در یک مطالعه مشابه، کارگرانی که در معرض مقادیر کمتر از ۵/۰ پی پی ام بنزن بوده‌اند هیچ گونه تغییری در فاکتورهای خونی نظیر Hct، RBC، WBC، Hb و تعداد پلاکت از خود نشان نداده‌اند (۱۶).

یکی از راههای خطرناک در تماس با بنزن، استعمال دخانیات است به طوری که تخمین زده می‌شود یک فرد سیگاری حرفه‌ای به طور متوسط روزانه تا ۲ میلی گرم بنزن وارد بدن خود می‌نماید. مطالعات هم گروهی نشان دهنده افزایش ۲ تا ۳ برابر خطر ابتلا به لوسمی حاد در افراد سیگاری که روزانه دو پاکت سیگار به مدت ۲۰ سال مصرف نموده‌اند، می‌باشد (۱۷).

در گروههای شاهد و در مورد اختلاف معنی داری در میانگین عامل سیگاری بودن (تعداد سیگار در روز $\times$ تعداد سالهای سیگار کشیدن) دیده نشد. از طرفی، اختلافی در شاخص‌های خونی بین کارگران سیگاری و کارگران غیر سیگاری در معرض تماس با بنزن، گزارش نگردید. هر چند این امر (عامل سیگاری بودن) در دراز مدت ممکن است باعث تشدید اثرات بنزن بر سیستم خونساز بدن باشد.

ارزیابی فعالیت LAP در بسیاری از مطالعات به عنوان یک شاخص حیاتی در تعیین آسیب‌های زودرس خونی ناشی از

سال)، سابقه کار پایین (میانگین ۱۰ سال) و بهداشت و سلامت تغذیه مناسب از دیگر عوامل عدم ابتلا به ناهنجاریهای خونی در این افراد می باشد. استفاده از آنتی بادی منوکلونال بر ضد LAP و اندازه گیری آن به روش فلوسیتومتری و نیز انجام آزمون های هماتولوژیک در افراد در معرض تماس با بنزن نیز جهت بررسی ادواری پیشنهاد می گردد.

تشکر و قدردانی

از مسئولین، پرسنل و همکاران عزیز ستاد طب صنعتی و بهداشت، سازمان بهداشت و درمان صنعت نفت اصفهان جهت فراهم نمودن مقدمات انجام این تحقیق تشکرو قدردانی می گردد.

قطعی روند پایش افراد در معرض تماس در سالهای آینده ادامه یابد. عدم بروز ناهنجاریهای هماتولوژیک در افراد در معرض تماس با بنزن در این مطالعه را می توان به اقدامات مؤثر مهندسی بهداشت حرفه ای در کاستن از آلودگی محیط کار با بنزن و طراحی سیستم های تهویه مناسب در محل های سر بسته، پایش منظم آلودگی محیط کار، استفاده از وسایل حفاظت فردی مناسب و مطابق استانداردهای جهانی و نیز آموزش بهداشت حرفه ای در شناساندن عوارض سوء تماس با بنزن به کارکنان در معرض و معاینات دوره ای منظم در حین کار و دور نگه داشتن افراد دارای بیماریهای زمینه ای مستعد کننده عوارض هماتولوژیک از محل های تماس با بنزن تسهیل داد. جوان بودن افراد در معرض (میانگین سن ۳۶/۵

منابع

- 1- Young N. Aplastic anemia. *Lancet* 1995; 346:228-32.
- 2 - Smith MT. Overview of benzene induced aplastic anemia. *Eu J Haematol* 1996; 57:107-10.
- 3 - Aksoy M, Dincol K, Erdem S, Akgun T, Dincol G. Details of blood changes in 32 patients with pancytopenia associated with long-term exposure to Benzene. *Br J of Ind Med* 1972; 29: 56-61.
- 4 - Aksoy M. Leukemia in shoe-workers exposed chronically to benzene. *Blood* 1974; 44: 837.
- 5 - Finch SC, Linet MS. Chronic leukemias. *Bailliere's Clin Hematol* 1992; 5: 27-56.
- 6 - Buckley JD, Robison LL, Arthur D. Occupational exposures of parents of children with acute nonlymphocytic leukemia. *AM J Epidemiol* 1987; 126:767-71.
- 7 - Aksoy M. Malignancies due to occupational exposure to benzene. *Am J Med* 1985; 2:217-45.
- 8 - Farrow A, Jacobs A, West RR. Myelodysplasia, chemical exposure and other environmental factors. *Leukemia* 1989; 3:(1) 33-5.
- 9- Nisse C, Lorthois C, Dorp V. Exposure to occupational and environmental factors in myelodysplastic syndromes, preliminary results of a case-control study. *Leukemia* 1995; 9:693-9.
- 10 - Ross D. Metabolic basis of benzene toxicity. *Eur J Haematol* 1996; 57: 111-8.
- 11 - Vardley-joned A, Anderson D, Parke DV. The toxicity of benzene and its metabolism and molecular pathology in human risk assessment. *Br j Ind Med* 1991; 48(7): 437-44.
- 12 - Kalt GF, Oconnor A. The effects of benzene and hydroquinone on myeloid differentiation of HL -

- 60 promyelocytic leukemia cells. *Leuk-Lymphoma* 1993; 11(5):331-8.
- 13 - Kaplow LS. Cytochemistry of leukocyte alkaline phosphatase: use of complex naphthol as phosphatase in azo dye-coupling techniques. *Am J Clin Pathol* 1963; 39: 439.
- 14- Revised recommendation for an occupational exposure standard of benzene, National Institute for Occupational Safety and Health, USPH, CDC, DHEW, US. Government Printing Office No. 757-009/8,1977.
- 15 - Irons RD, Stillman WS. The effects of benzene and other leukemogenic agents on hematopoietic stem and progenitor cell differentiation. *Eur J Hematol* 1996; 57: 119-24.
- 16 - Fraumeni JF Jr. Hematopoietic malignancies and related disorders among benzene-exposed workers in China. *Leuk-Lymphoma* 1994; 14(12): 91-102.
- 17 - Lee RG. *Winthobes Clinical Hematology*. 9th ed. USA: Lea & Febiger; 1998:914-16.
- 18 - Hristeva-Mirtcheva V. Changes in peripheral blood of workers with occupational exposure to aromatic hydrocarbons. *Int Arch Occup Environ Health* 1998; 71: 81-3.
- 19 - Khristeva V, Meshkov T. Granulocyte alkaline phosphatase a biomarker of chronic benzene exposure. *Proble khig* 1994; 19: 88-96.
- 20 - Lange A, Smolik R, Zatonski W, Szymanska. Level of serum immunoglobulin in worker exposed to benzene, toluene and xylene. *Int Arch Arbeitsmed* 1993; 31(1): 37.
- 21 - Songnian Y, Quilan Li, Yuxiang L. Significance of Leukocyte Alkaline Phosphatase in the Diagnosis of Chronic Benzene Poisoning. *Regul Toxicol Pharmacol* 1982; 2: 209-12.
- 22 - Li GL, Yin SN, Watanabe T, Nakatsuka H, Kasahara M, Abe H, Ikeda M. Benzene-specific increase in leukocyte alkaline phosphatase activity in rats exposed to vapors of various organic solvents. *J Toxicol Environ Health* 1986; 19 (4): 581-9.
- 23 - Moszczynski P. Cytoenzymatic studies on neutrophils in workers having contact with organic solvents containing benzene, toluene and xylene. *Folia Haematol* 1980; 107(5): 547-56.
- 24 - Moszczynski P, Lisiewicz J. The nitroblue tetrazolium reduction test in workers exposed to benzene and its homologues. *Med Interna* 1983; 21 (3): 217-23.