

Buta-1,3-dien

Dokumentacja proponowanych dopuszczalnych wielkości narażenia zawodowego^{1,2,3}

Buta-1,3-diene

Documentation of proposed values of occupational exposure limits (OELs)

dr hab. n. med. ANNA KILANOWICZ, prof. nadzw. UM¹⁾
e-mail: anna.kilanowicz@imp.lodz.pl

dr KRYSTYNA SITAREK²⁾

e-mail: krystyna.sitarek@imp.lodz.pl

dr MAŁGORZATA SKRZYPIŃSKA-GAWRYSIAK¹⁾

e-mail: malgorzata.skrzypinska-gawrysiak@imp.lodz.pl

¹⁾ Uniwersytet Medyczny w Łodzi

90-151 Łódź

ul. J. Muszyńskiego 1

²⁾ Instytut Medycyny Pracy

im. prof. dr. med. Jerzego Nofera

91-348 Łódź

ul. św. Teresy od Dzieciątka Jezus 8

NDS	2,2 mg/m ³
NDSch	nie ustalono
NDSP	nie ustalono
DSB	1,6 mg 1,2-dihydroksy-4-(N-acetylocystein-S-ylo)butanu/g kreatyniny w mo- czu, mierzone na zakończenie zmiany roboczej; 2,1 pmol/g Hb – addukty hemoglobiny: mieszanina N-[1-(hydroksy-metylo) prop-2-enylo]waliny i N-(2-hydroksybut-3-enylo)waliny we krwi
Carc. 1A	substancja o udowodnionym działaniu rakotwórczym na człowieka
Muta . 1B	substancja, która jest rozpatrywana jako mutagenna dla człowieka

Data zatwierdzenia przez Zespół Ekspertów: 24-26.10.2017 r.

Data zatwierdzenia przez Komisję ds. NDS i NDN: 03.04.2018 r.

Słowa kluczowe: buta-1,3-dien, toksyczność, narażenie zawodowe, NDS, DSB.

Keywords: buta-1,3-diene, toxicity, occupational exposure, MAC, BEI.

¹ Wartość NDS buta-1,3-dien została w dniu 3.04.2018 r. przyjęta na 88. posiedzeniu Międzyresortowej Komisji do spraw Najwyższych Dopuszczalnych Stężeń i Natężeń Czynn timer Szkodliwych dla Zdrowia w Środowisku Pracy i przedłożona ministrowi właściwemu do spraw pracy (wniosek nr 104) w celu ich wprowadzenia do rozporządzenia w załączniku nr 1 w części A wykazu najwyższych dopuszczalnych stężeń i natężeń czynników szkodliwych w środowisku pracy.

² Publikacja opracowana na podstawie wyników IV etapu programu wieloletniego „Poprawa bezpieczeństwa i warunków pracy”, finansowanego w latach 2017-2019 w zakresie badań naukowych i prac rozwojowych przez Ministerstwo Nauki i Szkolnictwa Wyższego/Narodowe Centrum Badań i Rozwoju.

Koordinator programu: Centralny Instytut Ochrony Pracy – Państwowy Instytut Badawczy.

³ Metoda oznaczania buta-1,3-dien w powietrzu na stanowiskach pracy została opublikowana w kwartalniku Podstawy i Metody Oceny Środowiska Pracy w nr. 1(95)/2018.

Streszczenie

Buta-1,3-dien jest gazem stosowanym do produkcji żywic termoplastycznych i elastomerów kauczuku i lateksu.

Buta-1,3-dien wchłania się głównie w układzie oddechowym, a następnie jest metabolizowany do monoepoksydu – 1,2-epoksybut-3-enu i diepoksydu – 1,2:3,4-diepoksybutanu, a po ich sprzężeniu z glutathionem jest wydalany z moczem.

Z danych Centralnego Rejestru o Narażeniu na Substancje, Mieszaniny, Czynniki lub Procesy Technologiczne o Działaniu Rakotwórczym lub Mutagennym wynika, że w 2015 r. liczba narażonych na ten związek w Polsce wynosiła 958 osób i dodatkowo około 200 było narażonych na substancje ropopochodne, których działanie rakotwórcze jest uzależnione od buta-1,3-dien. Według danych stacji sanitarno-epidemiologicznych w 2013 r. oraz 2016 r. nie zanotowano w polskim przemyśle narażenia pracowników na buta-1,3-dien o stężeniu większym niż 4,4 mg/m³, czyli przekraczającym obowiązującą wartość NDS.

Buta-1,3-dien w małych stężeniach jest łagodnym czynnikiem narkotycznym dla ludzi, natomiast u osób zawodowo narażonych na ten związek stwierdzano objawy jego działania drażniącego na błony śluzowe oczu i dróg oddechowych.

Buta-1,3-dien jest substancją o niewielkiej toksyczności ostrej dla zwierząt (wartość LC₅₀ dla szczurów wynosi 270 000 mg/m³). Substancja ta jest mutagenna i genotoksyczna, może powodować uszkodzenia materiału genetycznego komórek somatycznych i komórek płciowych. Wykazano, że buta-1,3-dien jest czynnikiem rakotwórczym dla myszy B6C3F1 i szczurów. Istnieją również dowody epidemiologiczne świadczące o tym, że narażenie zawodowe na buta-1,3-dien jest związane z ryzykiem powstawania nowotworów układu limfohematopoetycznego. Według klasyfikacji IARC buta-1,3-dien jest zaliczany do grupy 1, czyli czynników rakotwórczych dla ludzi, a wg klasyfikacji ACGIH do grupy A2, czyli substancji podejrzanych

o działanie rakotwórcze na ludzi. W Europie buta-1,3-dien jest zaklasyfikowany do kategorii 1A czynników rakotwórczych i do kategorii 1B czynników mutagennych.

Buta-1,3-dien nie powoduje zaburzeń płodności, a jego działanie teratogenne ujawniło się tylko wówczas, gdy zastosowane dawki były toksyczne dla matek.

W dyrektywie Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) dla buta-1,3-dien podano wartości dopuszczalnego stężenia wiążącego (BOELV) na poziomie 2,2 mg/m³. Dyrektywa wejdzie w życie w państwach członkowskich UE 17 stycznia 2020 r.

Zaproponowano przyjęcie wartości najwyższego dopuszczalnego stężenia (NDS) buta-1,3-dien w powietrzu środowiska pracy na poziomie 2,2 mg/m³ oraz następujące wskaźniki dopuszczalnego stężenia w materiale biologicznym (DSB):

- 1,6 mg 1,2-dihydroksy-4-(*N*-acetylocysteino-*S*-ylo)butanu/g kreatyniny w moczu, mierzone na zakończenie zmiany roboczej
- 2,1 pmol/g Hb – addukty hemoglobiny: mieszanina *N*-[1-(hydroksymetylo)prop-2-enylo]waliny i *N*-(2-hydroksybut-3-enylo)waliny we krwi obrazujące narażenie w okresie ostatnich 120 dni.

Normatyw ten dodatkowo oznaczono „Carc. 1A” – substancja o udowodnionym działaniu rakotwórczym dla człowieka i „Muta. 1B” – substancja, która jest rozpatrywana jako mutagenna dla człowieka. Nie znaleziono podstaw do wyznaczenia wartości najwyższego dopuszczalnego stężenia chwilowego (NDSch) buta-1,3-dien.

Oszacowane dodatkowe ryzyko powstania białaczki przy 40-letnim okresie narażenia na buta-1,3-dien o stężeniu 2,2 mg/m³ wynosi $8 \cdot 10^{-7}$, jest więc małe w porównaniu z ryzykiem dla populacji generalnej w Polsce, które wynosi $7,15 \cdot 10^{-5}$.

Summary

Buta-1,3-diene is a gas used in the production of thermoplastic resins, elastomers and synthetic rubber.

Buta-1,3-diene is absorbed mainly in the respiratory tract and then metabolized to monoepoxide – 1,2-epoxybut-3-ene and diepoxide – 1,2:3,4 diepoxybutane, and after their conjugation with glutathione is excreted with urine.

According to data from the Central Registry on Exposure to Substances, Mixtures, Agents or Carcinogenic or Mutagenic Technological Processes, in 2015 the

number of people exposed to buta-1,3-diene in Poland was 958 and additionally about 200 were exposed to petroleum substances which carcinogenic effect is depending on the buta-1,3-diene.

According to data from sanitary-epidemiological stations, in Poland in 2013 and 2016, there were no workers exposed to buta-1,3-diene at levels exceeding maximum allowable concentration (MAC) of 4.4 mg/m³. Buta-1,3-diene in small concentrations is a mild narcotic agent for humans, while for occupationally

exposed workers it has irritating properties to the mucous membranes of the eyes and airways.

Buta-1,3-diene is a substance with low acute toxicity to animals (LC_{50} value for rats is 270 000 mg/m³). This substance is mutagenic and genotoxic, it can cause damage to the genetic material of somatic and germ cells. It has been proved that buta-1,3-diene is carcinogenic for B6C3F1 mice and rats. There is also epidemiological evidence that occupational exposure to buta-1,3-diene is associated with the risk of a cancer of a lymphohematopoietic system. According to the IARC classification, buta-1,3-diene is included in group 1, i.e., carcinogenic substances for humans, and according to ACGIH classification to group A2, i.e., substances suspected to be carcinogenic for humans. In Europe, buta-1,3-diene is classified in Cat. 1A. carcinogens and Cat. 1B. mutagenic compounds.

Buta-1,3-diene does not cause fertility disturbances, and its teratogenic effects appeared when doses were toxic to mothers only.

In Directive 2017/2398 of the European Parliament and of Council (EU) 2017/2398 of 12 December 2017 amending Directive 2004/37/EC on the protection of workers from the risks related to exposure to carcinogens or mutagens at work for buta-1,3-diene,

binding occupational exposure limit value (BOELV) was at the level of 2.2 mg/m³ (Official Journal of the EU L 345 of 27/12/2017, p. 87). The directive will be in force in the EU Member States on January 17, 2020. It was proposed to adopt the value of the maximum allowable concentration (MAC) of the buta-1,3-diene at the level of 2.2 mg/m³ and the following values of the biological exposure indices (BEI):

- 1.6 mg of 1,2-dihydroxy-4-(*N*-acetyl-cystein-*S*-yl)butane/g creatinine in urine measured at the end of working shift
- 2.1 pmol/g Hb - hemoglobin adducts: mixture of *N*-[1-(hydroxymethyl)prop-2-enyl]valine and *N*-(2-hydroxybut-3-enyl)valine in blood showing exposure for the last 120 days.

This standard is additionally marked Carc. 1A – a substance with proven carcinogenic effect for humans and Muta. 1B – a substance that is considered mutagenic for humans. There is no evidence for establishing STEL value for buta-1,3-diene.

The estimated additional risk of leukemia during the 40-year exposure to buta-1,3-diene at a concentration of 2.2 mg/m³ is 8×10^{-7} , it is lower than the risk for the general population in Poland, which is 7.15×10^{-5} .

CHARAKTERYSTYKA SUBSTANCJI, ZASTOSOWANIE, NARAŻENIE ZAWODOWE

Ogólna charakterystyka substancji

Ogólna charakterystyka buta-1,3-dien:

- wzór sumaryczny C₄H₆
- wzór strukturalny H₂C=CH-CH=CH₂
- nazwa chemiczna
wg CAS 1,3-butadiene
- masa cząsteczkowa 54,09
- numer CAS 106-99-0
- numer RTECS EI9275000
- numer WE 203-450-8
- numer indeksowy
EC 601-013-00-X
- synonimy: butadien, 1,3-butadien,
winyloeten, winyloetylen,

erytren, biethylene,
bivinył, buta-1,3-
-diene, butadiene,
butadiene-1,3, divinyl,
erythrene, pyrrolylene,
vinylethylene.

Zgodnie z Rozporządzeniem Parlamentu i Rady (WE) buta-1,3-dien ma klasyfikację zharmonizowaną, wg tabeli 3.1 załącznika VI. Klasyfikację tę zamieszczono w tabeli 1. i przedstawiono na rysunku 1. (Rozporządzenie... 2008 r.).

Tabela 1.**Klasyfikacja zharmonizowana oraz oznakowanie buta-1,3-dienu** (Rozporządzenie... 2008)

Międzynarodowa terminologia chemiczna	Klasyfikacja		Oznakowanie	
	klasa zagrożenia i kody kategorii	kody zwrotów wskazujących rodzaj zagrożenia	piktogram, kody haseł ostrzegawczych	kody zwrotów wskazujących rodzaj zagrożenia
1,3-butadiene Buta-1,3-diene	Flam. Gas 1 Press. Gas Carc. 1A Muta. 1B	H220 H350 H340	GHS02 GHS04 GHS08 Dgr	H220 H350 H340

Objaśnienia:

- Flam. Gas 1 – gaz łatwopalny, kategoria zagrożenia 1.
 Press. Gas – gaz pod ciśnieniem.
 Carc. 1A – rakotwórczość, kategoria zagrożenia 1A.
 Muta. 1B – działanie mutagenne na komórki rozrodcze, kategoria zagrożenia 1B.
 H220 – skrajnie łatwopalny gaz.
 H350 – może powodować raka.
 H340 – może powodować wady genetyczne.
 Dgr – hasło ostrzegawcze – niebezpieczeństwo.



Rys. 1. Kody hasła ostrzegawczego „Niebezpieczeństwo”. Piktogram określony w tzw. rozporządzeniu CLP (Rozporządzenie... 2008) ma czarny symbol na białym tle z czerwonym obramowaniem

Właściwości fizykochemiczne

Właściwości fizykochemiczne buta-1,3-dienu (ACGIH 2001; ATSDR 2012; SCOEL 2007):

- wygląd i zapach w temperaturze pokojowej bezbarwny, łatwopalny gaz o zapachu podobnym do benzyny
- próg zapachu $2,2 \div 3,5 \text{ mg/m}^3$ ($1 \div 1,6 \text{ ppm}$); około 4 mg/m^3 (2 ppm)
- temperatura wrzenia $-4,4 \text{ }^\circ\text{C}$
- temperatura topnienia $-108,9 \text{ }^\circ\text{C}$
- temperatura zapłonu $-76 \text{ }^\circ\text{C}$
- gęstość właściwa (jako ciecz) $0,65 \text{ g/cm}^3$ w temperaturze $-6 \text{ }^\circ\text{C}$
- prężność par 248 kPa w $20 \text{ }^\circ\text{C}$
- względna gęstość par 1,9 (powietrze = 1)
- granice stężeń wybuchowych w powietrzu: 2% dolna; 11,5% górna
- rozpuszczalność słabo rozpuszczalny w wodzie ($0,05 \text{ g/100 g}$ wody), w alkoholu etylowym i metylowym;

dobrze rozpuszczalny w: eterze, benzenie, dimetyloformamidzie

- współczynniki przeliczeniowe w $25 \text{ }^\circ\text{C}$, $101,3 \text{ kPa}$
 $1 \text{ ppm} \approx 2,21 \text{ mg/m}^3$
 $1 \text{ mg/m}^3 \approx 0,452 \text{ ppm}$
- współczynniki przeliczeniowe w $20 \text{ }^\circ\text{C}$, $101,3 \text{ kPa}$: $1 \text{ ppm} \approx 2,25 \text{ mg/m}^3$.

Otrzymywanie, zastosowanie, narażenie zawodowe

Buta-1,3-dien otrzymuje się na drodze: krakingu benzyny i frakcji olejowych, katalitycznej dehydrogenacji *n*-butenu i *n*-butanu oraz oksydatywnej dehydrogenacji *n*-butanu (ACGIH 2006).

Buta-1,3-dien jest związkiem chemicznym produkowanym w Europie na znaczną skalę w ilości przekraczającej 1 mln ton rocznie (SCOEL 2007).

Związek jest stosowany do produkcji: żywic termoplastycznych i elastomerów, głównie kauczuku styrenowo-butadienowego, polibutadienowego, lateksu styrenowo-butadienowego, kauczuku nitrilowego, żywicy akrylonitrylo-styreno-butadienowej, żywicy metakrylanometylo-butadieno-sty-

renowej, nitrylu kwasu adypinowego (prekursora nylonu). Buta-1,3-dien jest także surowcem do produkcji wielu związków chemicznych, m.in.: izoprenu, heksa-1,4-dienu, cyklookta-1,5-dienu (ACGIH 2006; IARC 2012).

Liczba osób zawodowo narażonych na buta-1,3-dien w 10 największych gałęziach przemysłu w Unii Europejskiej szacowana jest na około 32 tys. osób. Narażenie zawodowe na ten związek występuje głównie w: zakładach rafinacji ropy naftowej, procesach produkcji monomeru buta-1,3-dienu, produkcji kauczków i tworzyw sztucznych opartych na butadienie oraz produkcji takich wyrobów, jak: opony, węże i odlewy gumowo-kauczukowe (IARC 2012).

W 13 państwach europejskich narażenie indywidualne na buta-1,3-dien obecny w benzynie w latach 1984-1985 było niewielkie. Średnie stężenia tego związku w środowisku pracy nie przekraczały $6,6 \text{ mg/m}^3$ (zakres $0 \div 32,3 \text{ mg/m}^3$). Średnie stężenia dla 8-godzinnej zmiany roboczej w rafineriach ropy naftowej i przemyśle petrochemicznym od 1984 r. wahały się w zakresie $0,24 \div 64,1 \text{ mg/m}^3$. W 1985 r. stężenia tego związku w strefie oddychania pracowników zatrudnionych przy produkcji buta-1,3-dienu – monomeru, na różnych stanowiskach pracy, wyrażone średnią arytmetyczną lub geometryczną, wynosiły odpowiednio $1,0 \div 277,4 \text{ mg/m}^3$ lub $0,2 \div 16,5 \text{ mg/m}^3$. W 1976 r. oraz 1979 r. w 5 amerykańskich fabrykach produkujących polimery i pochodne na bazie buta-1,3-dienu wahały się w zakresie odpowiednio $0,49 \div 129,6 \text{ mg/m}^3$ i $0,18 \div 44,3 \text{ mg/m}^3$ (Fajen i in. 1990; IARC 1992).

Nie ma historycznych danych pozwalających ocenić wielkość narażenia zawodowego na monomer buta-1,3-dienu przed rokiem 1970. Jednakże pomiędzy latami 70. XX wieku i początkiem 2000 r. jego stężenie na stanowiskach pracy uległo istotnemu zmniejszeniu od około 20 do około 2 mg/m^3 . W zakładach polimerów styrenowo-butadienowych oszacowana mediana stężenia buta-1,3-dienu wynosiła w przeszłości $8 \div 20 \text{ mg/m}^3$, a obecnie w takich zakładach w Ameryce Północnej i Europie Wschodniej wynosi poniżej 2 mg/m^3 . Na podstawie wyników aktualnych pomiarów nie wykazano obecności buta-1,3-dienu w powietrzu środowiska pracy na stanowiskach wykańczania wyrobów gumowych i wyrobów z tworzyw sztucznych (IARC 2012).

Zastosowanie takich biomarkerów narażenia, jak: addukty hemoglobiny, pomiar stężeń metabolitów w moczu pracowników oraz ocena genotoksyczności i fenotypów metabolicznych są często stosowanymi miernikami narażenia zawodowego na ten związek (IARC 2012).

Buta-1,3-dien występuje także w powietrzu pomieszczeń zamkniętych, ale w stężeniach dużo mniejszych ($\mu\text{g/m}^3$) niż w warunkach przemysłowych (mg/m^3). W mieszkaniach palaczy papierosów stężenia buta-1,3-dienu mogą osiągać wartości $10 \div 20 \mu\text{g/m}^3$ (Brunnemann i in. 1990; IARC 1992). Boczny strumień dymu papierosowego zawiera $205 \div 361 \mu\text{g}$ buta-1,3-dienu/papieros, podczas gdy główny strumień dymu $16 \div 75 \mu\text{g}$ /papieros tego związku. Buta-1,3-dien występuje także w powietrzu atmosferycznym. Średnie stężenie w próbach powietrza, pobranych w miastach i wsiach rejonu Ontario w latach 1990-1994, wynosiło $0,1 \mu\text{g/m}^3$, a maksymalne $1,7 \mu\text{g/m}^3$ (Health Canada 2000). Na podstawie wyników pomiarów stężeń butadienu w latach 1993-2004 w rejonach wiejskich, miejskich nieuprzemysłowionych, miejskich uprzemysłowionych i w rejonach autostrad o dużym natężeniu ruchu w Wielkiej Brytanii wykazano istotne zmniejszenie stężeń tego związku w powietrzu wszystkich ocenianych miejsc (Dollard i in. 2007).

Według rejestracji w ECHA wielkość produkcji wynosi $1 \div 10$ mln ton rocznie. W Polsce buta-1,3-dien produkują następujące zakłady: Henkel Polska Sp. z o.o. (Warszawa), Polski Koncern Naftowy ORLEN SA (Płock), Synthos Dwory 7 Sp. z o.o., sp. j. (Oświęcim), Tyre Company Dębica SA (Dębica), (ECHA 2017).

Zgodnie z danymi Centralnego Rejestru Danych o Narażeniu na Substancje, Mieszaniny, Czynniki lub Procesy Technologiczne o Działaniu Rakotwórczym lub Mutagennym prowadzonym w Instytucie Medycyny Pracy w Łodzi buta-1,3-dien był stosowany w latach 2010-2015 w $13 \div 20$ zakładach pracy w Polsce. Zgłoszona do rejestru liczba narażonych wynosiła od 436 osób w 2010 r. do 958 osób w 2015 r. Odsetek kobiet narażonych na buta-1,3-dien był największy w 2013 r. i wynosił 54%, w pozostałych latach kobiety narażone na związek stanowiły $33 \div 47\%$ ogółu narażonych pracowników (IMP 2017). Szczegółowe dane o narażeniu na buta-1,3-dien zestawiono w tabeli 2.

Dodatkowo około 200 osób jest narażonych na buta-1,3-dien z produktów z ropy naftowej.

Według danych Głównej Inspekcji Sanitarnej w 2013 r. w Polsce nie stwierdzono przekroczeń wartości NDS ($4,4 \text{ mg/m}^3$) buta-1,3-dienu w powietrzu środowiska pracy (GIS 2015).

Według danych z Centralnego Rejestru Chorób Zawodowych w latach 2012-2016 stwierdzono 1 przypadek choroby zawodowej – nowotworu układu krwiotwórczego – wywołanej przez buta-1,3-dien (i benzen). Polska Klasyfikacja Działalności (PKD) zakładu pracy, w którym powstała choroba, to produkcja chemikaliów i wyrobów chemicznych.

Tabela 2.**Narażenie na buta-1,3-dien w zakładach pracy w Polsce (IMP 2017)**

Rok	Liczba zakładów	Liczba narażonych osób	
		kobiety i mężczyźni	tylko kobiety
2010	13	436	146
2011	14	559	235
2012	13	504	235
2013	15	561	304
2014	20	876	313
2015	20	958	345

DZIAŁANIE TOKSYCZNE NA LUDZI

Toksyczność ostra

Buta-1,3-dien w małych stężeniach ma na ludzi łagodne działanie narkotyczne i może powodować uczucie senności. W bardzo dużych stężeniach, występujących np. podczas awarii urządzeń, buta-1,3-dien u ludzi powoduje narkozę prowadzącą do paraliżu funkcji układu oddechowego i śmierci. Pierwsze objawy narażenia ludzi na buta-1,3-dien w mniejszych stężeniach to: barwne wizje, nudności, suchość w ustach, gardle i nosie, a następnie: zmęczenie, ból i zawroty głowy, obniżenie tętna i ciśnienia krwi oraz utrata przytomności (Toxicological Profile... 1992).

Toksyczność przewlekła

Pracownicy narażeni na buta-1,3-dien przy produkcji syntetycznej gumy skarżyli się na podrażnienie:

oczu, gardła, górnych i dolnych dróg oddechowych. Niektórzy z nich mieli ponadto: kaszel, zwiększoną męczliwość i senność. Wszystkie te objawy ustępowały jednak po zaprzestaniu narażenia na buta-1,3-dien. Nie mierzono stężeń buta-1,3-dien w powietrzu środowiska pracy (Wilson 1944).

Badania epidemiologiczne

Wyniki dostępnych badań epidemiologicznych populacji narażonych zawodowo na buta-1,3-dien przedstawiono w rozdziale „Działanie rakotwórcze na ludzi”.

DZIAŁANIE TOKSYCZNE NA ZWIERZĘTA

Toksyczność ostra

Buta-1,3-dien należy do substancji o niewielkiej toksyczności ostrej (poza klasyfikacją) dla zwierząt laboratoryjnych. Mediana stężenia śmiertelnego (LC_{50}) buta-1,3-dien dla szczurów wynosi około 270 000 mg/m^3 , a dla myszy 285 000 mg/m^3 (ACGIH 2001). Po podaniu dożołądkowym wartości LD_{50} wynoszą 5,48 g/kg dla szczurów oraz 3,21 g/kg dla myszy (Ripp 1968).

U myszy narażanych na buta-1,3-dien o stężeniu 440 000 mg/m^3 przez 6 ÷ 12 min obserwowano początkowo pobudzenie ruchowe, a następnie stan narkozy. Natomiast narażenie myszy na związek o stężeniu 330 000 mg/m^3 prowadziło do lekkiej narkozy, a o stężeniu 220 000 mg/m^3 – nie wywoływało żadnych skutków toksycznych u narażanych myszy. Narażenie inhalacyjne królików na buta-1,3-dien o stężeniu 550 000 mg/m^3 spowodowało po 2 min

stan płytkiej narkozy, po 8 ÷ 10 min głęboką narkozę, a po 25 ÷ 35 min padnięcie zwierząt (ACGIH 2001).

Toksyczność podprzewlekła i przewlekła

Nie stwierdzono: zwiększonej liczby padnięć zwierząt, zaburzeń parametrów hematologicznych i biochemicznych, zmian patomorfologicznych ani zaburzeń czynności neuromięśniowej u samic i samców szczurów narażanych na buta-1,3-dien o stężeniach: 2 200; 4 400; 8 800 lub 17 600 mg/m³ 6 h/dzień, 5 dni/tydz. przez 13 tygodni (Bevan i in. 1996; Crouch i in. 1979).

Nie stwierdzono zmian hematologicznych ani zmian biochemicznych we krwi szczurów narażanych na buta-1,3-dien o stężeniach 2 200 lub 17 600 mg/m³ przez 6 h/dzień, 5 dni/tydz. przez 105 ÷ 111 tygodni. U samców narażanych na związek o większym stężeniu stwierdzono natomiast nerczyce (Owen i in. 1987).

U samców myszy B6C3F1 i NIH Swiss, które narażano inhalacyjnie na buta-1,3-dien o stężeniu 2 200 lub 2 750 mg/m³ przez 31 tygodni, stwierdzono: mniejszą liczbę erytrocytów, mniejsze stężenie hemoglobiny i mniejszą wartość hematokrytu oraz

większą średnią objętość erytrocytów. Wymienione zmiany hematologiczne były związane z anemią megaloblastyczną i zmianami w szpiku kostnym (Bevan i in. 1996; Irons i in. 1986a; 1986b; Liederman i in. 1986;).

Narażenie samców myszy B6C3F1 na buta-1,3-dien o stężeniu 2 750 mg/m³ przez 6 h dziennie, 5 dni w tygodniu przez 6 lub 12 tygodni nie wywierało działania immunotoksycznego (Thurmond i in. 1986).

Trzy grupy zwierząt narażano na buta-1,3-dien o stężeniach: 1 320; 5 100 lub 14 750 mg/m³ przez 7,5 h dziennie, 6 dni w tygodniu przez 8 miesięcy. Każda z czterech grup (grupa kontrolna i trzy grupy narażane) składała się z: 24 szczurów, 12 świnek morskich, 4 królików i psa. U zwierząt narażanych na buta-1,3-dien o największym stężeniu obserwowano mniejszy przyrost masy ciała i niewielkie, przemijające zmiany degeneracyjne w wątrobie. Nie stwierdzono zmian parametrów hematologicznych ani zmian patologicznych następujących narządów wewnętrznych zwierząt: nadnerczy, serca, nerek, trzustki, śledziony, jąder, jajników i mięśni szkieletowych (Carpenter i in. 1944).

ODLEGŁE SKUTKI DZIAŁANIA TOKSYCZNEGO

Działanie mutagenne i genotoksyczne

Właściwości mutagenne i genotoksyczne buta-1,3-dienu badano zarówno w warunkach in vitro, jak i in vivo. Wykazano, że związek ten powoduje zwiększenie częstości mutacji powrotnych w komórkach bakterii *Salmonella* Typhimurium TA1530 i TA1535 w obecności frakcji metabolicznej S9 (Araki i in. 1994; Arce i in. 1990; de Meester i in. 1980; NTP 1993). Nie wykazano natomiast aktywności mutagennej tego związku w testach z użyciem szczepów *Salmonella* Typhimurium TA97, TA98 i TA100 z frakcją i bez frakcji S9 (Arce i in. 1990; NTP 1993).

Roztwory alkoholowe buta-1,3-dienu indukowały zwiększenie częstości wymian chromatyd siostrzanych w hodowlach limfocytów ludzkich i hodowlach komórek jajnika chomika chińskiego (Sasiadek i in. 1991a; 1991b), podczas gdy w komórkach wyizolowanych z płuc ssaków (szczura, myszy i człowieka) poddanych narażeniu w warunkach in vitro na gazowy buta-1,3-dien nie wykazano takich zmian (Arce i in. 1990; Walles i in. 1995).

Wyniki badania mutagenności buta-1,3-dienu w teście z użyciem hodowli komórek chłoniaka myszy nie są jednoznaczne. Stwierdzono bowiem zwiększenie częstości mutacji w *locus tk* w badaniu, w którym zastosowano testowany związek o stężeniu 442 400 lub 1 796 600 mg/m³ oraz frakcję S9 (Sernau i in. 1986). Nie stwierdzono natomiast skutku mutagennego w badaniu, w którym stężenie buta-1,3-dienu wynosiło 663 600 mg/m³ (NTP 1993).

Buta-1,3-dien powodował aberracje chromosomowe i zwiększenie częstości wymian chromatyd siostrzanych (SCE) w komórkach szpiku kostnego myszy szczepów Swiss i/lub B6C3F1 (Irons i in. 1987; NTP 1993; Tice i in. 1987). Działanie genotoksyczne tego związku ujawniono także w teście mikrojądrowym w komórkach: krwi, szpiku kostnego i śledziony myszy różnych szczepów, natomiast działania tego nie stwierdzono w komórkach somatycznych szczurów (Arce i in. 1990; Choy i in. 1986; NTP 1993; Przygoda i in. 1993; Shelby 1990; Stephanou i in. 1998; Tice i in. 1987). O działaniu

genotoksycznym tego związku świadczyły także wyniki testu nieplanowej syntezy DNA w komórkach wątroby myszy B6C3F1, podczas gdy nie stwierdzono tego skutku w komórkach wątroby szczurów Sprague-Dawley (Vincent i in. 1986). Dodatkowo były także wyniki testu uszkodzeń DNA – pęknięć pojedynczych nici DNA w komórkach: wątroby, płuc i jąder myszy i szczurów (Anderson i in. 1997; Vangala i in. 1993; Waller i in. 1995). Buta-1,3-dien indukował mutacje nie tylko w komórkach somatycznych, lecz także w komórkach płciowych ssaków.

Ujawniono, że trwające 5 dni narażenie na ten związek o stężeniach około 1 100 mg/m³ lub 4 tygodnie o stężeniu 144 mg/m³ powoduje zwiększenie częstości dominujących mutacji letalnych w komórkach płciowych samców myszy szczepów CD-1 i 102/E1xC3H/E1, natomiast nie wywierał takiego działania w komórkach płciowych samców szczurów Sprague-Dawley oraz samców myszy narażanych na związek o stężeniu 13 800 mg/m³, ale tylko przez 6 h (Adler i in. 1994; 1998; Brinkworth i in. 1998; Morrissey i in. 1990). Rozbieżne wyniki testów dominujących mutacji letalnych są związane prawdopodobnie z tym, w jakim czasie po narażeniu na buta-1,3-dien zwierzęta kojarzono, a co się z tym wiąże, w jakiej fazie dojrzałości były komórki płciowe w okresie narażenia.

Krótkotrwałe narażenie myszy na buta-1,3-dien o stężeniu 1 100 lub 2 880 mg/m³ indukowało dziedziczne translokacje chromosomowe (Adler i in. 1995; 1998). Stwierdzono także takie skutki działania genotoksycznego buta-1,3-dien, jak np.: aberracje chromosomowe w komórkach zygot myszy, uszkodzenia DNA, zwiększenie częstości powstawania mikrojąder w spermatydach i uszkodzenia główek plemników myszy (Brinkworth i in. 1998; Morrissey i in. 1990; Pacchierotti i in. 1998; Tommasi i in. 1998; Xiao, Tates 1995).

Należy stwierdzić, że buta-1,3-dien jest substancją mutagenną i genotoksyczną oraz może powodować zmiany materiału genetycznego zarówno w komórkach somatycznych, jak i w komórkach płciowych. Wyniki działania genotoksycznego buta-1,3-dienu stwierdzano częściej w (wielu) szczepach myszy niż szczurów.

Genotoksyczność buta-1,3-dienu oceniano w badaniach w warunkach in vitro, wykorzystując materiał biologiczny, np. limfocyty krwi obwodowej pobranej od osób narażonych zawodowo na ten związek przy produkcji: buta-1,3-dien, gumy styrenowo-butadienowej lub polibutadienowej. Wykazano, że aktywność genotoksyczna (zwiększenie częstości

wymian chromatyd siostrzanych lub mikrojąder) jednego z metabolitów buta-1,3-dien – diepoksybutanu (DEB), zależy w znacznym stopniu od obecności lub braku genu GSTT1 kodującego białko GSTO (Kelsey i in. 1995; Landi i in. 1996; Norppa i in. 1995; Pelin i in. 1996; Vlachodimitropoulos i in. 1997). Podobną zależność stwierdzono w odniesieniu do innego metabolitu – epoksybutenu (EB) – którego aktywność genotoksyczna (zwiększenie częstości SCE) zależy od genotypu GSTM1 (Uuskula i in. 1995).

W niektórych badaniach przeprowadzonych wśród czeskich i portugalskich pracowników zatrudnionych przy produkcji buta-1,3-dienu nie stwierdzano zwiększenia częstości: mikrojąder, SCE i aberracji chromosomowych (Sorsa i in. 1996b), w innych zaś obserwowano zwiększenie częstości SCE i aberracji chromosomowych (Tates i in. 1996). Uwzględnienie genotypu badanych wyjaśniało te pozorne rozbieżności. Zwiększenie częstości aberracji chromosomowych stwierdzono bowiem tylko u osób z deficytem genu GSTT1 (Sorsa i in. 1996a).

Buta-1,3-dien tworzył addukty z DNA wątroby i płuc myszy oraz szczurów (Koivisto i in. 1997; 1998; Kreiling i in. 1986; Sorsa i in. 1996b; Tretyakova i in. 1998).

Działanie mutagenne metabolitów buta-1,3-dienu

W wyniku metabolizmu buta-1,3-dienu powstają trzy produkty epoksydowe: 1,2-epoksybut-3-en (EB), 1,2:3,4-diepoksybutan (DEB) i 1,2-epoksybutano-3,4-diol (EB-diol), które mają zdolność wiązania z DNA i białkami (Svenberg i in. 2011).

1,2-Epoksybut-3-en (EB) reaguje z DNA, w wyniku czego powstają dwa główne produkty alkilacji – 7-(2-hydroksybut-3-en-1-yl)guanina i 7-(1-hydroksybut-3-en-2-yl)guanina (Citti i in. 1984). 1,2-Epoksybut-3-en indukuje mutacje punktowe u: *Salmonella Typhimurium* TA1530, TA1535 i TA100 oraz *Escherichia coli* i *Klebsiella pneumoniae* (Duvenger i in. 1981; EPA 1985). EB nie indukuje nieplanowej syntezy DNA w hepatocytach szczura lub myszy, ale powoduje zwiększenie częstości SCE w hodowli komórek CHO i ludzkich limfocytów (Arce i in. 1990; Sasiadek i in. 1991a; 1991b), a także indukuje SCE i aberracje chromosomowe w komórkach szpiku kostnego myszy w warunkach in vivo (Sharief i in. 1986).

1,2:3,4-Diepoksybutan (DBE) uważany jest za najbardziej mutagenny i genotoksyczny ze wszyst-

kich powstających epoksydów (Goggin i in. 2009; Tretyakova i in. 1997; Zhao i in. 2000). W badaniach prowadzonych na ludzkich hepatocytach testem komutowym wykazano, że DEB indukuje pęknięcia pojedynczych nici DNA, tworzy miejsca utraty zasad w DNA oraz wiązania krzyżowe, głównie DNA-DNA (Wen i in. 2011; Zhang i in. 2012).

1,2:3,4-Diepoksybutan (DBE) powoduje powstawanie międzyniciowych, poprzecznych wiązań DNA w wyniku reakcji z azotem N7 guaniny (Lawley, Brookes 1967). Metabolit ten wywierał działanie mutagenne u: *Salmonella Typhimurium*, *Klebsiella pneumoniae* i drożdży *Saccharomyces cerevisiae* oraz *Neurospora crassa* (EPA 1985; Wade i in. 1979). DEB indukował SCE w hodowli komórek CHO oraz mutacje w komórkach L5178Y chłoniaka myszy na locus *tk* (McGregor i in. 1988; Sasiadek i in. 1991b). Indukował również SCE w hodowlach limfocytów ludzkich pochodzących od zdrowych dawców i osób chorych na lite guzy nowotworowe (Porfiro i in. 1983; Sasiadek i in. 1991a). Metabolit ten indukował też SCE w komórkach szpiku kostnego i makrofagach pęcherzykowych od zdrowych myszy i po częściowej hepatektomii (Conner i in. 1983).

Addukty z DNA i hemoglobina

Dwa główne metabolity buta-1,3-dienu – EB i DEB – jako epoksydy są zdolne do bezpośredniej alkilacji nukleoprotein i DNA oraz tworzenia adduktów. Szybkość tego procesu wykazuje różnice gatunkowe. Jest on dwukrotnie szybszy u myszy B6C3F1 niż u szczurów Sprague-Dawley (Kreiling i in. 1986). Różnica ta ma także istotny wpływ na podatność komórek rozrodczych i somatycznych na mutagenne działanie buta-1,3-dienu (Anderson i in. 1993; Melnic i in. 1990; Owen i in. 1987).

Główne addukty DNA do guaniny w pozycji N7 powstają w: wątrobie, płucach i nerkach szczura i myszy narażanych na butadien. Należą do nich: N7-(2-hidroksybut-3-enylo)guanina (G1); N7-[1-(hidroksymetylo)prop-2-enylo]guanina (G2); N7-[1-(hidroksymetylo)-2,3-dihidroksypropylo]guanina (G3); N7-(2,3,4-(trihidroksybut-1-ylo)guanina (G4). Addukt G4 występuje częściej niż G1 i G2, które pochodzą od epoksybutenu (Koc i in. 1999). Addukt G4 osiąga plateau u szczurów narażanych na butadien o stężeniu 137 mg/m³, natomiast G1 i G2 rosną prawie liniowo u narażanych do poziomu 1 381 mg/m³. Powley i in. (2005) zauważyli podobieństwo krzywych zależności dawka-odpowiedź adduktu hemoglobiny THbVal, adduktu DNA G4,

indukującego mutacje *Hprt* w komórkach T śledziony myszy i szczurów narażanych na butandiol i zasugerowali, że epoksybutandiol może odgrywać pewną rolę w mutagenności i kancerogenności butadienu.

Mimo że addukty z hemoglobina nie są przyczyną zjawiska mutagenezy, stanowią jednak miarę narażenia na reaktywne produkty przejściowe związków chemicznych. W wyniku reakcji epoksydów butadienu z hemoglobina powstają trzy addukty:

- N-(2-hidroksybut-3-enylo)walina (MHbVal)
- N,N-(2,3-dihidroksybuta-1,4-diylo)walina (PyrVal)
- N-(2,3,4-trihidroksybutylo)walina (THbVal).

Uważa się, że poziom tych adduktów odzwierciedla stężenia we krwi odpowiednio: epoksybutenu, diepoksybutanu i epoksybutanediolu. Wszystkie z tych adduktów oznaczano u szczurów i myszy narażonych na buta-1,3-dien o stężeniach tak niskich, jak 6,63 mg/m³. Przy porównywalnym narażeniu na buta-1,3-dien poziomy MHbVal i PyrVal były większe u myszy niż u szczurów, natomiast poziomy głównego adduktu, THbVal, były podobne u obu gatunków (Boysen i in. 2004; 2007).

Obecność adduktów MHbVal i THbVal stwierdzano także u pracowników zawodowo narażonych około 8 h/dzień na buta-1,3-dien o stężeniach 0,66 ÷ 1,76 mg/m³. Natomiast nie stwierdzano obecności adduktu PyrVal u pracowników narażonych na buta-1,3-dien o stężeniu 0,82 mg/m³ (Albertini i in. 2003; 2007).

Addukty z hemoglobina mogą także stanowić podstawę wyznaczenia dopuszczalnych wartości stężenia w materiale biologicznym (DSB). W Komisji MAK (2010) zebrano istniejące dane dotyczące zależności między poziomami adduktów MHbwaliny w hemoglobinie a stężeniem buta-1,3-dienu w powietrzu środowiska pracy (Albertini i in. 2001; Begeman i in. 2001; Boogard 2002; van Sittert i in. 2000). Zakładając, że dla poziomu tła ilość adduktów wynosi 0,2 pmol MHbwaliny/g Hb, wówczas dla narażenia na stężenie 2,2 mg/m³ (8 h/dzień, 5 dni/tydz. przez 18 tygodni) otrzymano poziomy tego adduktu 1,4 ÷ 2,7 pmol/g Hb. Stąd przyjęto, że średni poziom adduktu MHbwaliny wynoszący 2,1 pmol MHbwaliny/g Hb odpowiada narażeniu na buta-1,3-dien o stężeniu 2,2 mg/m³ (MAK 2010).

Działanie rakotwórcze

Działanie rakotwórcze na ludzi

W tabeli 3. przedstawiono wyniki badań kohort złożonych z pracowników narażonych na monomer

buta-1,3-dieniu i pracowników zatrudnionych przy produkcji gumy styrenowo-butadienowej. W jednej z kohort obserwowano brak wyraźnej zależności pomiędzy częstością zgonów z powodu białaczki a czasem narażenia i skumulowanym narażeniem u pracujących przed II wojną światową, kiedy stężenia buta-1,3-dieniu w powietrzu środowiska pracy były najprawdopodobniej znacznie większe (Divine, Hartman 2001). Następnie kohorty te łączono. Jedna kohorta z zakładu produkującego gumę styrenowo-butadienową nie została włączona ze względu na niekompletne dane (Cheng i in. 2007; Delzell i in. 1996; Delzell i in. 2006; Graff i in. 2005; Macaluso i in. 2004; Sathiakumar i in. 2005). Łączna liczba ocenianych kohort wynosiła około 17 tys. mężczyzn z ośmiu zakładów produkujących gumę styrenowo-butadienową w USA i Kanadzie. Czynnikiem ograniczającym były trudności w rozpoznaniu i klasyfikacji nowotworów układu limfatycznego i hematopetycznego oraz to, że istotny wpływ na wiele zmian miał czas. Jednakże częstość zgonów z powodu białaczek była jedynie nieznacznie zwiększona w ostatnich aktualizacjach (Cheng i in. 2007; Delzell i in. 2006; Sathiakumar i in. 2005).

Większa śmiertelność z powodu białaczek została stwierdzona u pracowników narażonych na większe stężenia i u pracowników „godzinowych”, zwłaszcza tych, którzy zostali zatrudnieni we wcześniejszych latach i pracowali dłużej niż 10 lat. Obserwacje te dotyczyły zarówno przewlekłej białaczki limfatycznej, jak i przewlekłej białaczki szpikowej i zależały istotnie od wielkości skumulowanego narażenia na buta-1,3-dien i śmiertelności z powodu obu typów białaczek. Na podstawie przeprowadzonej w ostatnim czasie analizy wykazano zależność narażenia na buta-1,3-dien i odpowiedzi w postaci białaczek, a nie wykazano takiej zależności w przypadku narażenia na: benzen, styren i dimetylotiokarbaminiany (Cheng i in. 2007; Delzell i in. 2006). Stwierdzono ponadto istnienie ścisłej zależności pomiędzy częstością występowania chłoniaka nieziarniczego a narażeniem na buta-1,3-dien w zakładach produkujących monomer buta-1,3-dieniu (Divine, Hartman 2001; Ward i in. 1995; 1996). Zależność ta nie była ściśle związana z czasem narażenia, a w sposób wyraźniejszy obserwowano ją u pracujących w okresie II wojny światowej, kiedy prawdopodobnie narażenie było większe.

Whitworth i in. (2008), stosując model regresji Poissona i stratyfikując kohorty pod względem: wieku, płci, rasy i statusu socjoekonomicznego, ujawnili, że w populacjach narażonych na większe stężenia buta-1,3-dieniu współczynnik umieralności z powodu wszystkich białaczek wynosi: 1,4 (95% CI: 1,1 ÷

1,8); z powodu ostrej białaczki szpikowej 1,7 (95% CI: 0,8 ÷ 3,4), a z powodu ostrej białaczki limfatycznej 1,3 (95% CI: 1,0 ÷ 1,8). Istotny statystycznie trend w zakresie dawka-odpowieź obserwowano dla wszystkich białaczek. Nie stwierdzono zależności pomiędzy stężeniem buta-1,3-dieniu a częstością białaczek. Stwierdzono natomiast taką zależność w przypadkach środowiskowego narażenia na benzen, jednakże nie robiono symulacji biorących pod uwagę obydwa czynniki (benzen i buta-1,3-dien).

Śmiertelność kobiet z powodu białaczek lub chłoniaków w kohorcie styrenowo-butadienowej nie była większa (Sathiakumar, Delzell 2007; 2009). W kohortach kobiet nie potwierdzano przypadków nowotworów badaniami patomorfologicznymi, tak jak to było w kohortach mężczyzn. Ponadto stężenia, na które narażone były kobiety, były mniejsze. Większość stanowiły kobiety o krótkim okresie zatrudnienia (mediana czasu zatrudnienia 1,7 roku, 70% stanowiły zatrudnione poniżej 4 lat) oraz tylko 30% kobiet było narażonych na buta-1,3-dien i styren.

W kolejnej analizie kohorty styrenowo-butadienowej u kobiet i mężczyzn oceniano częstość przypadków raka płuca. W kohorcie mężczyzn nie stwierdzono zwiększenia ryzyka raka płuca i zależności dawka-odpowieź. Natomiast w kohorcie kobiet ujawniono zwiększenie ryzyka raka płuca przy braku zależności dawka-odpowieź (Sathiakumar, Delzell 2009).

Podsumowując, istnieje dowód epidemiologiczny zwiększenia ryzyka nowotworów układu hematolimfatycznego u pracowników zatrudnionych przy produkcji gumy styrenowo-butadienowej oraz przy produkcji monomeru buta-1,3-dieniu. Badania narażonych w zakładach styrenowo-butadienowych ujawniają zwiększenie częstości białaczek oraz zależność dawka-odpowieź ze skumulowanym narażeniem na buta-1,3-dien, podczas gdy w zakładach produkujących monomer obserwowano zwiększenie częstości nowotworów układu hematolimfatycznego przypisywanych głównie zwiększeniu częstości białaczek i chłoniaków złośliwych. Potwierdzeniem zależności pomiędzy narażeniem na buta-1,3-dien a częstością nowotworów hematolimfatycznych jest stwierdzona zależność zwiększenia ryzyka białaczek u dzieci od wielkości narażenia na ten związek w środowisku. Epidemiologiczny dowód pomiędzy częstością występowania specyficznych typów nowotworów hematolimfatycznych jest słaby, głównie z powodu ich małej liczby, co nie pozwala na precyzyjne oszacowanie ryzyka. Jednak gdy ocenę zawężą się do złośliwych chłoniaków i białaczek, dowody w przypadku białaczek są najsilniejsze (Sitarek, Szymczak 2012).

Tabela 3.
Ryzyko nowotworów układu limfohematopoetycznego u pracowników narażonych na buta-1,3-dien (IARC 2012)

Opis kohorty	Charakterystyka narażenia	Umiejscowienie nowotworu/rodzaj nowotworu	Kategoria narażenia	Liczba przypadków zachorowań/zgonów	Ryzyko (95% CI)	Komentarze	Stratyfikacja kohorty	Piśmiennictwo
produkcja buta-1,3-dieniu								
364 mężczyzn, populacja USA	zatrudnieni w dziale z butadienem (nienarażeni na benzen lub tlenek etylenu)	układ limfatyczny i krwiotwórczy		7	SMR 1,8 (0,7 ÷ 3,6)	4 przypadki mięsaka limfatycznego i z komórek siateczki u 3 pracowników zakładu gumowego zatrudnionych > 2 lat	wiek, długość trwania narażenia, współczynniki krajowe	Ward i in. 1995; 1996
2 800 mężczyzn pracujących > 6 miesięcy w latach 1943-1996, populacja USA	próby do analiz pobierane przez pracowników działu higieny	mięsak limfatyczny i mięsak z komórek siateczki		4	5,8 (1,6 ÷ 14,8)			
		białaczka		2	1,2 (0,2 ÷ 4,4)			
		układ limfohematopoetyczny	cała kohorta, zatrudnieni przez:	50	SMR 1,4 (1,0 ÷ 1,9)		wiek, długość trwania narażenia, wiek w momencie zatrudnienia	Divine, Hartman 2001
			< 5 lat	26	1,6 (1,0 ÷ 2,3)			
			5 ÷ 19 lat	8	1,2 (0,5 ÷ 2,4)			
			> 20 lat	16	1,3 (0,8 ÷ 2,2)			
			duże narażenie, zatrudnieni przez:					
			< 5 lat	20	1,8 (1,1 ÷ 2,1)			
			> 5 lat	14	1,5 (0,8 ÷ 2,5)			
			pierwsze zatrudnienie w latach:					
			1942-49	46	1,5 (1,1 ÷ 2,1)			
			> 1950	4	0,7 (0,2 ÷ 1,8)			

cd. tab. 3.

Opis kohorty	Charakterystyka narażenia	Umiejscowienie nowotworu/rodzaj nowotworu	Kategoria narażenia	Liczba przypadków zachorowań/zgonów	Ryzyko (95% CI)	Komentarze	Stratyfikacja kohorty	Piśmiennictwo
614 mężczyzn, populacja USA	zatrudnieni przez 5 lat przy produkcji butadienu	chłoniak niezłaznaczający (non-Hodgkin lymphoma)	cała kohorta, zatrudnieni przez:	19	1,5 (0,9 ÷ 2,3)	równoczesne badanie zachorowalności ujawniło różnice pomiędzy narażeniami na butadien i nienarażeniami pod względem na parametrów hematologicznych	wiek, rasa, rok kalendarzowy, współczynniki krajowe	Tsai i in. 2001
			< 5 lat	12	2,0 (1,0 ÷ 3,4)			
			5 ÷ 19 lat	3	1,3 (0,2 ÷ 3,7)			
			> 20 lat	4	0,9 (0,2 ÷ 2,3)			
			duże narażenie przez:					
			< 5 lat	8	1,1 (0,3 ÷ 2,9)			
			> 5 lat	4	1,6 (0,9 ÷ 2,6)			
			pierwsze zatrudnienie w latach:					
			1942-49	17	1,6 (0,9 ÷ 2,6)			
			> 1950	2	0,9 (0,1 ÷ 2)			
		białaczka	cała kohorta zatrudnieni przez:	18	1,3 (0,8 ÷ 2,0)			
			< 5 lat	9	1,4 (0,6 ÷ 2,6)			
			5 ÷ 19 lat	2	0,7 (0,1 ÷ 2,6)			
			> 20 lat	7	1,5 (0,6 ÷ 3,1)			
			duże narażenie przez:					
			< 5 lat	8	1,9 (0,8 ÷ 3,7)			
			> 5 lat	5	1,4 (0,4 ÷ 3,2)			
			pierwsze zatrudnienie w latach:					
			1942-49	18	1,5 (0,9 ÷ 2,4)			
			> 1950	0	0 (0 ÷ 178)			
		układ limfatyczny i krwiotwórczy		3	SMR 1,1 (0,3 ÷ 1,5)			

cd. tab. 3.

Opis kohorty	Charakterystyka narażenia	Umiejscowienie nowotworu/rodzaj nowotworu	Kategoria narażenia	Liczba przypadków zachorowań/zgonów	Ryzyko (95% CI)	Komentarze	Stratyfikacja kohorty	Piśmiennictwo
produkcja gumy styrenowo-butadienowej								
Kohorta 6 678 mężczyzn pracujących przy produkcji gumy, populacja USA	zatrudnieni > 2 lat przy produkcji SBR (dane z historii zatrudnienia)	układ limfatyczny i krwiotwórczy	wszystkie działy > 5 lat w dziale syntezy	51	SMR NA 6,2 (4,1 ÷ 12,5)*		wiek	McMichael i in. 1974; 1976
		białaczka limfatyczna	wszystkie działy > 5 lat w dziale syntezy	14	NA 3,9 (2,6 ÷ 8,0)*			
2 756 białych mężczyzn zatrudnionych przez 6 ostatnich miesięcy (Zakład A – 1 662 mężczyzn; zakład B – 1 094 mężczyzn), retrospektywne w latach 1943-76, populacja USA	czas pracy i długość zatrudnienia	układ limfatyczny i krwiotwórczy	zakład A, cały zakład A, zatrudnieni w latach 1943-45	9	SMR 1,6		wiek, długość trwania narażenia, rasa	Meinhardt i in. 1982
		mięsak limfatyczny i mięsak z komórek siateczki, białaczka	zakład B, cały zakład A, cały zakład A, zatrudnieni w latach 1943-45	9	2,1			
			zakład B, cały	2	0,8			
			zakład A, cały	3	1,8			
			zakład A, zatrudnieni w latach 1943-45	3	2,2			
			zakład B, cały	1	1,3			
			zakład A, cały	5	2,0			
			zakład A, zatrudnieni w latach 1943-45	5	2,8			
			zakład B, cały	1	1,0			

cd. tab. 3.

Opis kohorty	Charakterystyka narażenia	Umiejscowienie nowotworu/rodzaj nowotworu	Kategoria narażenia	Liczba przypadków zachorowań/zgonów	Ryzyko (95% CI)	Komentarze	Stratyfikacja kohorty	Piśmiennictwo
12 110 mężczyzn pracujących w 8 zakładach produkujących styren i butadien przez ostatni rok, po okresie 1943-1982, populacja USA i Kanady	zatrudnieni co najmniej przez rok	układ limfopoetyczny, białaczka,	wszyscy zatrudnieni	55	SMR 1,0 (0,7 ÷ 1,3)			<i>Matanoski</i> i in. 1990; <i>Matanoski, Schwartz</i> , 1987
		układ limfopoetyczny, białaczka, układ limfopoetyczny, białaczka	wszyscy zatrudnieni pracownicy produkcyjni: biali: 2 753 czarni: 371	22 13 4 6 3	1,0 (0,6 ÷ 1,5) 1,1 (0,6 ÷ 1,9) 0,8 (0,2 ÷ 2,2) 5,1 (1,9 ÷ 11,1) 6,6 (1,4 ÷ 19,1)			
15 649 pracowników zatrudnionych co najmniej 1 rok w 8 zakładach produkcyjnych w latach 1943-1991, populacja z USA i Kanady	8 281 unikalnych kombinacji: miejsce pracy/ stanowisko pracy, zgrupowanych w 308 miejsc pracy o podobnym narażeniu	mięsak limfatyczny, inne nowotwory limfopoetyczne białaczka	5 głównych grup procesów i 7 podgrup, polimeryzacja, konserwacja, praca, laboratoria, pracownicy „godzinowi”, pracujący > 10 lat i zatrudnieni > 20 lat	11 42 48 15 12 16 10 45 28	RR 0,8 (0,4 ÷ 1,4) 1,0 (0,7 ÷ 1,3) 1,3 (1,0 ÷ 1,7) 2,5 (1,4 ÷ 4,1) 1,1 (0,6 ÷ 1,9) 2,2 (1,3 ÷ 3,6) 4,3 (2,1 ÷ 7,9) 1,4 (1,0 ÷ 1,9) 2,2 (1,5 ÷ 3,2)	włączono wyniki badań kohort ocenianych przez: <i>Lemen</i> i in. (1990); <i>Matanoski</i> i in. (1990; 1993); <i>Matanoski, Schwartz</i> (1987); <i>Meinhardt</i> i in. (1982); <i>Santos-Burgoa</i> i in. (1992)	wiek, rasa, rok kalendarzowy	<i>Delzell</i> i in. 1996

cd. tab. 3.

Opis kohorty	Charakterystyka narażenia	Umiejscowienie nowotworu/rodzaj nowotworu	Kategoria narażenia	Liczba przypadków zachorowań/zgonów	Ryzyko (95% CI)	Komentarze	Stratyfikacja kohorty	Piśmiennictwo
12 412 narażonych na butadien osób, grupy 16 610 osób z kohorty połączonych, populacja z USA i Kanady	retrospektywne ilościowe szacowanie narażenia na: butadien, styren i benzen według miejsca pracy	białaczka	butadien (ppm lata) 0 <1 1 ÷ 19 20 ÷ 79 > 80 0 <1 1 ÷ 19 20 ÷ 79 > 80 istotność trendu (<i>p</i>)	8 4 12 16 18	SMR 0,8 0,4 1,3 1,7 2,6 OR (test <i>Mantel-Haenszela</i>) 1,0 2,0 2,1 2,4 4,5 0,01	kohorty pochodzące z 6 na 8 zakładów oceniane przez <i>Delzell</i> i in. (1996); włączono 7 przypadków, w których białaczka została uznana jako jedna z przyczyn zgonu	wiek, rasa, łączne narażenie na styren i benzen; w teście <i>Mantel-Haenszela</i> korekta z uwzględnieniem rasy i skumulowanego narażenia na styren	<i>Macaluso</i> i in. 1996
Zagnieżdżone badanie kliniczno-kontrolne 58 nowotworów limfopoetycznych i grupy kontrolnej 1 242 osób w podobnym wieku, populacja z USA i Kanady	szacowanie skumulowanego narażenia i średniej wielkości narażenia na butadien	chłoniak Hodgkina białaczka	średnie narażenie na butadien 1 ppm w porównaniu z 0 ppm	8 26	OR 1,7 (0,99 ÷ 3,0) 1,5 (1,1 ÷ 2,1)	grupa kontrolna i narażana kohorty ocenianej przez <i>Matanoski</i> i in. (1990); aktualizacja badania <i>Santos-Burgoa</i> i in. (1992); chłoniak nieziarniczy (<i>non-Hodgkin lymphoma</i>) i szpiczak mnogi nie związane z narażeniem na butadien	rok urodzenia, wiek w momencie zatrudnienia przed 1950 r., czas zatrudnienia	<i>Matanoski</i> i in. 1997

cd. tab. 3.

Opis kohorty	Charakterystyka narażenia	Umiejscowienie nowotworu/rodzaj nowotworu	Kategoria narażenia	Liczba przypadków zachorowań/zgonów	Ryzyko (95% CI)	Komentarze	Stratyfikacja kohorty	Piśmiennictwo
15 649 pracowników, 11 460 pracowników „godzinowych”, populacja z USA i Kanady	retrospektywne ilościowe szacowanie narażenia na: butadien, styren i benzen według miejsca pracy	układ limfopoetyczny	pracownicy „godzinowi”, zatrudnieni przez: > 10 lat > 20 lat	49 28 15	SMR 1,5 (1,1 ÷ 2,0) 2,2 (1,5 ÷ 3,2) 1,4 (0,8 ÷ 2,3)	kohorta jak w badaniu <i>Delzell</i> i in. (1996); przy ocenie dotyczącej chłoniaka niezmienniczo nie uwzględniano długości i czasu zatrudnienia, ani zatrudnienia przy danej technologii	wiek, rasa, rok kalendarzowy	<i>Sathiakumar</i> i in. 1998
13 130 mężczyzn zatrudnionych przez co najmniej 1 rok w latach 1943-1991 w 6 zakładach SBR (produkcja gumy styrenowo-butadienowej), populacja z USA i Kanady	ilościowe dane szacunkowe na podstawie 8 281 unikalnych kombinacji: miejsce pracy/ stanowisko pracy, skumulowane szacunkowe narażenie na: butadien, styren i dimetylotio-karbaminiany (DMDTC)	białaczka	butadien ppm – lata 0 > 0 ÷ < 86,3 86,3 ÷ < 362,2 > 362,2 butadien ppm – lata, małe narażenie < 100 ppm 0 > 0 ÷ < 37,8 37,8 ÷ < 96,3 > 96,3 istotność trendu (<i>p</i>) butadien ppm – lata, duże narażenie > 100 ppm 0 > 0 ÷ < 46,5 46,5 – < 234,3 > 234,3 istotność trendu (<i>p</i>)	7 17 18 17 7 17 17 18 7 17 17 18	RR (model regresji Poissona) 1,0 1,3 (0,4 ÷ 4,3) 1,3 (0,4 ÷ 4,6) 2,3 (0,6 ÷ 8,3) 1,0 1,1 (0,5 ÷ 2,7) 2,8 (1,2 ÷ 6,8) 3,0 (1,2 ÷ 7,1) 0,25 1,0 2,1 (0,9 ÷ 5,1) 2,8 (1,2 ÷ 6,7) 5,8 (2,4 ÷ 13,8) 0,01	zweryfikowane oszacowane narażenie kohorty badanej przez <i>Delzell</i> i in. (1996)	wiek, rok rozpoczęcia zatrudnienia, narażenie łączne na inne substancje wiek, rok rozpoczęcia zatrudnienia wiek, rok rozpoczęcia zatrudnienia	<i>Delzell</i> i in. 2001

cd. tab. 3.

Opis kohorty	Charakterystyka narażenia	Umiejscowienie nowotworu/rodzaj nowotworu	Kategoria narażenia	Liczba przypadków zachorowań/zgonów	Ryzyko (95% CI)	Komentarze	Stratyfikacja kohorty	Piśmiennictwo	
16 579 mężczyzn zatrudnionych w 6 zakładach > 1 roku w latach 1991-1998, populacja z USA i Kanady	historyczne oszacowanie narażenia metodą <i>Macaluso</i> i in. (2004) z uwzględnieniem skumulowanego szacunkowego narażenia na: styren, butadien i dimetylotioiokarbaminiany (DMDTC)	białaczka	butadien ppm – lata 0	10	RR (model regresji Poissona) 1,0 1,4 (0,5 ÷ 3,9) 0,9 (0,3 ÷ 2,6) 2,1 (0,7 ÷ 6,2) 3,0 (1,0 ÷ 9,2)	zaktualizowane badanie <i>DeLzell</i> i in. (2001), analiza SMR z uwzględnieniem wskaźników zewnętrznych (narodowości, specyfiki stanów); wyniki dotyczące białaczki są zgodne z wewnętrzną analizą i modelem regresji Poissona	wiek, rok rozpoczęcia zatrudnienia, narażenie na inne substancje	<i>Graff</i> i in. 2005	
			> 0 ÷ < 33,7	17					
			33,7 ÷ < 184,7	18					
			184,7 ÷ > 425,0	18					
			> 425,0	18					
		butadien ppm – lata, duże narażenie > 100 ppm 0	10	1,0					
			> 0 ÷ < 33,7	17	2,8 (1,0 ÷ 7,7)				
			33,7 ÷ < 184,7	18	1,7 (0,6 ÷ 4,7)				
			184,7 ÷ > 425,0	18	3,0 (1,0 ÷ 8,5)				
			> 425,0	18	3,7 (1,3 ÷ 11,1)				
		przewlekła białaczka limfatyczna	przewlekła białaczka limfatyczna	butadien ppm – lata < 33,7	7				1,0
				33,7 ÷ < 425,0	11				0,9 (0,3 ÷ 3,0)
				> 425,0	7				2,7 (0,6 ÷ 11,2)
				< 33,7	3				1,0
				33,7 ÷ 425,0	8				2,0 (0,4 ÷ 11,0)
				> 425,0	5				7,2 (1,1 ÷ 47,6)

cd. tab. 3.

Opis kohorty	Charakterystyka narażenia	Umiejscowienie nowotworu/rodzaj nowotworu	Kategoria narażenia	Liczba przypadków zachorowań/zgonów	Ryzyko (95% CI)	Komentarze	Stratyfikacja kohorty	Piśmiennictwo	
17 924 mężczyzn z zatrudnionych > 1 roku w latach 1991-1998, populacja z USA i Kanady	8 281 unikalnych kombinacji miejsc pracy/stanowisko pracy, zgrupowanych w 308 miejsc pracy o podobnym narażeniu	chłoniak Hodgkina	wszyscy pracownicy, pracownicy „godzinowi”	12 26	SMR 1,1 (0,6 ÷ 2,0) 1,0 (0,6 ÷ 1,4)	uzupełnienie pracy <i>Graff</i> i in. 2005 oparte o tę samą kohortę	wiek, rasa, rok kalendarzowy	<i>Sathiadkumar</i> i in. 2005	
			wszyscy pracownicy, pracownicy „godzinowi”	53 49	1,0 (0,8 ÷ 1,3) 1,1 (0,8 ÷ 1,5)				
		chłoniak nieziarniczy	pracownicy „godzinowi”	71	1,2 (0,9 ÷ 1,5)				wyższy SMR także w przypadku białaczki szpikowej w grupie konserwatorów (5 przypadków; SMR 3,0; 95% CI: 1,0 ÷ 6,9)
			> 20 lat od podjęcia zatrudnienia	63	1,2 (0,9 ÷ 1,6)				
		białaczka	10 lat pracy przy:	19	2,6 (1,6 ÷ 4,0)				
			produkcji,	18	2,0 (1,2-3,2)				
			polimeryzacji,	10	2,3 (1,1 ÷ 4,2)				
			koagulacji,	19	1,6 (0,9 ÷ 2,5)				
			wykończeniach,	15	2,0 (1,1 ÷ 3,4)				
			konserwacji, w laboratoriach	14	3,3 (1,8 ÷ 5,5)				
		przewlekła białaczka limfocytarna	wszyscy	16	1,5 (0,9 ÷ 2,5)				
			pracownicy „godzinowi”	15	1,7 (1,0 ÷ 2,8)				
			pracujący przy:	8	5,0 (2,1 ÷ 9,8)				
			produkcji,	5	6,1 (2,0 ÷ 14,2)				
			polimeryzacji,	7	3,4 (1,4 ÷ 7,1)				
			koagulacji,	4	3,1 (0,8 ÷ 7,9)				
			pracach wykończeniowych, konserwacji, w laboratoriach	4	5,6 (1,5 ÷ 14,3)				

cd. tab. 3.

Opis kohorty	Charakterystyka narażenia	Umiejscowienie nowotworu/rodzaj nowotworu	Kategoria narażenia	Liczba przypadków zachorowań/zgonów	Ryzyko (95% CI)	Komentarze	Stratyfikacja kohorty	Piśmiennictwo
17 924 mężczyzn zatrudnionych > 1 roku w latach 1991-1998, populacja z USA i Kanady	historyczne oszacowanie narażenia metodą <i>Macaluso</i> i in. (2004) z uwzględnieniem skumulowanego szacunkowego narażenia na: butadien, styren i dimetylotio-karbaminiany (DMDTC)	przewlekła białaczka szpikowa	wszyscy pracownicy „godzinowi” pracujący przy: produkcji, polimeryzacji, koagulacji, pracach wykończeniowych, konserwacji, w laboratoriach	11	1,7 (0,8 ÷ 3,0)			
				11	2,0 (1,0 ÷ 3,6)			
				2	2,0 (0,2 ÷ 7,3)			
				1	1,9 (0,0 ÷ 10,5)			
				2	1,3 (0,1 ÷ 4,6)			
		białaczka	polimeryzacji, koagulacji, pracach wykończeniowych, konserwacji, w laboratoriach	1	1,0 (0,0 ÷ 5,6)			
				3	5,2 (1,1 ÷ 15,3)			
			butadien ppm – lata	10	RR	badanie opisane szczegółowo w pracach <i>Graff</i> i in. (2005) i <i>Sathakumar</i> i in. (2005),	wiek, rok rozpoczęcia zatrudnienia, narażenie na inne substancje	<i>Delzell</i> i in. 2006
			> 0 ÷ < 33,7	17	1,0	włączono ponowną analizę nowotworów limfohematopoetycznych		
			33,7 ÷ < 184,7	18	1,4 (0,5 ÷ 3,9)			
		przewlekła białaczka szpikowa	184,7 ÷ > 425,0	18	0,9 (0,3 ÷ 2,6)			
			> 425,0	18	2,1 (0,7 ÷ 6,2)			
			butadien ppm – lata, duże narażenie > 100 ppm	18	3,0 (1,0 ÷ 9,2)			
			0 ÷ < 16,3	10	1,0			
			16,3 ÷ < 96,5	17	2,8 (1,0 ÷ 7,7)			
		chłoniak niezwoistyczny	96,5 ÷ > 247,6	18	1,7 (0,6 ÷ 4,7)			
			≥ 247,6	18	3,0 (1,0 ÷ 8,5)			
			butadien ppm – lata	3	3,7 (1,3 ÷ 11,1)			
			< 33,7	8	1,0			
			33,7 ÷ < 425,0	5	2,0 (0,4 ÷ 10,0)			
		przewlekła białaczka szpikowa	≥ 425,0	11	7,2 (1,1 ÷ 47,6)			
			0	11	1,0			
			> 0 ÷ < 33,7	16	1,0 (0,4 ÷ 2,6)			
			33,7 ÷ < 184,7	10	0,4 (0,1 ÷ 1,2)			
			184,7 ÷ < 425,0	12	0,9 (0,3 ÷ 2,7)			
			> 425,0	9	0,7 (0,2 ÷ 2,3)			

cd. tab. 3.

Opis kohorty	Charakterystyka narażenia	Umiejscowienie nowotworu/rodzaj nowotworu	Kategoria narażenia	Liczba przypadków zachorowań/zgonów	Ryzyko	Komentarze (95% CI)	Stratyfikacja kohorty	Piśmiennictwo
17 924 mężczyzn zatrudnionych > 1 roku w latach 1991-1998, analizę przeprowadzono u 16 091 pracowników, ników, populacja z USA i Kanady	historyczne oszacowanie narażenia metodą <i>Macaluso</i> i in. (2004) z uwzględnieniem skumulowanego szacunku narażenia na: butadien, styren i dimetylotiokarbaminiany (DMDTC)	chłoniak niezłaznowy i przewlekła białaczka limfocytarna	0 > 0 ÷ < 33,7 33,7 ÷ < 184,7 184,7 ÷ < 425,0 > 425,0	12 18 14 17 14	1,0 0,9 (0,4 ÷ 2,1) 0,4 (0,2 ÷ 1,1) 1,0 (0,4 ÷ 2,7) 0,9 (0,3 ÷ 2,7)			
		szpiczak mnogi	0 > 0 ÷ < 33,7 33,7 ÷ < 184,7 184,7 ÷ < 425,0 > 425,0	4 6 8 2 7	1,0 1,8 (0,3 ÷ 10,9) 3,7 (0,6 ÷ 21,6) 2,0 (0,2 ÷ 17,8) 6,2 (0,9 ÷ 43,2)			
		nowotwory limfoidalne	0 > 0 ÷ < 33,7 33,7 ÷ < 184,7 184,7 ÷ < 425,0 > 425,0	24 28 25 21 22	1,0 0,9 (0,5 ÷ 2,0) 0,7 (0,3 ÷ 1,6) 1,3 (0,6 ÷ 3,1) 1,5 (0,6 ÷ 3,8)			
		nowotwory szpiku razem z erytroleukemią, zwłóknieniem i dysplazją szpiku, czerwienicą prawdziwą, chorobą rozrostową szpiku	< 33,7 33,7 ÷ < 184,7 184,7 ÷ < 425,0 > 425,0	19 15 11 11	1,0 0,8 (0,3 ÷ 1,7) 1,6 (0,6 ÷ 4,1) 2,4 (0,9 ÷ 6,8)			
		białaczka	butadien ppm – lata 0 > 0 ÷ < 12,1 12,1 ÷ < 22,9 22,9 ÷ > 38,8 38,8 ÷ > 78,1 78,1 ÷ < 184,6 184,6 ÷ < 251,1 251,1 ÷ < 318,5 318,5 ÷ < 450,9 450,9 ÷ < 829,6 ≥ 829,6	10 7 7 7 7 7 7 7 7 7 7 8	RR 1,0 1,0 (0,4 ÷ 2,6) 1,7 (0,6 ÷ 4,5) 1,4 (0,5 ÷ 4,0) 0,8 (0,3 ÷ 2,3) 0,6 (0,2 ÷ 1,7) 1,8 (0,6 ÷ 5,2) 2,5 (0,8 ÷ 7,4) 2,0 (0,6 ÷ 5,9) 1,9 (0,6 ÷ 5,6) 2,6 (0,8 ÷ 7,7)	współczynniki regresji Coxa (β) 3,0 · 10 ⁴ dla zależności narażenia – odpowiedź SE 1,4 · 10 ⁴ , $p = 0,04$	wiek, rok urodzenia, rasa, rok rozpoczęcia zatrudnienia, narażenie na DMDTC	Cheng i in. 2007

cd. tab. 3.

Opis kohorty	Charakterystyka narażenia	Umiejscowienie nowotworu/rodzaj nowotworu	Kategoria narażenia	Liczba przypadków zachorowań/zgonów	Ryzyko (95% CI)	Komentarze	Stratyfikacja kohorty	Piśmiennictwo
4 863 kobiety pracujące w tych samych zakładach, w których badanie przeprowadzali w latach 1943-2002	historyczna ocena metody dokonana przez <i>Macaluso</i> i in. (2004) z wojem skumulowanego narażenia na: butadien, styren i dimetylotio-karbaminiany (DMDTC)	wszystkie nowotwory układu limfopoetycznego,	butadien – liczba pików 0 0 ÷ < 22,8 22,8 ÷ < 241,9 241,9 ÷ > 295,1 295,1 ÷ < 434,9 434,9 ÷ < 985,4 985,4 ÷ < 1878,9 1878,9 ÷ < 2901,2 2901,2 ÷ < 3837,8 3837,8 ÷ < 5715,5 ≥ 5715,5	10 8 7 7 7 7 7 7 7 7 7	1,0 3,6 (1,4 ÷ 9,2) 1,2 (0,5 ÷ 3,3) 8,9 (3,4 ÷ 23,4) 4,0 (1,5 ÷ 10,5) 1,6 (0,6 ÷ 4,2) 2,3 (0,9 ÷ 6,1) 3,7 (1,4 ÷ 9,8) 6,9 (2,6 ÷ 18,2) 5,8 (2,2 ÷ 15,2) 4,3 (1,6 ÷ 11,2)	$\beta = 5,6 \cdot 10^5$, SE $2,4 \cdot 10^5$, $p = 0,02$, nowotwory limfoidalne związane z narażeniem na butadien ppm – lata, nowotwory szpiku z pikami butadienu, brak istotnego trendu po uwzględnieniu zmiennych towarzyszących		<i>Sathiakumari</i> i in. 2009
<i>Sathiakumari</i> i in. (2005), populacja z USA i Kanady		wszystkie przypadki, „godzinowi” wszystkie przypadki, „godzinowi” wszystkie przypadki, „godzinowi”	wszystkie przypadki, „godzinowi” wszystkie przypadki, „godzinowi” wszystkie przypadki, „godzinowi”	34 12 15 7 10 2	RR 1,0 (0,7 ÷ 1,3) 1,0 (0,5 ÷ 1,7) 1,0 (0,6 ÷ 1,7) 1,5 (0,6 ÷ 3,2) 0,8 (0,4 ÷ 1,4) 0,5 (0,1 ÷ 1,6)	zwiększenie ryzyka nowotworów płuca i pęcherza moczowego u wszystkich pracowników „godzinowych”		

cd. tab. 3.

Opis kohorty	Charakterystyka narażenia	Umiejscowienie nowotworu/ rodzaj nowotworu	Kategoria narażenia	Liczba przypadków zachorowań/zgonów	Ryzyko	Komentarze (95% CI)	Stratyfikacja kohorty	Piśmiennictwo
Grupa kobiet i mężczyzn z badania <i>Sathiakumar</i> i in. (2005) oraz <i>Sathiakumar, Delzell</i> (2009)	historyczna ocena metody dokonana przez <i>Macaluso</i> i in. (2004) z rozwojem skumulowanego narażenia na: butadien, styren i dimetylotio- karbaminiany (DMDTC)	rak płuca	kobiety kiedykółwiek narażane na butadien mężczyźni kiedykółwiek narażani na butadien	43 434	RR 2,0 (1,3 ÷ 3,1) 0,9 (0,7 ÷ 1,1)	po uwzględnieniu narażenia na styren, RR w grupie kobiet kiedykółwiek narażonych na butadien 4,1 (95% CI: 1,3 ÷ 12,8), brak którejkółwiek zgodności lub łagodne zwiększenie trendu zależności narażenia-odpowiedź	wiek, rok urodzenia, rasa, rok rozpoczęcia zatrudnienia, status materialny	<i>Sathiakumar</i> i in. 2009

Objaśnienia:

- *
CI (ang. *confidence interval*)
SMR (ang. *standardized mortality ratio*)
OR (ang. *odds ratio*)
RR (ang. *relative risk, rate ratio*)
NA
- 99% CI.
– przedział ufności.
– standaryzowany wskaźnik umieralności.
– iloraz szans.
– ryzyko względne.
– nie analizowano.

W Polsce przeprowadzono ilościowe szacowanie ryzyka zdrowotnego dla buta-1,3-dieniu (Sitarek, Szymczak 2012). Podstawą tego szacowania były wyniki kilku badań kohortowych, przeprowadzonych w USA wśród osób pracujących w przemyśle gumowym, w celu oceny ryzyka chorób nowotworowych będących skutkiem narażenia na: buta-1,3-dien, styren i dimetyloditiokarbaminian (DMDTC), (Cheng i in. 2007; Delzell i in. 1996; Delzell i in. 2001; Divine, Hartman 1996). Największą kohortę tworzyło 13 130 mężczyzn pracujących przynajmniej rok w latach 1943-1991 (Delzell i in. 2001). Badanie to było uaktualnione poprzez rozszerzenie kohorty do zatrudnionych w latach 1944-1998. Wyniki tego uaktualnienia zostały opublikowane w 2007 r. (Cheng i in. 2007). Rezultaty zamieszczone w tej pracy, uwzględniające także wcześniejsze wyniki, były podstawą budowy zależności dawka-odpowiedź w celu oszacowania ryzyka nowotworowego narażenia zawodowego na buta-1,3-dien (Sitarek, Szymczak 2012).

Stosując model regresyjny Coxa, oszacowano ryzyko względne dla narażenia, które wyrażono jako stężenie buta-1,3-dieniu (ppm) pomnożone przez liczbę lat pracy w narażeniu. Odpowiedni model jest następujący:

$$RR = \exp(P \cdot x),$$

gdzie:

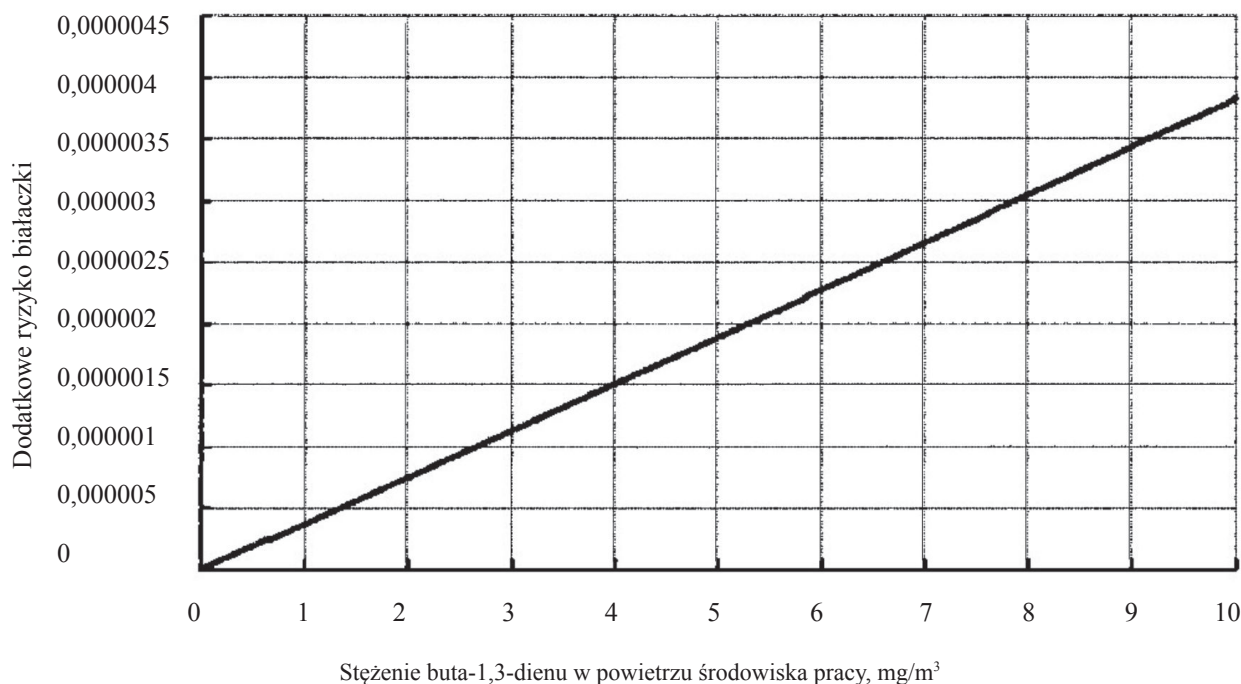
x – wielkość narażenia,

P – oszacowany na podstawie danych empirycznych współczynnik regresji:

$$P = 2,9 \cdot 10^{-4}.$$

Jednoroczny współczynnik zachorowania na nowotwór układu krwiotwórczego w populacji generalnej Polski oszacowano na podstawie danych publikowanych corocznie przez Centrum Onkologii – Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie (Ditkowska i in. 2007; 2009; 2011; Wojciechowska i in. 2006; 2008; 2010). Uśredniając wyniki dla lat 2004-2009 i obu płci, przyjęto ryzyko nowotworu układu krwiotwórczego dla populacji generalnej Polski jako równe $7,15 \cdot 10^{-5}$.

Szczegółowa zależność pomiędzy stężeniem buta-1,3-dieniu w powietrzu środowiska pracy, wyrażonym w mg/m^3 , a dodatkowym ryzykiem powstania białaczki (C91 ÷ C95), przedstawiono na rysunku 2.



Rys. 2. Zależność pomiędzy stężeniem buta-1,3-dieniu w powietrzu środowiska pracy a dodatkowym ryzykiem powstania białaczki dla 40-letniego okresu narażenia

Pracy w narażeniu równym wartości NDS w Polsce, tj. $4,4 \text{ mg/m}^3$ przez 40 lat, odpowiada ryzyko białaczki $1,66 \cdot 10^{-6}$ (Sitarek, Szymczak 2012).

W ostatnich latach oszacowano dodatkowe ryzyko nowotworu, związane z narażeniem inhalacyjnym na buta-1,3-dien, na podstawie danych epidemiologicznych dotyczących pracowników zakładów produkujących gumę styrenowo-butadienową w USA. Szacowanie ryzyka przeprowadzono modelem Coxa dla różnych typów białaczek. Dla białaczek szpikowych (ostrej i przewlekłej) współczynnik nachylenia krzywej dawka-odpowiedź dla skumulowanego narażenia na buta-1,3-dien (ppm – lata) nie był statystycznie istotnie różny od zera; czyli nie wykazano związku pomiędzy wystąpieniem tych białaczek a narażeniem na buta-1,3-dien. Oszacowano, że zawodowe narażenie na buta-1,3-dien od 20. do 65. roku życia, dodatkowe ryzyko wynoszące $1/10\,000$ (10^{-4}), jest związane z narażeniem na buta-1,3-dien o stężeniu $5,9 \text{ mg/m}^3$ (2,7 ppm) dla nowotworów limfoidalnych, o stężeniu 16 mg/m^3 (7,3 ppm) dla wszystkich białaczek oraz o stężeniu 33 mg/m^3 (15,1 ppm) dla przewlekłej białaczki limfocytowej (Sielken, Valdez-Flores 2015).

Działanie rakotwórcze na zwierzęta

W ramach programu NTP prowadzono badania nad działaniem rakotwórczym buta-1,3-dienu na myszy B6C3F1 narażane inhalacyjnie (NTP 1984; 1993). W pierwszym badaniu narażano myszy na buta-1,3-dien o stężeniu 1 381 lub 2 763 mg/m^3 (625; 1 250 ppm)

przez 60 ÷ 61 tygodni, pomimo planowanych 103 tygodni (NTP 1984). Skrócenie okresu narażenia było spowodowane dużą liczbą padnięć myszy związaną z powstawaniem nowotworów. Stwierdzono, że u myszy buta-1,3-dien indukuje: chłoniaki, naczyniakomięsaki krwionośne serca, pęcherzykowo-oskrzelikowe gruczolaki płuc, brodawczaki przedłożadka i raka groniastego sutka u samic, ziarniszcza jajnika oraz raka wątrobowokomórkowego.

W kolejnym badaniu NTP (1993) samice i samce myszy B6C3F1 narażano inhalacyjnie na buta-1,3-dien o stężeniach: 13,8; 44; 138; 442 lub 1 381 mg/m^3 (6,25; 20; 62,5; 200 i 625 ppm) 6 h/dzień, 5 dni w tygodniu przez 2 lata. U myszy narażanych na buta-1,3-dien o największym stężeniu (1 381 mg/m^3) stwierdzono znaczną liczbę padnięć zwierząt z powodu białaczek limfocytarnych. Natomiast u myszy z grup narażanych na buta-1,3-dien o stężeniach 442 mg/m^3 i mniejszych obserwowano nowotwory: serca, płuc, przedłożadka, gruczołu Harderiana, sutka, jajników i wątroby. Większa częstość gruczolaków pęcherzykowo-oskrzelikowych płuc u samic myszy występowała w grupach narażanych na związek o stężeniach powyżej 13,8 mg/m^3 (tj. najmniejszego stężenia zastosowanego w badaniu). Wykazano, że buta-1,3-dien jest czynnikiem o udowodnionym działaniu rakotwórczym na myszy szczepu B6C3F1 obu płci (NTP 1993).

W tabeli 4. przedstawiono częstość i lokalizację nowotworów u myszy narażanych inhalacyjnie na buta-1,3-dien przez 2 lata.

Tabela 4.

Lokalizacja i częstość występowania nowotworów u myszy B6C3F1 narażanych inhalacyjnie na buta-1,3-dien przez 2 lata (IARC 2012)

Umiejscowienie nowotworu	Stężenie buta-1,3-dien, mg/m^3					
	0	13,8	44	138	442	1 381
Samce						
Nowotwory układowe: chłoniaki	4/50 (8%)	2/50 (4%)	4/50 (8%)	6/50 (12%)	2/50 (4%)	51/73 (70%)
Mięsak histiocytarny	0/50 (0%)	0/50 (0%)	4/50 (8%)	5/50 (10%)	7/50 (14%)	4/73 (5%)
Serce: naczyniakomięsak krwionośny	0/50 (0%)	0/49 (0%)	1/50 (2%)	5/48 (10%)	20/48 (42%)	4/73 (5%)
Płuco: gruczolak lub rak	21/50 (42%)	23/50 (46%)	19/50 (38%)	31/49 (63%)	35/50 (70%)	3/73 (4%)
Przedłożądek: brodawczak lub rak	1/50 (2%)	0/50 (0%)	0/50 (0%)	1/50 (2%)	8/50 (16%)	4/73 (5%)
Wątroba: gruczolak lub rak	21/50 (42%)	23/50 (46%)	30/50 (60%)	25/48 (52%)	33/48 (69%)	5/72 (7%)
Gruczoł Harderiana: gruczolak lub rak	6/50 (12%)	7/50 (14%)	9/50 (18%)	20/50 (40%)	31/50 (62%)	6/73 (8%)

cd. tab. 4.

Umiejscowienie nowotworu	Stężenie buta-1,3-dienu, mg/m ³					
	0	13,8	44	138	442	1 381
Samice						
Nowotwory układowe: chłoniaki	6/50 (12%)	12/50 (24%)	11/50 (22%)	7/50 (14%)	9/50 (18%)	32/80 (40%)
Mięsak histiocytarny	3/50 (6%)	2/50 (4%)	7/50 (14%)	4/50 (8%)	7/50 (14%)	4/80 (5%)
Serce: naczyńiako-mięsak krwionośny	0/50 (0%)	0/50 (0%)	0/50 (0%)	1/49 (2%)	21/50 (42%)	23/80 (29%)
Płuco: gruczolak lub rak	4/50 (18%)	15/50 (30%)	19/50 (38%)	24/50 (48%)	25/50 (50%)	22/78 (28%)
Przedśóładek: brodawczak lub rak	0/50 (0%)	0/50 (0%)	3/50 (6%)	2/50 (4%)	4/50 (8%)	22/80 (28%)
Wątroba: gruczolak lub rak	15/49 (31%)	14/49 (29%)	15/50 (30%)	19/50 (38%)	16/50 (32%)	2/80 (3%)
Gruczoł Harderiana: gruczolak lub rak	8/50 (16%)	10/50 (20%)	7/50 (14%)	15/50 (30%)	20/50 (40%)	9/80 (11%)
Gruczoł sutkowy: rak lub gruczolakorak	0/50 (0%)	2/50 (4%)	4/50 (8%)	12/50 (24%)	15/50 (30%)	16/80 (20%)
Jajniki: ziarniszczyk	1/49 (2%)	0/49 (0%)	1/48 (2%)	9/50 (18%)	8/50 (16%)	6/79 (8%)

Lokalizację i częstość występowania nowotworów indukowanych przez buta-1,3-dien u szczurów przedstawiono w tabeli 5. U szczurów Sprague-Dawley (samice i samce) narażanych inhalacyjnie na ten związek o stężeniu 2 212 lub 17 696 mg/m³ przez

2 lata stwierdzano trend wzrostowy częstości występowania u samic nowotworów: sutka, tarczycy, macicy i gruczołu Zymbala oraz u samców – trzustki i jąder.

Tabela 5.

Lokalizacja i częstość występowania nowotworów u szczurów Sprague-Dawley narażanych inhalacyjnie na buta-1,3-dien przez 2 lata (IARC 2012)

Umiejscowienie nowotworu	Stężenie buta-1,3-dienu, mg/m ³		
	0	2 212	17 696
samce			
Trzustka: gruczolak zewnątrzwydzielniczy	3/100 (3%)	1/100 (1%)	10/100 (10%)
Jądra: guz komórek Leydiga	0/100 (0%)	3/100 (3%)	8/100 (8%)
Gruczoł Zymbala: rak	0/100 (0%)	0/100 (0%)	1/100 (1%)
samice			
Gruczoł sutkowy: gruczolak lub rak	50/100 (50%)	79/100 (79%)	81/100 (81%)
Trzustka: gruczolak zewnątrzwydzielniczy	2/100 (2%)	0/100 (0%)	0/100 (0%)
Tarczyca: gruczolak lub rak komórek pęcherzykowatych	0/100 (0%)	4/100 (4%)	11/100 (11%)
Macica: mięsak	1/100 (1%)	4/100 (4%)	5/100 (5%)
Gruczoł Zymbala: rak	0/100 (0%)	0/100 (0%)	4/100 (4%)

Samice myszy B6C3F1 lub szczura Sprague-Dawley narażano inhalacyjnie 6 h/dzień, 5 dni/tydz. przez 18 miesięcy na diepoksybutan – metabolit buta-1,3-dien. U myszy stwierdzono zwiększenie częstości występowania gruczolaków gruczołu Harderiana, natomiast u samic szczura – raków płaskonabłonkowych nosa (Henderson i in. 1999; 2000). Podskórne iniekcje diepoksybutanu indukowały istotne zwiększenie częstości występowania włókniakoraków u samic szczura i myszy. Dożołądkowe podawanie przez 363 dni 5 mg diepoksybutanu 1 raz na tydz. nie indukowało żadnych nowotworów u myszy (Van Duuren i in. 1966). Dootrzewnowe iniekcje diepoksybutanu powodowały u myszy zwiększenie częstości występowania guzów płuca (Shimkin i in. 1966), a dwukrotna aplikacja tego związku na skórę myszy powodowała powstanie raka skóry (Van Duuren i in. 1963; 1965).

Eksperci Unii Europejskiej zaklasyfikowali buta-1,3-dien jako substancję rakotwórczą kat. 1A z przypisanym zwrotem określającym rodzaj zagrożenia H350 – może powodować raka (tabela 3.1, załącznik VI do tzw. rozporządzenia CLP), (Rozporządzenie... 2008). Klasyfikacja ta obecnie obowiązuje także w Polsce. W związku z tym buta-1,3-dien należy traktować jako czynnik rakotwórczy w środowisku pracy (Rozporządzenie... 2012).

Według ekspertów IARC istnieją wystarczające dowody działania rakotwórczego buta-1,3-dien na ludzi i zwierzęta laboratoryjne. Związek ten indukuje nowotwory układu hematolimfatycznego. Ponadto eksperci uważają, że istnieją wystarczające dowody genotoksycznego mechanizmu działania kancerogennego buta-1,3-dien na ludzi, który obejmuje tworzenie reaktywnych epoksydów, które następnie reagują z DNA. Metabolizm buta-1,3-dien u ludzi i zwierząt jest taki sam. Eksperci IARC zaliczyli buta-1,3-dien do grupy 1, czyli do substancji o działaniu rakotwórczym na ludzi (IARC 2012).

Zgodnie z opinią ekspertów EPA buta-1,3-dien indukuje nowotwory układu hemolimfatycznego u ludzi w wyniku narażenia inhalacyjnego. Specyficzny mechanizm działania kancerogennego buta-1,3-dien nie jest znany, jednakże przypuszcza się, że skutki kancerogenne są wywoływane przez genotoksyczne metabolity tego związku (EPA 2002).

Eksperci OSHA stwierdzili, iż istnieją wystarczające dowody, że narażenie w miejscu pracy na buta-1,3-dien stwarza zwiększone ryzyko zgonu z powodu nowotworów układu limfohematopoetycznego. Wyniki badań epidemiologicznych stanowią potwierdzenie wyników badań na zwierzętach nara-

żonych na buta-1,3-dien – wykazano zależność dawka-odpowiedź dla wielu nowotworów, a szczególnie chłoniaków u myszy.

W ACGIH buta-1,3-dien zaliczono do grupy A2 – substancji o prawdopodobnym działaniu rakotwórczym na ludzi (ACGIH 2001).

Działanie embriotoksyczne, fetotoksyczne, teratogenne oraz wpływ na rozrodczość

Działanie teratogenne buta-1,3-dien ujawniono u potomstwa samic szczura narażanych w okresie organogenezy na ten związek o dużym stężeniu (17 696 mg/m³). Wady wrodzone dotyczyły głównie układu kostnego (żeber, kręgosłupa, mostka, kości pokrywy czaszki i kości długich). Ponadto nawet w grupach narażanych prenatalnie na związek o mniejszym stężeniu (442 lub 2 212 mg/m³) stwierdzono jego działanie fetotoksyczne, a toksyczność matczyną (zmniejszenie masy ciała i mniejszy przyrost masy ciała w czasie ciąży) obserwowano we wszystkich grupach narażanych samic (ECETOC 2000).

Ciężarne samice szczura narażano w okresie organogenezy na buta-1,3-dien o stężeniach: 0; 88; 440 lub 2 200 mg/m³. Jedynie przyrost masy ciała w czasie ciąży samic z grupy narażanej na związek o największym stężeniu był istotnie mniejszy niż u zwierząt w grupie kontrolnej. Stwierdzono także opóźnienie procesu kostnienia u płodów z grupy narażanej na związek o stężeniu 440 mg/m³. Różnica ta była istotna tylko wówczas, gdy częstość procesu kostnienia porównywano w grupach płodów, a nie była istotna, gdy częstość porównywano w miotach. Różnica nie była skorelowana z wielkością narażenia i dlatego trudno przypisywać jej istotne znaczenie biologiczne. Nie ujawniono teratogennego działania substancji u potomstwa szczurów Sprague-Dawley (NTP 1987).

Ciężarne samice myszy CD-1 narażano inhalacyjnie na buta-1,3-dien o zróżnicowanych wielkościach stężeń w okresie organogenezy. Związek ten nie indukował wad wrodzonych u potomstwa myszy narażanych na związek o stężeniu 2 212 mg/m³. Narażenie na związek o stężeniu 442 mg/m³ powodowało mniejszy przyrost masy ciała samic ciężarnych i mniejszą masę młodych samców oraz nieprawidłowości kośćca płodów (Morrissey i in. 1990).

Nie ujawniono teratogennego działania buta-1,3-dien u potomstwa samców myszy CD-1, które narażano na ten związek o stężeniu 27,7 lub 277 mg/m³ przez 10 tygodni, a następnie kojarzono z nienarażanymi samicami (Brinkworth i in. 1998).

Nie ujawniono zaburzeń płodności samców myszy narażanych na buta-1,3-dien o stężeniu $2\,880\text{ mg/m}^3$ przez 5 dni (Pacchierotti i in. 1998). W innych badaniach, w których również oceniano płodność samców myszy, analizując odsetek zapłodnionych i nienarażanych samic po ich skojarzeniu z narażanymi na buta-1,3-dien samcami, także nie stwierdzono zaburzeń płodności (Anderson i in. 1993; Brinkworth i in. 1998).

Buta-1,3-dien nie powodował zaburzeń płodności samców, a jego działanie fetotoksyczne i terato-

genne wykazano tylko wówczas, gdy zastosowane stężenia związku były toksyczne dla matek. Związek o stężeniach nietoksycznych dla matek nie indukował wad wrodzonych u potomstwa narażanych zwierząt. Na podstawie wyników badań, w których stwierdzono pewne zaburzenia rozwoju prenatalnego, nie ujawniono zależności dawka/stężenie-odpowiedź (Sitarek, Szymczak 2009).

TOKSYKOKINETYKA

Wchłanianie i rozmieszczanie

Buta-1,3-dien jako substancja gazowa jest wchłaniany głównie w układzie oddechowym. Wchłanianie u myszy i szczurów ma charakter liniowy w zakresie stężeń $0,18 \div 16,2\text{ mg/m}^3$, a następnie, po narażeniu na buta-1,3-dien o większych stężeniach $22,5 \div 22\,500\text{ mg/m}^3$, gwałtownie maleje (Dahl i in. 1990).

W tkankach myszy narażanych na buta-1,3-dien stwierdzono $15 \div 100$ razy większe depozyty ^{14}C -buta-1,3-dien niż u szczurów. Ilość zatrzymanego w tkankach buta-1,3-dien zmniejszała się wraz ze zwiększeniem stężenia w zakresie $0,18 \div 15\,691\text{ mg/m}^3$. Odsetek dawki wchłoniętej podczas 6-godzinnego narażenia u szczurów wahał się w zakresie $1,5 \div 17\%$ oraz u myszy – $4 \div 20\%$. Ilość zdeponowana w tkankach myszy była $2,5 \div 11$ razy większa niż u szczurów (ACGIH 2006).

Retencja buta-1,3-dien u myszy narażanych na związek o stężeniach: 15,8; 180 lub $2\,340\text{ mg/m}^3$ wynosiła odpowiednio: 54; 9,6 i 4,7%, a u szczurów narażanych na związek o stężeniach: 157,5; 2 093 lub $15\,975\text{ mg/m}^3$ wynosiła odpowiednio: 7,1; 3,1 i 1,5% (EPA 1985).

Metabolizm i wydalanie

Metabolizm buta-1,3-dien u ludzi jest pod względem jakościowym zbliżony do metabolizmu tego związku u zwierząt doświadczalnych. Istnieją natomiast istotne różnice ilościowe polegające m.in. na proporcjach pomiędzy poszczególnymi metabolitami u różnych gatunków ssaków i ludzi. Istotną rolę w metabolizmie u ludzi odgrywa także polimorfizm enzymów. Znaczenie polimorfizmu enzymów uczestniczących w metabolizmie w kontekście efektów wywoływanych przez metabolity butadienu ba-

dano tylko w nielicznych pracach (np. Fustinoni i in. 2002), mimo istnienia dowodów, że polimorfizm zarówno CYP2E1 (Bolt i in. 2003), jak i GSTT1 (Thier i in. 1996) odgrywa znaczącą rolę w metabolizmie buta-1,3-dien.

Pierwszym etapem metabolizmu buta-1,3-dien jest utlenianie do 1,2-epoksybut-3-enu, zachodzące przy udziale cytochromu P450 (Himmelstein i in. 1997). Przy małych stężeniach buta-1,3-dien przeważa metabolizm z udziałem CYP2E1 (IARC 1999; 2008). 1,2-Epoksybut-3-en może być metabolizowany poprzez sprzęganie z glutationem (GSH) przy udziale S-transferazy glutationowej (GST) lub hydrolizowany przez hydrolazę epoksydową (EH), (Csanady i in. 1992; Himmelstein i in. 1997). 1,2-Epoksybut-3-en może także być utleniany do 1,2:3,4-diepoksybutanu (Krause, Elfarrar 1997; Seaton i in. 1995), natomiast 1,2-dihydroksybut-3-en (but-3-eno-1,2-diol) tworzony w wyniku hydrolizy 1,2-epoksybut-3-enu może być utleniany do 1,2-epoksybutano-3,4-diolu; epoksydy te są także detoksykowane przez GST lub EH (Boogard i in. 1996a; 1996b).

Powstawanie 1,2-epoksybutano-3,4-diolu lub 1,2:3,4-diepoksybutanu wymaga utlenienia but-3-eno-1,2-diolu lub 1,2-epoksybut-3-enu. Przy narażeniu na zwiększające się stężenia buta-1,3-dien konkurencja pomiędzy butadienem a but-3-eno-1,2-diolem lub 1,2-epoksybut-3-enem o dostęp do CYP2E1 może limitować wydajność, z jaką powstają produkty kolejnych reakcji utleniania. W konsekwencji, stężenie 1,2-epoksybutano-3,4-diolu we krwi jest większe u szczurów narażanych na buta-1,3-dien o stężeniu 442 mg/m^3 (200 ppm) niż szczurów narażanych na stężenie $2\,210\text{ mg/m}^3$ (1 000 ppm) lub większe (Filser i in. 2007). Kompetycyjna inhibicja przez buta-1,3-dien dalszych

reakcji utleniania (Filser i in. 2001) może mieć wpływ na większą wydajność mutacji *Hprt* u szczurów narażanych na stężenie 138 mg/m³ (62,5 ppm) lub myszy narażanych na stężenie 6,63 mg/m³ (3 ppm) niż po narażeniu na stężenia większe, wynoszące 1 380 lub 2 762 mg/m³ (625 lub 1 250 ppm), (Meng i in. 2007).

Mono- i diepoksydy oraz but-3-eno-1,2-diol ulegają sprzęganiu z glutationem, tworząc kwas merkapturowy i w tej formie ulegają wydalaniu z moczem. Niewielka część buta-1,3-dienu jest przekształcana do but-3-enalu i dalej do aldehydu krotonowego (ECOTOC 2000).

Na podstawie wyników badań przeprowadzonych w warunkach *in vivo* i *in vitro* znaleziono dowody, że utlenianie buta-1,3-dienu do monoepoksydu przy udziale monooksygenaz zależnych od P-450 zachodzi w znacznie większym stopniu w wątrobie myszy B6C3F1 niż w wątrobie szczurów Sprague-Dawley czy ludzi. Stężenie EB we krwi i innych tkankach myszy jest 2 ÷ 8 razy większe niż w odpowiednich tkankach szczurów narażanych na buta-1,3-dien o porównywalnych stężeniach (Bond i in. 1986; Himmelstein i in. 1994; 1995; Thornton-Manning i in. 1997).

Istnieją także różnice międzygatunkowe w metabolizowaniu monoepoksydu do diepoksydu. Stężenie DEB jest 40 ÷ 160 razy większe we krwi i w innych tkankach myszy B6C3F1 niż u szczurów Sprague-Dawley narażanych na buta-1,3-dien o takim samym stężeniu (Thornton-Manning i in. 1995). Stężenia monoepoksydu w tkankach samic i samców szczurów są podobne, podczas gdy diepoksydu są co najmniej 5-krotnie większe u samic niż u samców. W pewnym stopniu stanowi to wyłumaczenie większej częstości występowania nowotworów u samic szczura. Nie stwierdzono jednakże znacznej akumulacji DEB w gruczole sutkowym szczurów w następstwie 10-dniowego narażenia na buta-1,3-dien o stężeniu 17 696 mg/m³, mimo iż jest on narządem docelowym u tych zwierząt, co wskazuje, że DEB nie odgrywa istotnej roli w indukcji nowotworów sutka u szczurów (Thornton-Manning i in. 1998).

Metabolity epoksydowe buta-1,3-dienu z większą wydajnością powstają i są sprzęgane z glutationem u myszy niż u szczurów czy ludzi. Natomiast proces hydrolizy EB i DEB jest szybszy u ludzi niż u szczurów, a u szczurów jest szybszy niż u myszy. Hydroliza metabolitów jest procesem prowadzącym do detoksykacji, ale może także prowadzić do tworzenia epoksydiolu – EB-dioli (ECOTOC 2000).

Buta-1,3-dien jest utleniany do 1,2-epoksybut-3-enu, a następnie do 1,2:3,4-diepoksybutanu lub

hydrolizowany do 3-but-3-eno-1,2-dioli. Zarówno 1,2:3,4-diepoksybutan, jak i but-3-eno-1,2-diol mogą przechodzić w 3,4-epoksybutano-1,2-diol. Każdy z tych epoksydów może wchodzić w reakcję z: DNA, białkami lub innymi makrocząsteczkami, a także może być inaktywowany przez enzymy (hydroliza katalityczna) lub wiązać się z glutationem, hydrolizować do pochodnych cysteiny, a następnie ulegać acetylacji i być wydany z moczem jako kwas merkapturowy (Fustinoni i in. 2002).

1,2-Epoksybutan może wiązać się z glutationem i ulegać wydalaniu z moczem jako mieszanina 1-hydroksy-2-(-acetylocysteinylo)but-3-enu i 1-(*N*-acetylocysteinylo)-2-hydroksybut-3-enu (HAB). But-3-eno-1,2-diol może wiązać się i być eliminowany jako 1,2-dihydroksy-4-(*N*-acetylocystein-S-ylo)butan (DHAB), (van Sittert i in. 2000). 1,2:3,4-Diepoksybutan i 1,2-epoksybutano-3,4-diol mogą się wiązać i być wydane jako trihydroksybutylowa pochodna kwasu merkapturowego. DHAB i HAB wykryto w moczu pracowników narażonych na buta-1,3-diol, przy czym DHAB był głównym metabolitem, którego obecność stwierdzano w moczu ludzi (Osterman-Golkar, Bond 1996). Trihydroksybutylową pochodną kwasu merkapturowego wykryto w moczu szczurów narażanych na buta-1,3-dien, natomiast nie stwierdzono jego obecności w moczu ludzi (Fustinoni i in. 2002).

U myszy główną drogą detoksykacji 1,2-epoksybut-3-enu jest jego wiązanie i wydalanie w postaci HAB (Bond, Medinsky 2001).

Buta-1,3-dien i jego metabolity są wydane z organizmu głównie z moczem oraz z powietrzem wydychanym. Odsetek wchłoniętej dawki ¹⁴C-buta-1,3-dienu wydany tymi drogami wynosi 75 ÷ 85%. Myszy narażane na buta-1,3-dien o większych stężeniach wydają większe ilości buta-1,3-dienu w niezmienionej formie, a szczury w większej ilości ditlenek węgla (CO₂), co może wskazywać na wysycenie procesu metabolicznego u myszy narażanych inhalacyjnie na buta-1,3-dien o większych stężeniach (ACGIH 2006).

Wydalanie buta-1,3-dienu znakowanego węglem ¹⁴C u myszy i szczurów przebiega szybko, czas półtrwania wynosi 2 ÷ 10 h (Bond i in. 1987). Wydalanie ¹⁴CO₂ z powietrzem wydychanym wzrasta u myszy i szczurów wraz ze zwiększeniem stężenia w powietrzu (Bond i in. 1986).

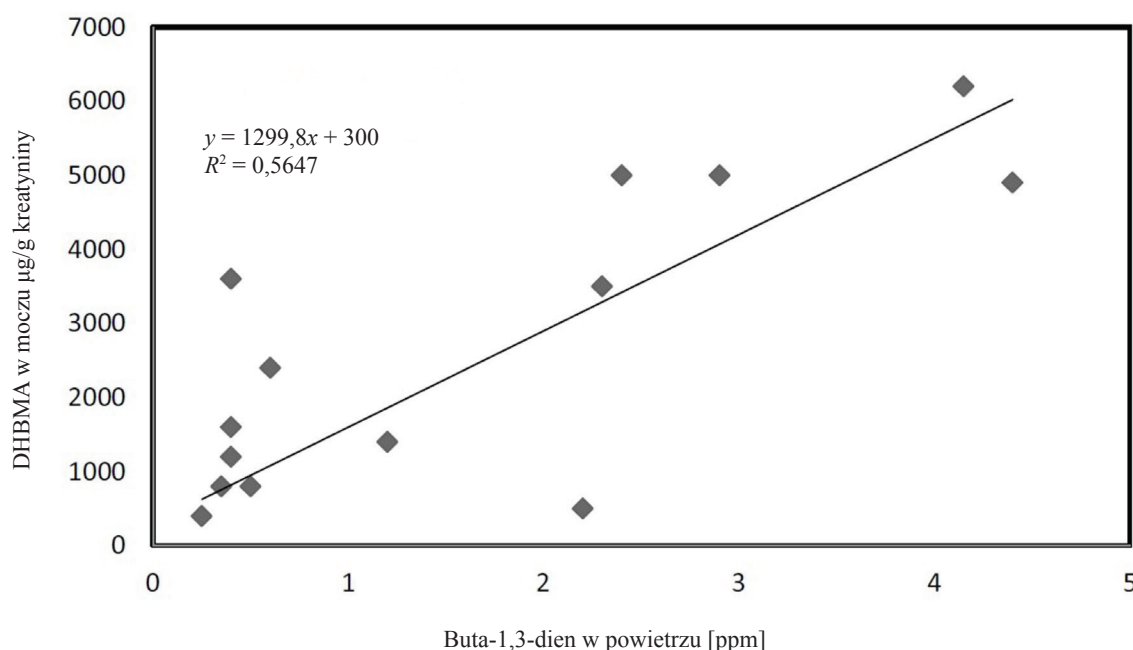
Badacze stwierdzili, że u myszy i szczurów narażanych inhalacyjnie na znakowany węglem ¹⁴C buta-1,3-dien wydalaniu z powietrzem uległo 27 ÷ 77% dawki, a z moczem 27 ÷ 48% dawki

(Bond i in. 1986). Natomiast u małp, w okresie pierwszych 70 h po narażeniu, zostało wydalone z powietrzem wydychanym jako ditlenek węgla (CO_2) około 56% dawki, z moczem 39% dawki, a z kałem 0,8% dawki (Dahl i in. 1990).

Eksperti ACGIH (2006) zalecili przyjęcie biologicznych wskaźników 8-godzinnego narażenia zawodowego na buta-1,3-dien o stężeniu $4,42 \text{ mg/m}^3$. Wskaźnikami tymi są: 1,2-dihydrokso-4-(*N*-acetylocystein-*S*-ylo)butan w moczu i addukty hemoglobiny – mieszanina *N*-[1-(hydroksymetylo)prop-2-enylo]waliny i *N*-(2-hydroksybut-3-enylo)waliny we krwi. Narażenie to odzwierciedla stężenie 1,2-dihydrokso-4-(*N*-acetylocystein-*S*-ylo)butanu równe $2,5 \text{ mg/l}$ mierzone na zakończenie zmiany roboczej, a narażenie w okresie ostatnich 120 dni obrazuje stężenie mieszaniny adduktów na poziomie $2,5 \text{ pmol/gHb}$. Jednakże w niektórych pracach nie wykazano istotnej zależności pomiędzy stężeniem buta-1,3-dien w powietrzu a stężeniem metabolitu w moczu oraz tylko w jednej pracy wykazano istotną zależność pomiędzy stężeniem tego związku w powietrzu a stężeniem adduktów hemoglobiny

we krwi. Mimo wymienionych zastrzeżeń eksperti ACGIH zaproponowali, aby przyjąć te wskaźniki narażenia (ACGIH 2006).

W Niemczech w 2005 r., na podstawie istniejących danych dotyczących wydalanego kwasu merkapturowego z moczem, opracowano zależności ilości wydanych metabolitów od stężenia buta-1,3-dien w powietrzu, na jakie narażeni byli pracownicy (MAK 2010). Pod uwagę wzięto głównie wydanie kwasu merkapturowego but-3-eno-1,2-diolu (*N*-acetylo-*S*-(3,4-dihydroksybutylo)-*L*-cysteina (metabolit M1, inna nazwa to 1,2-dihydrokso-4-(*N*-acetylocystein-*S*-ylo)butan, DHBMA), ponieważ metabolit ten stanowi ponad 97% wszystkich kwasów merkapturowych wydanych z moczem (MAK 2010). Dzięki weryfikacji tych danych i standaryzacji na kreatyninę w moczu było możliwe opracowanie zależności, przedstawionej na rysunku 3. (MAK 2013).



Rys. 3. Zależność wydalanego kwasu merkapturowego but-3-eno-1,2-diolu (DHBMA, µg/g kreatyniny) od stężenia buta-1,3-dien w powietrzu (ppm)

Przedstawiona zależność może być zastosowana do opracowania dopuszczalnego stężenia w materia-

le biologicznym (DSB) dla pracowników zawodowo narażonych na buta-1,3-dien.

MECHANIZM DZIAŁANIA TOKSYCZNEGO

Istnieje wiele danych dotyczących mechanizmu działania rakotwórczego buta-1,3-dien, obejmujących: toksykokinetykę, metabolizm, biomarkery, genotoksyczność i biologię molekularną. Za działanie rakotwórcze buta-1,3-dienu odpowiedzialne są jego metabolity. Wiedza na ten temat pochodzi z wyników obserwacji, na podstawie których wiadomo, że aby doszło do działania mutagennego buta-1,3-dienu, potrzebna jest aktywacja metaboliczna (Jackson i in. 2000) oraz że epoksydy reagujące z DNA, tworzone podczas biotransformacji buta-1,3-dienu, są bezpośrednimi mutagenami (IARC 1999; 2008). Stąd wynika, że metabolizm buta-1,3-dienu, tworzenie reaktywnych epoksydów i oddziaływanie tych epoksydów z DNA prowadzące do mutagenezy są prawdopodobnie kluczowymi stadiami w mechanizmie działania rakotwórczego tego związku (IARC 2012).

Buta-1,3-dien powoduje nowotwory u ludzi i gryzoni poprzez metabolizm do epoksydowych metabolitów, które reagując z DNA, wywołują zaburzenia genetyczne w protoonkogenach lub genach supresorowych nowotworów (Melnick, Kohn

1995). Wykazano, że mikrosomy wątroby: myszy, szczurów i człowieka utleniają buta-1,3-dien do epoksybutenu (Csanady i in. 1992), a następnie utleniają monoepoksyd do diepoksybutanu (Seaton i in. 1995). Metabolity te tworzą addukty N⁷-alkilguaninowe, które obserwowano w DNA wątroby myszy narażonych na buta-1,3-dien oraz w moczu pracowników narażonych na ten związek. Aktywowane K-ras onkogeny i inaktywowane geny supresorowe nowotworów, których obecność stwierdzano w nowotworach wywołanych przez buta-1,3-dien u myszy, są analogiczne do zaburzeń genetycznych często obserwowanych w nowotworach u ludzi. Stwierdzano także zależne od dawki zwiększenie częstości mutacji *Hprt* w limfocytach myszy narażonych na buta-1,3-dien lub jego epoksydowe metabolity oraz u pracowników narażonych zawodowo. Spektrum mutacji wywoływanych przez buta-1,3-dien i jego epoksydowe metabolity w *Hprt locus* w limfocytach myszy jest podobne do mutacji wywoływanych przez tlenek etylenu, związek o znanym działaniu alkilującym (NTP 2016).

DZIAŁANIE ŁĄCZNE

Oceniano zależność pomiędzy narażeniem zawodowym na: buta-1,3-dien, styren i dimetyloditiokarbaminian a umieralnością z powodu białaczek u pracowników zatrudnionych przy syntezie gumy. Dane na temat zgonów z powodu białaczek pochodziły z aktów zgonów i rejestrów medycznych. Za pomocą analizy regresji oceniono ryzyko względne (RR) u pracowników narażonych na każdą z ocenianych substancji chemicznych i porównano z danymi na temat pracowników nienarażonych. Częstość białaczek była dodatnio skorelowana z narażeniem na buta-1,3-dien – współczynniki RR wynosiły: 1; 1,2; 2 i 3,8, odpowiednio dla narażenia: $0 > 0 < 86,3$; $86,3 < 362,2$ i $> 362,2$ ppm/rok. Stwierdzono, że jedynie ryzyko względne dla grupy o największym narażeniu było statystycznie istotne (Delzell i in. 2001).

Analizowano częstość zgonów z powodu różnych form białaczek w gniazdowym badaniu kliniczno-kontrolnym 58 przypadków nowotworów układu limfohematopoetycznego w kohorcie pracowników 8 zakładów produkcji gumy styrenowo-butadienowej. Iloraz szans (OR) związany z narażeniem

na buta-1,3-dien o stężeniu $2,2 \text{ mg/m}^3$ (1 ppm) był większy w przypadku białaczek (26 przypadków; OR = 1,5; 95% CI = $1,07 \div 2,1$) i choroby Hodgkina (8 przypadków; OR = 1,73; 95% CI = $0,99 \div 3,02$). Większy iloraz szans (OR) dla białaczek i mięsaka limfatycznego (ocenianych łącznie lub oddzielnie), jak również szpiczaka, był związany z dodatkowym narażeniem na styren o stężeniu $4,2 \text{ mg/m}^3$ (1 ppm). Umieralność z powodu białaczek była także zależna od skumulowanego narażenia na styren (Matanoski i in. 1997).

Stosując model regresji Coxa, analizowano zależność pomiędzy narażeniem na buta-1,3-dien i styren a przypadkami zgonów z powodu: białaczki ($n = 114$), chłoniaka nieziarniczego ($n = 89$) oraz szpiczaka mnogiego ($n = 48$) wśród pracowników zakładów przemysłu gumowego. Stwierdzono, że narażenie na buta-1,3-dien i styren (wyrażone jako ppm – lata narażenia) silnie korelowało ze zgonami z powodu białaczki ($p < 0,0001$); 99 przypadków zgonów nastąpiło u pracowników narażonych jednocześnie na buta-1,3-dien i styren, jedynie 5 przypadków stwier-

dzono u osób, które były narażone na styren a nie narażone na buta-1,3-dien. Ponadto stwierdzono, że narażenie na styren a nie buta-1,3-dien korelowało ze zgonami z powodu chłoniaka nieziarniczego, na-

tomiast narażenie na buta-1,3-dien i styren nie było związane ze zgonami z powodu szpiczaka mnogiego (Sathiakumar i in. 2015).

ZAŁĘŻNOŚĆ EFEKTU TOKSYCZNEGO OD WIELKOŚCI NARAŻENIA

Dostępne dane toksykologiczne są niewystarczające do wykazania zależności skutku toksycznego od wielkości narażenia na buta-1,3-dien.

NAJWYŻSZE DOPUSZCZALNE STĘŻENIE (NDS) W POWIETRZU NA STANOWISKACH PRACY

Istniejące wartości NDS i ich podstawy

Wartości normatywów higienicznych buta-1,3-dieniu przedstawiono w tabeli 6. Najwyższe dopuszczalne stężenie (NDS) tego związku w powietrzu środowiska pracy ustalono w różnych państwach na

bardzo zróżnicowanych poziomach – od 1 mg/m³ w Szwecji, poprzez 22 mg/m³ w Danii i Wielkiej Brytanii do 46,2 mg/m³ w Holandii.

Istniejące wartości normatywów higienicznych buta-1,3-dieniu w różnych państwach zebrano w tabeli 6.

Tabela 6. Wartości normatywów higienicznych buta-1,3-dieniu przyjęte w różnych państwach (ACGIH 2015; CIOP 2012; GESTIS... 2017; Rozporządzenie... 2014; RTECS 2012)

Państwo (organizacja, rok)	Wartość NDS, mg/m ³	Wartość NDSch, mg/m ³	Uwagi
Australia	22	–	–
Austria (2007)	11	44	–
Belgia (2002)	4,5	–	Carcinogen
Dania (2002)	22	44	–
Finlandia (2009)	2,2	–	Carcinogen
Holandia (2003)	46,2	–	–
Irlandia (2002)	2,2	–	Carcinogen–
Niemcy	–	–	Carcinogen 1, Muta. 2
Niemcy (DFG)	5 (2 ppm) 0,5 (0,2 ppm)	–	ryzyko tolerowane 4 : 1 000 ryzyko akceptowalne 4 : 10 000
Nowa Zelandia	22	–	–
Norwegia (1999)	2,2	–	Carcinogen, Repro–
Polska (2009)	4,4	–	Rakotw. kat. 1 Muta. at. 2 Carc. 1A Muta. 1B Ft
Szwajcaria (2011)	11	–	–
Szwecja (2005)	1	10	Carcinogen
UE (SCOEL), (2007)	–	–	działanie genotoksyczne, nie ustalono OEL wartość wiążąca BOELV
UE (dyrektywa 1977/2398/UE)	2,2	–	–
USA – OSHA	2,21	11	–
USA – NIOSH	–	–	Carcinogen
USA – ACGIH	4,4	–	A2

Objaśnienia:
OEL – dopuszczalne narażenie zawodowe.
BOELV – wartość wiążąca dopuszczalnego narażenia zawodowego.
Ft – substancja działająca toksycznie na płód.
A2 – substancja o prawdopodobnym działaniu rakotwórczym na ludzi.

W niektórych państwach ustalono również wartość najwyższego dopuszczalnego stężenia chwilowego (NDSCh) lub normatywy opatrzone informacją, że jest to kancerogen.

Dotychczas obowiązująca wartość normatywu higienicznego buta-1,3-dien w Polsce (NDS) wynosi $4,4 \text{ mg/m}^3$ (Rozporządzenie... 2014).

Uzasadnienie istniejącej wartości NDS w Polsce

Weryfikacja obowiązującej wcześniej wartości NDS buta-1,3-dien (10 mg/m^3) przeprowadzona została przez Sitarek i Szymczaka na podstawie szacowania ryzyka działania rakotwórczego (Sitarek, Szymczak 2009).

Szacowanie ryzyka przeprowadzono w oparciu o podstawowe wyniki badania kohortowego (Delzell i in. 2001) dotyczące skutków narażenia na buta-1,3-dien oraz współczynnik zachorowalności na nowotwory układu limfohematopoetycznego w populacji generalnej mężczyzn w Polsce, który w latach 2002-2004 wynosił średnio $9,8 \cdot 10^{-5}$ (Wojciechowska i in. 2004; 2005; 2006). Zastosowano model regresyjny Coxa.

Oszacowane dodatkowe ryzyko zgonu z powodu nowotworów układu limfohematopoetycznego w następstwie 40-letniego narażenia zawodowego na buta-1,3-dien o stężeniu $2,21 \text{ mg/m}^3$ wynosiło $5 \cdot 10^{-5}$, natomiast w następstwie narażenia o stężeniu $4,81 \text{ mg/m}^3 - 1 \cdot 10^{-4}$.

Na podstawie oceny ryzyka nowotworów układu limfohematopoetycznego zaproponowano przyjęcie stężenia $4,4 \text{ mg/m}^3$ buta-1,3-dien za wartość najwyższego dopuszczalnego stężenia (NDS) w powietrzu środowiska pracy oraz następujące wskaźniki narażenia w materiale biologicznym:

- $2,5 \text{ mg/l}$ 1,2-dihydroksy-4-(*N*-acetylocystein-S-ylo)butanu w moczu mierzone na zakończenie zmiany roboczej
- $2,5 \text{ pmol/gHb}$ – addukty hemoglobiny: mieszanina *N*-[1-(hydroksymetylo)prop-2-enylo]waliny i *N*-(2-hydroksybut-3-enylo)waliny we krwi obrazujące narażenie w okresie ostatnich 120 dni.

Brak było podstaw do wyznaczenia wartości najwyższego dopuszczalnego stężenia chwilowego (NDSCh) buta-1,3-dien.

Uzasadnienie wartości TLV

Zalecaną przez ACGIH wartość TLV oparto o wyniki dotyczące występowania nowotworów u zwierząt i w badanych populacjach ludzi (ACGIH 2001).

Rozbieżności dotyczą nie tylko różnic międzygatunkowych, lecz także potencjału rakotwórczego i zależności dawka-odpowiedź. Ponadto wydaje się prawdopodobne, że myszy mogą bardziej wydajnie metabolizować buta-1,3-dien do rakotwórczych metabolitów niż szczury czy ludzie, przy stężeniach porównywalnych do obserwowanych w narażeniu zawodowym (Csanady i in. 1992).

Wśród pracowników narażonych na buta-1,3-dien występuje mniejsza częstość zgonów ogólnie i z powodu nowotworów niż w populacji generalnej. Jednak śmiertelność (ang. *mortality*) z powodu raka układu limfohematopoetycznego budzi zaniepokojenie, ponieważ w głównych badaniach wykazano zwiększenie częstości występowania niektórych rodzajów nowotworów tego układu (Divine 1990; Lemen i in. 1990; Matanoski i in. 1990). Zwiększona częstość występowania nowotworów zwykle dotyczyła pracowników narażanych krótko, a komórkowy rodzaj nowotworu nie zawsze był taki sam. Brak jest rzeczywistych danych dotyczących narażenia w tych badaniach, a częstość występowania raków układu limfohematopoetycznego nie korelowała z długością zatrudnienia czy okresu latencji (Acquavella 1990).

Z drugiej strony stwierdzono, że u pracowników narażonych występują takie same komórkowe rodzaje nowotworów, jakie obserwowano w badaniach na zwierzętach. Stąd wyciągnięto wniosek, że buta-1,3-dien jest potencjalnym kancerogenem dla ludzi, o względnie niewielkiej sile działania. Przytaczane poziomy narażenia w przemyśle w latach 80. XX wieku, zwykle wynoszące 25 ppm i poniżej (Acquavella 1990), świadczą o niskim ryzyku w porównaniu z poziomami obserwowanymi w latach 40. i 50. XX wieku (NIOSH 1977).

Narażenie na związki rakotwórcze powinno być utrzymywane na możliwie najniższym poziomie. Rekomendowana wartość TLV-TWA, wynosząca około $4,42 \text{ mg/m}^3$ (2 ppm), powinna zapewnić wystarczający margines bezpieczeństwa w odniesieniu do ryzyka nowotworowego u ludzi zawodowo narażonych na buta-1,3-dien. Dodatkowo, zalecono oznaczenie normatywu A2 – prawdopodobny kancerogen dla ludzi, na podstawie dostępnych wyników badań ludzi i zwierząt doświadczalnych. Brak jest wystarczających danych, aby wprowadzić oznakowanie o wchłanianiu przez skórę „Skin” lub o działaniu uczulającym „SEN” oraz zarekomendować wartość chwilową TLV-STEL.

Eksperti ACGIH zalecają przyjęcie biologicznych wskaźników 8-godzinnego narażenia zawo-

dowego na buta-1,3-dien o stężeniu 4,42 mg/m³ (ACGIH 2006). Wskaźnikami tymi są: 1,2-dihydroksy-4-(*N*-acetylocystein-*S*-ylo)butan w moczu i addukty hemoglobiny, stanowiące mieszaninę *N*-[1-(hydroksymetylo)prop-2-enilo]waliny i *N*-2-(hydroksybut-3-enilo)waliny we krwi. Narażenie to odzwierciedla stężenie 1,2 dihydroksy-4-(*N*-acetylocystein-*S*-ylo)butanu równe 2,5 mg/l mierzone na zakończenie zmiany roboczej, a narażenie w okresie ostatnich 120 dni to stężenie mieszaniny adduktów wynoszące 2,5 pmol/gHb.

Uzasadnienie wartości TWA

W SCOEL (2007) ustalenie wartości OEL substancji rakotwórczej lub mutagennej uzależniono od sposobu (rodzaju) oraz mechanizmu jej działania rakotwórczego, tzn. czy substancja wykazuje działanie genotoksyczne, czy tego działania nie wykazuje. Ze względu na genotoksyczne działanie buta-1,3-dienu w SCOEL nie ustalono dla tego związku wartości OEL. Przeprowadzono ocenę ryzyka wystąpienia białaczki u ludzi zawodowo narażonych na buta-1,3-dien o różnych stężeniach przez cały okres aktywności zawodowej z zastosowaniem różnych modeli ekstrapolacji wyników badań zwierząt (duże dawki) na ludzi (małe dawki). Obliczono, że ryzyko dodatkowych przypadków zgonów z powodu białaczki w populacji 1 000 dorosłych mężczyzn narażonych na buta-1,3-dien o stężeniu 2,21 mg/m³ (1 ppm) przez cały czas aktywności zawodowej (40 lat, pomiędzy 25. a 65. rokiem życia) wynosi $0 \div 10,78$ dodatkowych zgonów z powodu białaczki (pomiędzy 25. a 85. rokiem życia) w stosunku do 5 zgonów z powodu białaczki u osób nienarażonych zawodowo na buta-1,3-dien (SCOEL 2007).

Podstawy proponowanej wartości NDS

Buta-1,3-dien jest związkiem o udowodnionym działaniu rakotwórczym na ludzi, działającym poprzez mechanizm genotoksyczny. Powoduje głównie nowotwory układu limfohematopoetycznego.

Obowiązująca w Polsce wartość NDS buta-1,3-dienu wynosi 4,4 mg/m³. Pracy w warunkach narażenia na takie stężenie przez 40 lat odpowiada dodatkowe ryzyko białaczki równe $1,66 \cdot 10^{-6}$ (Sitarek, Szymczak 2012). Na podstawie danych, zebranych w tej dokumentacji, brak jest podstaw merytorycznych do zmniejszenia wartości NDS obowiązującej w Polsce.

W 2016 r. Komisja Europejska wystąpiła z wnioskiem o ustalenie stężenia 2,2 mg/m³ jako wartości

wiążącej (BOELV). W dyrektywie Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) dla buta-1,3-dienu podano wartość BOELV na poziomie 2,2 mg/m³ (Dyrektywa... 2017). Dyrektywa wejdzie w życie w państwach członkowskich UE 17 stycznia 2020 r.

Zgodnie z dyrektywą UE zaproponowano przyjąć stężenie 2,2 mg/m³ (1 ppm) jako wartość NDS buta-1,3-dienu w Polsce, co w znacznym stopniu zwiększy margines bezpieczeństwa dla pracowników zawodowo narażonych na buta-1,3-dien (Dyrektywa... 2017). W związku ze zmniejszeniem wartości NDS zmianie ulegną także wskaźniki DSB. Zgodnie z danymi przedstawionymi w opracowaniach MAK stężeniu takiemu odpowiadają następujące wartości w materiale biologicznym:

- 1,6 mg 1,2-dihydroksy-4-(*N*-acetylocystein-*S*-ylo)butanu/g kreatyniny w moczu, mierzone na zakończenie zmiany roboczej;
- 2,1 pmol/g Hb – adduktów z hemoglobiną, będących mieszaniną *N*-[1-(hydroksymetylo)prop-2-enilo]waliny i *N*-(2-hydroksybut-3-enilo)waliny we krwi, obrazujące narażenie w okresie ostatnich 120 dni (MAK 2010; 2013).

Normatyw oznakowano „Carc. 1A” – substancja o udowodnionym działaniu rakotwórczym dla człowieka i „Muta. 1B” – substancja, która jest rozpatrywana jako mutagenna dla człowieka.

Należy także podkreślić, że oszacowane dodatkowe ryzyko powstania białaczki przy 40-letnim okresie narażenia na buta-1,3-dien o stężeniu 2,2 mg/m³, zgodnie z modelem opracowanym przez Sitarek i Szymczaka, wynosi $8 \cdot 10^{-7}$, jest więc pomijalnie małe w porównaniu z ryzykiem dla populacji generalnej w Polsce, które wynosi $7,15 \cdot 10^{-5}$ (Sitarek, Szymczak 2012).

W dokumentacji IOM (ang. *Institute of Occupational Medicine*) oszacowano, że w UE około 27 600 pracowników jest potencjalnie narażonych na buta-1,3-dien (IOM 2011). Około 4,3% pracowników jest narażonych na duże stężenia buta-1,3-dienu powyżej 11 mg/m³ (5 ppm), 27,8% na stężenia powyżej 2,2 mg/m³ oraz 45,8% na stężenia powyżej 1,1 mg/m³ (0,5 ppm). Najmniejsze stężenia buta-1,3-dienu w przemyśle mogą osiągnąć poziom poniżej 1,1 mg/m³ (0,5 ppm). Oceniono, że poziomy stężeń w przemyśle, gdzie jest stosowany buta-1,3-dien, ulegają zmniejszeniu średnio o 7% rocznie. W raporcie oszacowano, że w 2010 r. w UE 1 zgon nastąpił wskutek nowotworu układu limfohematopoetycznego, na podstawie danych o 2 przypad-

kach, które mogły być związane z wcześniejszym narażeniem na buta-1,3-dien, co odpowiada około 0,0014% wszystkich zgonów z powodu nowotworów układu limfohematopoetycznego wśród narażonych pracowników. Jeżeli nie zostaną podjęte działania zmniejszające narażenie pracowników na buta-1,3-dien, na podstawie przedstawionych danych, w 2060 r. z powodu nowotworów układu limfohematopoetycznego wystąpią 2 zgony.

Koszty zdrowotne nowotworów w latach 2010-2060 oszacowano na $41 \div 167$ mln EUR (w analizie uwzględniono: utracony dochód, zmniejszenie wydajności, koszty medyczne, skrócenie lat życia oraz koszty niematerialne: emocjonalne i fizyczne z powodu choroby nowotworowej). Korzyści dla zdrowia przy przyję-

ciu wartości wiążącej buta-1,3-dien na poziomie $2,2 \text{ mg/m}^3$ oszacowano na $0,1 \div 0,6$ mln EUR. Przyjęcie wartości wiążącej buta-1,3-dien na poziomie $2,2 \text{ mg/m}^3$ (1 ppm) będzie wiązało się dla przedsiębiorstw z poniesieniem kosztów związanych z: wykonywaniem dodatkowych pomiarów na stanowiskach pracy w relacji do nowej wartości OEL, zastosowaniem nowych sytemów wentylacji, modernizacji urządzeń rozładunku i załadunku oraz kontroli wycieków, a także stosowaniem odpowiednich ochron indywidualnych. Oszacowano, że w latach 2010-2069 koszty, które będą musiały ponieść przedsiębiorstwa, wyniosą $0 \div 56$ mln EUR. Nie przewiduje się zamykania zakładów (IOM 2011).

PIŚMIENNICTWO

ACGIH (2001). 1,3-Butadiene. Documentation of the threshold limit values.

ACGIH (2006). Documentation of the threshold limits values. Ed. 6. 1,3-Butadiene Recommended. Cincinnati, BEI.

ACGIH (2015). Guide to Occupational Exposure Values.

Acquavella J.F. (1990). Future directions in epidemiologic studies of 1,3-butadiene-exposed workers. *Environ. Health Perspect.* 86, 129–134 [cyt. za: ACGIH 2001].

Adler I.D., Cao J., Filser J.G., Gassner P., Kessler W., Kliesch U., Neuhauser-Klaus A., Nüsse M. (1994). Mutagenicity of 1,3-butadiene inhalation in somatic and germinal cells of mice. *Mutat. Res.* 309, 307–314.

Adler I.D., Filser J.G., Gassner P., Kessler W., Schoneich J., Schriever-Schwemmer G. (1995). Heritable translocations induced by inhalation exposure of male mice to 1,3-butadiene. *Mutat. Res.* 347, 121–127

Adler I.D., Filser J., Gonda H., Schriever-Schwemmer G. (1998). Dose response study of buta-1,3-diene-induced dominant lethal mutation and heritable translocations in germ cells of male mice. *Mutat. Res.* 397, 85–92.

Albertini R.J., Sram R.J., Vacek P.M., Lynch J., Wright M., Nicklas J.A., Boogaard P.J., Henderson R.F., Swenberg J.A., Tate A.D., Ward J.B. Jr. (2001). Biomarkers for assessing occupational exposures to 1,3-butadiene. *Chem. Biol. Interact.* 135-136, 429–453.

Albertini R.J., Sram R.J., Vacek P.M., Lynch J., Nicklas J.A., van Sittert N.J., Boogaard P.J., Henderson R.F., Swenberg J.A., Tate A.D., Ward J.B. Jr, Wright M.,

Ammerheuser M.M., Binkova B., Blackwell W., de Zwart F.A., Kratoch D., Krone J., Megens H., Musilova P., Rajská G., Ranasinghe A., Rosenblatt J.I., Rossner P., Rubes J., Sullivan L., Upton P., Zwinderman A.H. (2003). Biomarkers in Czech workers exposed to 1,3-butadiene: a transitional epidemiologic study. *Res. Rep. Health Eff. Inst.* 16, 1–141 (discussion: 143–162).

Albertini R.J., Sram R.J., Vacek P.M., Lynch J., Rossner P., Nicklas J.A., McDonald J.D., Boysen G., Georgieva N., Swenberg J.A. (2007). Molecular epidemiological studies in 1,3-butadiene exposed Czech workers: female-male comparisons. *Chem. Biol. Interact.* 166, 63–77.

Anderson D., Edwards A.J., Brinkworth M.H. (1993). Male-mediated F1 effects in mice exposed to buta-1,3-diene. *IARC Scientific Publication No. 127*, 171–181.

Anderson D., Dobrzyńska M.M., Jackson L.I., Yu T.W., Brinkworth M.H. (1997). Somatic and germ cell effects in rats and mice after treatment with 1,3-butadiene and its metabolites, 1,2-epoxybutene and 1,2,3,4-diepoxybutane. *Mutat. Res.* 391, 233–242.

Araki A., Noguchi T., Kato F., Matsushima T. (1994). Improved method for mutagenicity testing of gaseous compounds by testing a gas sampling bag. *Mutat. Res.* 307, 335–344.

Arce G.T., Vincent D.R., Cunningham M.J., Choy W.N., Sarraf A.M. (1990). In vitro and in vivo genotoxicity of 1,3-butadiene and metabolites. *Environ. Health Perspect.* 86, 75–78.

ATSDR (2012). Toxicological profile for 1,3-butadiene. US Department of Health and Human Service. Agency for Toxic Substances and Disease Registry.

- Begemann P., Sram R.J., Neumann H.G. (2001). Hemoglobin adducts of epoxybutene in workers occupationally exposed to 1,3-butadiene. *Arch. Toxicol.* 74, 680–687.
- Bevan C., Stadler J.C., Elliott G.S., Frame S.R., Baldwin J.K., Leung H.W., Moran E., Panepinto A.S. (1996). Subchronic toxicity of 4-vinylcyclohexene in rats and mice by inhalation exposure. *Fundam. Appl. Toxicol.* 32, 1–10.
- Bolt H.M., Roos P.H., Thier R. (2003). The cytochrome-450 isoenzyme CYP2E1 in the biological processing of industrial chemicals: consequences for occupational and environmental medicine. *Int. Arch. Occup. Environ. Health* 76, 174–185.
- Bond J.A., Dahl A.R., Henderson R.F., Dutcher J.S., Mauderly J.L., Birnbaum L.S. (1986). Species differences in the disposition of inhaled butadiene. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 84, 617–627.
- Bond J.A., Dahl A.R., Henderson R.F., Birnbaum L.S. (1987). Species differences in the disposition of inhaled butadiene in tissues. *Am. Ind. Hyg. Assoc. J.* 48, 10, 867–872.
- Bond J.A., Medinsky M.A. (2001). Insights into the toxicokinetics and toxicodynamics of 1,3-butadiene. *Chem. Biol. Interact. Prev.* 135–136, 599–614.
- Boogaard P.J., Sumner S.C., Bond J.A. (1996a). Glutathione conjugation of 1,2:3,4-diepoxybutane in human liver and rat and mouse liver and lung in vitro. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 136, 307–316.
- Boogaard P.J., Sumner S.C., Turner M.J., Bond J.A. (1996b). Hepatic and pulmonary glutathione conjugation of 1,2:3,4-diepoxybutane in human, rat and mouse in vitro. *Toxicology* 113, 297–299.
- Boogaard P.J. (2002). Use of haemoglobin adducts in exposure monitoring and risk assessment. *J. Chromatogr. B Analyt. Technol. Biomed. Life Sci.* 778, 309–322.
- Boysen G., Georgieva N.I., Upton P.B., Jayaraj K., Li Y., Walker V.E., Swenberg J.A. (2004). Analysis of diepoxide-specific cyclic N-terminal globin adducts in mice and rats after inhalation exposure to 1,3-butadiene. *Cancer Res.* 64, 8517–8520.
- Boysen G., Georgieva N.I., Upton P.B., Walker V.E., Swenberg J.A. (2007). N-terminal globin adducts as biomarkers for formation of butadiene derived epoxides. *Chem. Biol. Interact.* 166, 84–92.
- Brinkworth M.H., Anderson D., Hughes J.A., Jackson L.I., Yu T.W., Nieschlag E. (1998). Genetic effects of 1,3-butadiene of the mouse testis. *Mutat. Res.* 397, 67–75.
- Brunnemann K.D., Kagan M.R., Cox J.E., Hoffmann D. (1990). Analysis of 1,3-butadiene and other selected gas-phase components in cigarette mainstream and sidestream smoke by gas chromatography-mass selective detection. *Carcinogenesis* 11, 1983–1968.
- Carpenter C.P., Shaffer C.B., Weil C.S., Smyth H.F. Jr. (1944). Studies on the inhalation of 1,3-butadiene; with a comparison of its narcotic effect with benzol, toluol, and styrene, and a note on the elimination of styrene by the human. *J. Ind. Hyg. Toxicol.* 26, 69–78.
- Cheng H., Sathakumar N., Graff J., Matthews R., Delzell E. (2007). 1,3-Butadiene and leukemia among rubber industry workers: exposure-response relationships. *Chem. Biol. Interact.* 166(1-3), 15–24.
- Choy W.N., Vlachos D.A., Cunningham M.J., Arce G.T., Sarraf A.M. (1986). Genotoxicity of 1,3-butadiene. Induction of bone marrow micronuclei in B6C3F1 mice and Sprague-Dawley rats in vivo. *Environ. Mutagen.* 8 (suppl. 6), 18.
- CIOPI (2012). Czynniki szkodliwe w środowisku pracy. Wartości dopuszczalne.
- Citti L., Gervasi P.G., Turchi G., Bellucci G., Bianchini R. (1984). The reaction of 3,4-epoxy-1-butene with deoxyguanosine and DNA in vitro: synthesis and characterization of the main adducts. *Carcinogenesis* 5, 47–52.
- Conner M.K., Luo J.E., Gutierrez de Gotera O. (1983). Induction and repair of sister-chromatid exchanges in multiple murine tissues in vivo by diepoxybutane. *Mutation Res.* 108, 251–263.
- Crouch C.N., Pullinger D.H., Gaunt I.F. (1979). Inhalation toxicity studies with 1,3-butadiene – 2.3 month toxicity studies in rats. *Am. Ind. Hyg. Assoc. J.* 40, 796–802.
- Csanady G.A., Guengerich F.P., Bond J.A. (1992). Comparison of the biotransformation of 1,3-butadiene and its metabolite, butadiene monoepoxide, by hepatic and pulmonary tissues from humans, rats and mice. *Carcinogenesis* 13(7), 1143–1153.
- Dahl A.R., Bechtold W.E., Bond J.A., Henderson R.F., Mauderly J.L., Muggenburg B.A., Sun J.D., Birnbaum L.S. (1990). Species differences in the metabolism and disposition of inhaled 1,3-butadiene and isoprene. *Environ. Health Perspect.* 86, 65–69.
- de Meester C., Poncelet F., Roberfroid M., Mercier M. (1980). The mutagenicity of butadiene towards *Salmonella typhimurium*. *Toxicol. Lett.* 6, 125–130.
- Delzell E., Sathakumar N., Hovinga M., Macaluso M., Julian J., Larson R., Cole P., Muir D.C. (1996). A follow-up study of synthetic rubber workers. *Toxicology* 113, 182–189.
- Delzell E., Macaluso M., Sathakumar N., Matthews R. (2001). Leukemia and exposure to 1,3-butadiene, styrene and dimethyldithiocarbamate among workers in the

- synthetic rubber industry. *Chem. Biol. Interact.* 135-136, 515-534.
- Delzell E., Sathiakumar N., Graff J., Macaluso M., Maldonado G., Matthews R. (2006). An updated study of mortality among North American synthetic rubber industry workers. *Res. Rep. Health Eff. Inst.* 132, 1-63.
- Ditkowska J., Wojciechowska U., Zatoński W. (2007). Nowotwory złośliwe w Polsce w 2005 roku. Warszawa, Centrum Onkologii – Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie.
- Ditkowska J., Wojciechowska U., Zatoński W. (2009). Nowotwory złośliwe w Polsce w 2007 roku. Warszawa, Centrum Onkologii – Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie.
- Ditkowska J., Wojciechowska U., Zatoński W. (2011). Nowotwory złośliwe w Polsce w 2009 roku. Warszawa, Centrum Onkologii – Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie.
- Divine B.J. (1990). An update on mortality among workers at a 1,3-butadiene facility – preliminary results. *Environ. Health Perspect.* 86, 107-117 [cyt. za: ACGIH 2001].
- Divine B.J., Hartman C.M. (1996). Mortality update of butadiene production workers. *Toxicology* 113, 169-181.
- Divine B.J., Hartman C.M. (2001). A cohort mortality study among workers at a 1,3-butadiene facility. *Chem. Biol. Interact.* 135-136, 535-553.
- Dollard G.J., Dumitrean P., Telling S., Dixon J., Derwent R.G. (2007). Observed trend in ambient concentrations of C2-C8 hydrocarbons in the United Kingdom over the period from 1993 to 2004. *Atmos. Environ.* 41, 2559-2569.
- Duverger M., Lambotte M., Malvoisin E., de Meester C., Poncelet F., Mercier M. (1981). Metabolic activation and mutagenicity of 4 vinylic monomers (vinyl chloride, styrene, acrylonitrile, butadiene). *Toxicol. Eur. Res.* 3, 131-140.
- Dyrektywa Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2017/2398 z dnia 12 grudnia 2017 r. zmieniająca dyrektywę 2004/37/WE w sprawie ochrony pracowników przed zagrożeniem dotyczącym narażenia na działanie czynników rakotwórczych lub mutagenów podczas pracy. *Dz. Urz. UE L 345 z 27.12.2017*, 87.
- ECETOC (2000). 1,3-Butadiene human health aspects. Geneva, International Programme on Chemical Safety Concise International Chemical Assessment Document.
- ECHA (2017). Buta-1,3-diene. Brief Profile [online; dostęp: 2017].
- EPA (1985). Mutagenicity and carcinogenicity assessment of 1,3-butadiene. Washington, Environmental Protection Agency.
- EPA (2002). Health Assessment of 1,3-Butadiene. National Center for Environmental Assessment. Washington, DC, Washington Office of Research and Development, U.S. Environmental Protection Agency.
- Fajen J.M., Roberts D.R., Ungers L.J., Krishnan E.R. (1990). Occupational exposure of workers to 1,3-butadiene. *Environ. Health Perspectives* 86, 11-18.
- Filser J.G., Faller T.H., Bhowmik S., Schuster A., Kessler W., Putz C., Csanady G.A. (2001). First-pass metabolism of 1,3-butadiene in once-through perfused livers of rats and mice. *Chem. Biol. Interact.* 135-136, 249-265.
- Filser J.G., Hutzler C., Meischner V., Veereshwarayya V., Csanady G.A. (2007). Metabolism of 1,3-butadiene to toxicologically relevant metabolites in single-exposed mice and rats. *Chem. Biol. Interact.* 166, 93-103.
- Fustinoni S., Soleo L., Warholm M., Begemann P., Rannug A., Neumann H.G., Swenberg J.A., Vimercati L., Colombi A. (2002). Influence of metabolic genotypes on biomarkers of exposure to 1,3-butadiene in humans. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 11, 1082-1090.
- GESTIS International Limit Values (2017). [http://limitvalue.ifa.dguv.de/], [dostęp: 2017].
- GIS (2015). Główny Inspektor Sanitarny [dane niepublikowane].
- Goggin M., Swenberg J.A., Walker V.E., Tretyakova N. (2009). Molecular dosimetry of 1,2,3,4-diepoxybutane-induced DNA-DNA cross-links in B6C3F1 mice and F344 rats exposed to 1,3-butadiene by inhalation. *Cancer Res.* 69, 2479-2486.
- Graff J.J., Sathiakumar N., Macaluso M., Maldonado G., Matthews R., Delzell E. (2005). Chemical exposures in the synthetic rubber industry and lymphohematopoietic cancer mortality. *J. Occup. Environ. Med.* 47, 916-932.
- Health Canada (2000). Priority Substances List Assessment Report: 1,3-Butadiene [cyt. za: IARC 2012].
- Henderson R.F., Hahn F.F., Barr E.B., Belinsky S.A., Menache M.G., Benson J.M. (1999). Carcinogenicity of inhaled butadiene diepoxide in female B6C3F1 mice and Sprague-Dawley rats. *Toxicol. Sci.* 52, 33-44 [cyt. za: IARC 2012].
- Henderson R.F., Barr E.B., Belinsky S.A., Benson J.M., Hahn F.F., Menache M.G. (2000). 1,3-Butadiene: cancer, mutations, and adducts. Part I: Carcinogenicity of 1,2,3,4-diepoxybutane. *Res. Rep. Health Eff. Inst.* 92, 11-43 [cyt. za: IARC 2012].
- Himmelstein M.W., Turner M.J., Asgharian B., Bond J.A. (1994). Comparison of blood concentrations of 1,3-butadiene and butadiene epoxides in mice and rats exposed to 1,3-butadiene by inhalation. *Carcinogenesis* 15(8), 1479-1486.

- Himmelstein M.W., Asgharian B., Bond J.A. (1995). High concentrations of butadiene epoxides in livers and lungs of mice compared to rats exposed to 1,3-butadiene. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 132, 281–288.
- Himmelstein M.W., Acquavella J.F., Recio L., Medinsky M.A., Bond J.A. (1997). Toxicology and epidemiology of 1,3-butadiene. *Crit. Rev. Toxicol.* 27, 1–108.
- IARC (1992). Monograph on 1,3-butadiene. IARC monographs on the evaluation of the carcinogenic risk to humans. Vol. 54. Lyon, 237–285.
- IARC (1999). Re-evaluation of some organic chemicals, hydrazine and hydrogen peroxide. IARC monographs on the evaluation of the carcinogenic risk to humans. Vol. 71. Lyon, 17–24.
- IARC (2008). 1,3-Butadiene, ethylene oxide and vinyl halides (vinyl fluoride, vinyl chloride and vinyl bromide). IARC monographs on the evaluation of the carcinogenic risk to humans. Vol. 97. Lyon.
- IARC (2012). Monograph on 1,3-butadiene. IARC Monographs on the Evaluation of the Carcinogenic Risk to Humans. Vol. 100F. Lyon.
- IMP (2017). Centralny Rejestr Danych o Narażeniu na Substancje, Mieszanki, Czynniki lub Procesy Technologiczne o Działaniu Rakotwórczym lub Mutagennym. Łódź [dane niepublikowane].
- IOM, Institute of Occupational Medicine Research (2011). Project: P937/19. May 2011.
- Irons R.D., Smith C.N., Stillman W.S., Shah R.S., Steinhagen W.H., Leiderman L.J. (1986a). Macrocytic-megaloblastic anemia in male B6C3F1 mice following chronic exposure to 1,3-butadiene. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 83, 95–100.
- Irons R.D., Smith C.N., Stillman W.S., Shah R.S., Steinhagen W.H., Leiderman L.J. (1986b). Macrocytic-megaloblastic anemia in male NIH Swiss mice following chronic exposure to 1,3-butadiene. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 85, 450–455.
- Irons R.D., Oshimura M., Barrett J.C. (1987). Chromosome aberrations in mouse bone marrow cells following in vivo exposure to 1,3-butadiene. *Carcinogenesis* 8, 1711–1714.
- Jackson T.E., Lilly P.D., Recio L., Schlosser P.M., Medinsky M.A. (2000). Inhibition of cytochrome P450 2E1 decreases, but not eliminates, genotoxicity mediated by 1,3-butadiene. *Toxicol. Sci.* 55, 266–273.
- Kelsey K.T., Wiencke J.K., Ward J., Bechtold W., Fajen J. (1995). Sister-chromatid exchanges, glutathione S-transferase theta deletion cytogenetic sensitivity to diepoxybutane in lymphocytes from butadiene monomer production workers. *Mutat. Res.* 335, 267–273.
- Koc H., Tretyakova N.Y., Walker V.E., Henderson R.F., Swenberg J.A. (1999). Molecular dosimetry of N-7guanine adduct formation in mice and rats exposed to 1,3-butadiene. *Chem. Res. Toxicol.* 12, 566–574.
- Koivisto P., Sorsa M., Pacchierotti F., Peltonen K. (1997). 32P-postlabelling/HPLC assay reveals an enantioselective adduct formation in N7 guanine residues in vivo after 1,3-butadiene inhalation exposure. *Carcinogenesis* 18(2), 439–443.
- Koivisto P., Adler I.D., Pacchierotti F., Peltonen K. (1998). DNA adducts in mouse testes and lung after inhalation exposure to 1,3-butadiene. *Mutat. Res.* 397, 3–10.
- Krause R.J., Elfarra A.A. (1997). Oxidation of butadiene monoxide to meso- and (+/-)-diepoxybutane by cDNA expressed human cytochrome P450s and by mouse, rat, and human liver microsomes: evidence for preferential hydration of meso-diepoxybutane in rat and human liver microsomes. *Arch. Biochem. Biophys.* 337, 176–184.
- Kreiling R., Laib R.J., Bolt H.M. (1986). Alkylation of nuclear proteins and DNA after exposure of rats and mice to [1,4-¹⁴C] 1,3-butadiene. *Toxicol. Lett.* 30, 131–136.
- Landi S., Ponzanelli I., Hirvonen A., Norppa H., Barale R. (1996). Repeated analysis of sister chromatid exchanges induction by diepoxybutane in cultured human lymphocytes: effect of glutathione S-transferase T1 and M1 genotype. *Mutat. Res.* 351, 79–85.
- Lawley P.D., Brookes P. (1967). Interstrand cross-linking of DNA by difunctional alkylating agents. *J. Mol. Biol.* 25, 143–160.
- Lemen R.A., Meinhardt T.J., Crandall M.S., Fajen J.M., Brown D.P. (1990). Environmental epidemiologic investigations in the styrene-butadiene rubber production industry. *Environ. Health Perspect.* 86, 103–106.
- Leiderman L.J., Stillman W.S., Shah R.S., Steinhagen W.H., Irons R.D. (1986). Altered hematopoietic stem cell development in male B6C3F1 mice following to 1,3-butadiene. *Exp. Mol. Pathol.* 44, 50–56.
- Macaluso M., Larson R., Delzell E., Sathikumar N., Hovinga M., Julian J., Muir D., Cole P. (1996). Leukemia and cumulative exposure to butadiene, styrene and benzene among workers in the synthetic rubber industry. *Toxicology* 113, 190–202.
- Macaluso M., Larson R., Lynch J., Lipton S., Delzell E. (2004). Historical estimation of exposure to 1,3-butadiene, styrene, and dimethyldithiocarbamate among synthetic rubber workers. *J. Occup. Environ. Hyg.* 1, 371–390.
- MAK (2010). 1,3-Butadiene. The MAK-Collection Part IV: BAT Value Documentations. Vol. 5. DFG, Deutsche Forschungsgemeinschaft.
- MAK (2013). Addendum zu 1,3-Butadien. BAT Value Documentations. Deutsche Forschungsgemeinschaft.

- Matanoski G., Schwartz L. (1987). Mortality of workers in styrene-butadiene polymer production. *J. Occup. Med.* 29, 675–680.
- Matanoski G.M., Santos-Burgoa C., Schwartz L. (1990). Mortality of a cohort of workers in the styrene-butadiene polymer manufacturing industry 1943-1982. *Environ. Health Perspect.* 86, 107–117.
- Matanoski G., Francis M., Correa-Villasenor A., Elliott E., Santos-Burgoa C., Schwartz L. (1993). Cancer epidemiology among styrene-butadiene rubber workers. *IARC Sci. Publ.* 127, 363–374 [cyt. za: IARC 2012].
- Matanoski G., Elliott E., Tao X., Francis M., Correa-Villasenor A., Santos-Burgoa C. (1997). Lymphohematopoietic cancer and butadiene and styrene exposure in synthetic rubber manufacture. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 837, 157–169.
- McGregor D.B., Brown A., Cattanaach P., Edwards I., McBride D., Caspary W.J. (1988). Responses of the 15178Y tk+/tk- mouse lymphoma cell forward mutation assay: 18 Coded chemicals. *Environ. Mol. Mutag.* 11(1), 91–118 [cyt. za: IARC 1992].
- McMichael A.J., Spirtas R., Kupper L.L. (1974). An epidemiological study of mortality within a cohort of rubber workers, 1964-1972. *J. Occup. Med.* 16, 458–464.
- McMichael A.J., Spirtas R., Gamble J.F., Tousey P.M. (1976). Mortality among workers. Relationship to specific jobs. *J. Occup. Med.* 18, 178–185.
- Meinhardt T.J., Lemen R.A., Crandall M.S., Young R.J. (1982). Environmental epidemiologic investigation of the styrene-butadiene rubber industry. Mortality patterns with discussion of the hematopoietic and lymphatic malignancies. *Scan. J. Work Environ. Health* 8, 250–259.
- Melnick R.L., Huff J., Chou B.J., Miller R.A. (1990). Carcinogenicity of 1,3-butadiene in C57BL/6 x C3HF1 mice at low exposure concentrations. *Cancer Res.* 50, 6592–6599.
- Melnick R.L., Kohn M.C. (1995). Mechanistic data indicate that 1,3-butadiene is a human carcinogen. *Carcinogenesis* 16(2), 157–163.
- Meng Q., Walker D.M., McDonald J.D., Henderson R.F., Carter M.M., Cook D.L. Jr, McCash C.L., Torres S.M., Bauer M.J., Seilkop S.K., Upton P.B., Georgieva N.I., Boysen G., Swenberg J.A., Walker V.E. (2007). Age-, gender-, and species-dependent mutagenicity in T cells of mice and rats exposed by inhalation to 1,3-butadiene. *Chem. Biol. Interact.* 166, 121–131.
- Morrissey R.E., Schwetz B.A., Hackett P.L., Sikov M.R., Hardin B.D., McClanahan B.J., Decker J.R., Mast T.J. (1990). Overview of reproductive and developmental toxicity studies of 1,3-butadiene in rodents. *Environ. Health Perspect.* 86, 79–84.
- NIOSH (1977). Proceedings of NIOSH styrene-butadiene conference. NTIS Pub. No. PB-275-589, Springfield, VA.
- Norppa H., Hirvonen A., Jarventaus H., Uuskula M., Tasa G., Ojajarvi A., Sorsa M. (1995). Role of GSTT1 and GSTM1 genotypes in determining individual sensitivity to sister chromatid exchange induction by diepoxybutane in cultured human lymphocytes. *Carcinogenesis* 16, 1261–1264.
- NTP (1984). NTP technical report on the toxicology and carcinogenesis studies of 1,3-butadiene (CAS No 106-99-0) in B6C3F1 mice (inhalation studies).
- NTP (1987). Inhalation developmental toxicology studies of 1,3-butadiene (CAS 106-99-0) in the rat.
- NTP (1993). Toxicology and carcinogenesis studies of 1,3-butadiene (CAS 106-99-0) in B6C3F1 mice (inhalation studies).
- NTP (2016). 1,3-Butadiene. Report on Carcinogens, Fourteenth Edition.
- Osterman-Golkar S., Bond J.S. (1996). Biomonitoring of 1,3-butadiene and related compounds. *Environ. Health Perspect.* 104(5), 907–915.
- Owen P.E., Glaister J.R., Gaunt I.F., Pullinger D.H. (1987). Inhalation toxicity studies with 1,3-butadiene 3. Two year toxicity/carcinogenicity study in rats. *Am. Ind. Hyg. Assoc. J.* 48, 407–413.
- Pacchierotti F., Tiveron C., Ranaldi R., Bassani B., Cordelli E., Leter G., Spano M. (1998). Reproductive toxicity of 1,3-butadiene in the mouse: analysis of chromosome aberrations in first-cleavage embryos and flow cytometric evaluation of spermatogonial cell killing. *Mutat. Res.* 397, 55–66.
- Pelin K., Hirvonen A., Norppa H. (1996). Influence of erythrocyte glutathione S-transferase T1 on sister chromatid exchanges induced by diepoxybutane in cultured human lymphocytes. *Mutagenesis* 11(2), 213–215.
- Porfirio B., Dallapiccola B., Mokini V., Alimena G., Gandini E. (1983). Failure of diepoxybutane to enhance sister-chromatid exchange levels in Fanconi's anemia patients and heterozygotes. *Hum. Genet.* 63, 117–120 [cyt. za: IARC 1992].
- Powley M.W., Li Y., Upton P.B., Walker V.E., Swenberg J.A. (2005). Quantification of DNA and hemoglobin adducts of 3,4-epoxy-1,2-butanediol in rodents exposed to 3-butane-1,2-diol. *Carcinogenesis* 26, 1573–1580.
- Przygoda R.T., Bird M.G., Whitman F.T., Wojcik N.C., McKee R.H. (1993). Induction of micronuclei in mice and hamsters by 1,3-butadiene. *Environ. Mol. Mutagen.* 21 (suppl. 22), 56.

- Ripp G. (1968). Toxicohygenic characteristics of 1,3-butadiene in the atmosphere. Naush. Tr. Ornsk. Med. Inst. 88, 10 [cyt. za: NTP 1984].
- Rozporządzenie Parlamentu Europejskiego i Rady (WE) nr 1272/2008 z dnia 16 grudnia 2008 r. w sprawie klasyfikacji, oznakowania i pakowania substancji i mieszanin, zmieniające i uchylające dyrektywy 67/648/EWG i 1999/45/WE oraz zmieniające rozporządzenie WE nr 1907/2006 (tzw. rozporządzenie CLP). Dz. Urz. UE L 353 z dnia 31.12.2008 r. z późn. zm.
- Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 24 lipca 2012 r. w sprawie substancji chemicznych, ich mieszanin, czynników lub procesów technologicznych o działaniu rakotwórczym lub mutagennym w środowisku pracy. Tekst jednolity DzU 2016, poz. 1117.
- Rozporządzenie Ministra Pracy i Polityki Społecznej z dnia 6 czerwca 2014 r. w sprawie najwyższych dopuszczalnych stężeń i natężeń czynników szkodliwych dla zdrowia w środowisku pracy. DzU 2014, poz. 817 z późn. zm.
- RTECS, Registry of Toxic Effects on Chemical Substances (2012). 1,3-Butadiene. Review date: 2011.
- Santos-Burgoa C., Matanoski G.M., Zeger S., Schwartz L. (1992). Lymphohematopoietic cancer in styrene-butadiene polymerization workers. Am. J. Epidemiol. 136, 843–854.
- Sasiadek M., Jarventaus H., Sorsa M. (1991a). Sister-chromatid exchanges induced by 1,3-butadiene and its epoxides in CHO cells. Mutat. Res. 263, 47–50.
- Sasiadek M., Norppa H., Sorsa M. (1991b). 1,3-Butadiene and its epoxides induce sister-chromatid exchanges in human lymphocytes in vitro. Mutat. Res. 261, 117–121.
- Sathiakumar N., Brill I., Delzell E. (2009). 1,3-Butadiene, styrene and lung cancer among synthetic rubber industry workers. J. Occup. Environ. Med. 51(11), 1326–1332.
- Sathiakumar N., Brill I., Leader M., Delzell E. (2015). 1,3-Butadiene, styrene and lymphohematopoietic cancer among male synthetic rubber industry workers – preliminary exposure-response analyses. Chem. Biol. Interact. 241, 40–49.
- Sathiakumar N., Delzell E., Hovinga M., Macaluso M., Julian J.A., Larson R., Cole P., Muir D.C. (1998). Mortality from cancer and other causes of death among synthetic rubber workers. Occup. Environ. Med. 55, 230–235.
- Sathiakumar N., Delzell E. (2007). A follow-up study of women in the synthetic rubber industry: study methods. Chem. Biol. Interact. 166, 25–28.
- Sathiakumar N., Delzell E. (2009). A follow-up study of mortality among women in the North American synthetic rubber industry. J. Occup. Environ. Med. 51, 1314–1325.
- Sathiakumar N., Graff J., Macaluso M., Maldonado G., Matthews R., Delzell E. (2005). An update study of mortality among North American synthetic rubber industry workers. Occup. Environ. Med. 62, 822–829.
- SCOEL (2007). Recommendation from Scientific Committee on Occupational Exposure Limits. Risk assessment for 1,3-butadiene. SCOEL/SUM/75.
- Seaton M.J., Follansbee M.H., Bond J.A. (1995). Oxidation of 1,2-epoxy-3-butene to 1,2,3,4-diepoxybutane by cDNA-expressed human cytochromes P450 2E1 and 3A4 and human, mouse and rat microsomes. Carcinogenesis 16(10), 2287–2293.
- Sernau R., Cavagnaro J., Kehn P. (1986). 1,3-Butadiene as an S9 activation-dependent gaseous positive control substance in L5178Y cell mutation assays. Environ. Mutagen. (suppl. 8), 75 [abstract].
- Sharief Y., Brown A.M., Backer L.C., Campbell J.A., Westbrook-Collins B., Stead A.G., Allen J.W. (1986). Sister chromatid exchange and chromosome aberration analyses in mice after in vivo exposure to acrylonitrile, styrene, or butadiene monoxide. Environ. Mutag. 8, 439–448 [cyt. za: IARC 1992].
- Shelby M.D. (1990). Results of NTP-sponsored mouse cytogenetic studies on 1,3-butadiene, isoprene, and chloroprene. Environ. Health Perspect. 86, 71–73.
- Shimkin M.B., Weisburger J.W., Weisburger E.K., Gubareff N., Sontzeff V. (1966). Bioassay of 29 alkylating chemicals by the pulmonary-tumor response in strain A mice. J. Natl. Cancer Inst. 36, 915–935.
- Sielken R.L., Valdez-Flores C. (2015). A comprehensive review of occupational and general population cancer risk: 1,3-butadiene exposure-response modeling for allleukemia, acute myelogenous leukemia, chronic lymphocytic leukemia, chronic myelogenous leukemia, myeloid neoplasm and lymphoid neoplasm. Chem. Biol. Interact. 241, 50–58.
- Sitarek K., Szymczak W. (2009). Buta-1,3-dien. Dokumentacja dopuszczalnych wielkości narażenia zawodowego. PiMOŚP 4(62), 27–58.
- Sitarek K., Szymczak W. (2012). Buta-1,3-dien. Wytyczne Szacowania Ryzyka Zdrowotnego 1(30), 41–77.
- Sorsa M., Osterman-Golkar S., Peltonen K., Saarikoski S.T., Sram R. (1996a). Assessment of exposure to butadiene in the process industry. Toxicology 113, 77–83.
- Sorsa M., Peltonen K., Anderson D., Demopoulos N.A., Neumann H.G., Osterman-Golkar S. (1996b). Assessment of environmental and occupational exposure to butadiene as a model for risk estimation of petrochemical emissions. Mutagenesis 11, 9–17.
- Stephanou G., Russo A., Vlastos D., Andrianopoulos C., Demopoulos N.A. (1998). Micronucleus induction in

somatic cells of mice as evaluated after 1,3-butadiene inhalation. *Mutat. Res.* 397, 11–20.

Swenberg J.A., Bordeerat N.K., Boysen G., Carro S., Georgieva N.I., Nakamura J., Troutman J.M., Upton P.B., Albertini R.J., Vacek P.M., Walker V.E., Sram R.J., Goggin M., Tretyakova N. (2011). 1,3-Butadiene: biomarkers and application to risk assessment. *Chem. Biol. Interact.* 192(1-2), 150–154.

Tates A.D., van Dam F.J., de Zwart F.A., Darroudi F., Natarajan A.T., Rossner P., Peterkova K., Peltonen K., Demopoulos N.A., Stephanou G., Vlachodimitropoulos D., Sram R.J. (1996). Biological effect monitoring in industrial workers from the Czech Republic exposed to low levels of butadiene. *Toxicology* 113, 91–99.

Thier R., Pemble S.E., Kramer H., Taylor J.B., Guengerich F.P., Ketterer B. (1996). Human glutathione S-transferase T1-1 enhances mutagenicity of 1,2-dibromoethane, dibromomethane and 1,2,3,4-diepoxybutane in *Salmonella typhimurium*. *Carcinogenesis* 17, 163–166.

Thornton-Manning J.R., Dahl A.R., Bechtold W.E., Griffith W.C. Jr, Henderson R.F. (1995). Disposition of butadiene monoepoxide and butadiene diepoxide in various tissues of rats and mice following a low-level inhalation exposure to 1,3-butadiene. *Carcinogenesis* 16, 8, 1723–1731.

Thornton-Manning J.R., Dahl A.R., Bechtold W.E., Griffith W.C. Jr, Henderson R.F. (1997). Comparison of the disposition of butadiene epoxides in Sprague-Dawley rats and B6C3Fj mice following a single and repeated exposures to 1,3-butadiene via inhalation. *Toxicology* 123, 125–134.

Thornton-Manning J.R., Dahl A.R., Allen M.L., Bechtold W.E., Griffith W.C. Jr, Henderson R.F. (1998). Disposition of butadiene epoxides in Sprague-Dawley rats following exposures to 8000 ppm 1,3-butadiene: comparison with tissue epoxide concentrations following low level exposures. *Toxicol. Sci.* 41, 167–173.

Thurmond L.M., Lauer L.D., House R.V., Stillman W.S., Irons R.D., Steinhagen W.H., Dean J.H. (1986). Effect of short-term inhalation exposure to 1,3-butadiene on murine immune functions. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 86, 170–179.

Tice R.R., Boucher R., Luke C.A., Shelby M.D. (1987). Comparative cytogenetic analysis of bone marrow damage induced by male B6C3Fi mice by multiple exposures to gaseous 1,3-butadiene. *Environ. Mutagen.* 9, 235–250.

Tommasi A.M., de Conti S., Dobrzyńska M.M., Russo A. (1998). Evaluation and characterization of micronuclei in early spermatids of mice exposed to 1,3-butadiene. *Mutat. Res.* 397, 45–54.

Toxicological Profile for 1,3-Butadiene (1992). U.S. Department of Health & Human Services.

Tretyakova N.Y., Sangaiah R., Yen T.Y., Swenberg J.A. (1997). Synthesis, characterization, and in vitro quantitation of N-7-guanine adducts of diepoxybutane. *Chem. Res. Toxicol.* 10, 779–785.

Tretyakova N.Y., Chiang S.Y., Walker V.E., Swenberg J.A. (1998). Quantitative analysis of 1,3-butadiene-induced DNA adducts in vivo and in vitro using liquid chromatography electrospray ionization tandem mass spectrometry. *J. Mass Spectrom.* 33, 363–376.

Tsai S.P., Wendt J.K., Ransdell J.D. (2001). A mortality, morbidity, and hematology study of petrochemical employees potentially exposed to 1,3-butadiene monomer. *Chem. Biol. Interact.* 135-136, 555–567.

Uuskula M., Jarventausta H., Hirvonen A., Sorsa M., Norppa H. (1995). Influence of GSTM1 genotype on sister-chromatid exchange induction by styrene-7,8-oxide and 1,2-epoxy-3-butene in cultured human lymphocytes. *Carcinogenesis* 16(4), 947–950.

Van Duuren B.L., Nelson N., Orris L., Palmes E.D., Schmitt F.L. (1963). Carcinogenicity of epoxides, lactones, and peroxy compounds. *J. Natl. Cancer Inst.* 3, 41–55.

Van Duuren B.L., Orris L., Nelson N. (1965). Carcinogenicity of epoxides, lactones, and peroxy compounds. Part II. *J. Natl. Cancer Inst.* 35, 707–717.

Van Duuren B.L., Langseth L., Orris L., Teebor G., Nelson N., Kuschner M. (1966). Carcinogenicity of epoxides, lactones, and peroxy compounds. IV. Tumor response in epithelial and connective tissue in mice and rats. *J. Natl. Cancer Inst.* 37, 825–832.

van Sittert N.J., Megens H.J., Watson W.P., Boogaard P.J. (2000). Biomarkers of exposure to 1,3-butadiene as a basis for cancer assessment. *Toxicol. Sci.* 56(1), 189–202.

Vangala R.R., Laib R.J., Bolt H.M. (1993). Evaluation of DNA damage by alkaline elution technique after inhalation exposure of rats and mice to 1,3-butadiene. *Arch. Toxicol.* 67, 34–38.

Vincent D.R., Arce G.T., Sarraf A.M. (1986). Genotoxicity of 1,3-butadiene. Assessment by the unscheduled DNA synthesis assay in B6C3Fj mice and Sprague-Dawley rats in vivo and in vitro. *Environ. Mutagen. suppl.* 8, 88.

Vlachodimitropoulos D., Norppa H., Autio K., Catalan J., Hirvonen A., Tasa G., Uuskula M., Demopoulos N.A., Sorsa M. (1997). GSTT1-dependent induction of centromere-negative and positive micronuclei by 1,2,3,4-diepoxybutane in cultured human lymphocytes. *Mutagenesis* 12(5), 397–403.

Wade M.J., Moyer J.W., Hine C.H. (1979). Mutagenic action of series of epoxides. *Mutat. Res.* 66, 367–371.

Wallis S.A., Victorin K., Lundborg M. (1995). DNA damage in lung cells in vivo and in vitro by 1,3-butadiene

and nitrogen dioxide and their photochemical reaction products. *Mutat. Res.* 328, 11–19.

Ward E.M., Fajen J.M., Ruder A.M., Rinsky R.A., Halperin W.E., Fessler-Flesch C.A. (1995). Mortality study of workers in 1,3-butadiene production units identified from a chemical workers cohort. *Environ. Health Perspect.* 103(6), 598–603.

Ward E.M., Fajen J.M., Ruder A.M., Rinsky R.A., Halperin W.E., Fessler-Flesch C.A. (1996). Mortality study of workers employed in 1,3-butadiene production units identified from a chemical workers cohort. *Toxicology* 113, 157–168.

Wen Y., Zhang P.P., An J., Yu Y.X., Wu M.H., Sheng G.Y., Fu J.M., Zhang X.Y. (2011). Diepoxybutane induces the formation of DNA-DNA rather than DNA-protein cross-links, and single-strand breaks and alkali-labile sites in human hepatocyte L02 cells. *Mutat. Res.* 716, 84–91.

Whitworth K.W., Symanski E., Coker A.L. (2008). Childhood lymphohematopoietic cancer incidence and hazardous air pollutants in southeast Texas, 1995–2004. *Environ. Health Perspect.* 116, 1576–1580.

Wilson R.H. (1944). Health hazards encountered in the manufacture of synthetic rubber. *J. Am. Med. Assoc.* 124, 701–703.

Wojciechowska U., Didkowska J., Tarkowski W., Zatoński W. (2004). Nowotwory złośliwe w Polsce w 2002 roku. Warszawa, Centrum Onkologii – Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie.

Wojciechowska U., Didkowska J., Tarkowski W., Zatoński W. (2005). Nowotwory złośliwe w Polsce w 2003 roku. Warszawa, Centrum Onkologii – Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie.

Wojciechowska U., Didkowska J., Zatoński W. (2006). Nowotwory złośliwe w Polsce w 2004 roku. Warszawa, Centrum Onkologii – Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie.

Wojciechowska U., Didkowska J., Zatoński W. (2008). Nowotwory złośliwe w Polsce w 2006 roku. Warszawa, Centrum Onkologii – Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie.

Wojciechowska U., Didkowska J., Zatoński W. (2010). Nowotwory złośliwe w Polsce w 2008 roku. Warszawa, Centrum Onkologii – Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie.

Xiao Y., Tates A.D. (1995). Clastogenic effects of 1,3-butadiene and its metabolites 1,2-epoxybutene and 1,2,3,4-diepoxybutane in splenocytes and germ cells of rats and mice in vivo. *Environ. Mol. Mutagen.* 26, 97–108.

Zhang P.P., Wen Y., An J., Yu Y.X., Wu M.H., Zhang X.Y. (2012). DNA damage induced by three major metabolites of 1,3-butadiene in human hepatocyte L02 cells. *Mutat. Res.* 747, 240–245.

Zhao C., Vodicka P., Sram R.J., Hemminki K. (2000). Human DNA adducts of 1,3-butadiene, an important environmental carcinogen. *Carcinogenesis* 21, 107–111.

ZAKRES BADAŃ WSTĘPNYCH I OKRESOWYCH, NARZĄDY (UKŁADY) KRYTYCZNE, PRZECIWWSKAZANIA LEKARSKIE DO ZATRUDNIENIA W NARAŻENIU NA BUTA-1,3-DIEN

dr n. med. Ewa Wągrow ska-Koski

Instytut Medycyny Pracy

im. prof. dr. med. Jerzego Nofera

91-348 Łódź

ul. św. Teresy od Dzieciątka Jezus

Zakres badania wstępnego

Ogólne badanie lekarskie ze zwróceniem uwagi na: układ oddechowy, spojówki i skórę.

Badania pomocnicze: morfologia krwi z rozmazem, w zależności od wskazań spirometria.

Zakres badania okresowego

Ogólne badanie lekarskie ze zwróceniem uwagi na: układ oddechowy, spojówki i skórę.

Badania pomocnicze: morfologia krwi z rozmazem, w zależności od wskazań spirometria.

Częstotliwość badań okresowych: co 2 ÷ 3 lata.

Zakres ostatniego badania okresowego przed zakończeniem aktywności zawodowej

Ogólne badanie lekarskie ze zwróceniem uwagi na: układ oddechowy, spojówki i skórę.

Badania pomocnicze: morfologia krwi z rozmazem, spirometria

U w a g a

Lekarz przeprowadzający badanie 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 osoby przyjmowanej do pracy lub pracownika.

Narządy (układy) krytyczne

Narządami (układami) krytycznymi podczas pracy w narażeniu na buta-1,3-dien są: dla działania toksycznego układ oddechowy, spojówki i skóra a dla działania rakotwórczego – układ krwiotwórczy (białokrwinkowy i chłonny).

Przeciwwskazania lekarskie do zatrudnienia

Przeciwwskazaniami lekarskimi do zatrudnienia w narażeniu na buta-1,3-dien są:

- choroby układu krwiotwórczego
- przewlekła choroba obturacyjna płuc
- przewlekłe przerostowe i zanikowe zapalenie błon śluzowych górnych dróg oddechowych
- przewlekłe stany zapalne błon śluzowych oczu
- przewlekłe stany zapalne skóry
- ciąża
- okres karmienia piersią.

U w a g a

Wymienione przeciwwskazania dotyczą kandydatów do pracy.

O przeciwwskazaniach w przebiegu zatrudnienia powinien decydować lekarz sprawujący opiekę profilaktyczną, biorąc pod uwagę wielkość i okres trwania narażenia zawodowego oraz ocenę stopnia zaawansowania i dynamikę zmian chorobowych.

Ze względu na działanie rakotwórcze do pracy w narażeniu na buta-1,3-dien, zgodnie z odrębnymi przepisami, nie wolno zatrudniać kobiet w ciąży lub karmiących piersią i pracowników młodocianych.

Należy poinformować pracowników o prawie do okresowych badań lekarskich po zakończeniu narażenia na buta-1,3-dien.

