

Tiner İnhalasyonunun Solunum Sistemine Etkisi (Deneysel Bir Çalışma)

The Effect of Tiner Inhalation on Respiratory System (An Experimental Study)

Uz. Dr. Attila Saygı¹ Dr. Erkan Zor¹ Yrd. Doç. Dr. Hüseyin Baloğlu²
Prof. Dr. İbrahim Öztekin² Dr. Filiz Süngün¹ Dr. Mesut Gider¹
Vet. Hek. Dilek Özbeyli³ Dr. Talha Gönüllü⁴

¹ Heybeliada Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Merkezi, Göğüs Hastalıkları Sevisi, İstanbul

² GATA Haydarpaşa Eğitim Hastanesi, Patoloji Anabilim Dalı, İstanbul

³ Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Deneysel Araştırma Laboratuvarı, İstanbul

⁴ Yıldız Teknik Üniversitesi, İstanbul

Özet: Son yıllarda, özellikle de çocuklar arasında tinerin uyuşturucu amaçlı kullanımı, giderek artan bir sosyal ve sağlık sorunudur. Bu deneysel çalışma, tiner inhalasyonunun solunum sistemi üzerinde oluşturduğu etkileri araştırmak için yapılmıştır. Beşer rattan oluşan 5 test kümesi ve 8 rattan oluşan bir kontrol üzerinde çalışılmıştır. Test grubu ratları özel olarak hazırlanmış kafeste sırasıyla 1, 2, 3, 4 ve 5 hafta süreyle kontrollü tiner inhalasyonu etkisine bırakılmıştır. Test kümesinde solunum sisteminde meydana gelen morfolojik değişiklikler kontrole göre kalitatif olarak incelenmiştir. Ek olarak vücut ağırlığı ve hareket sistemindeki değişiklikler de dikkate alınmıştır. Tiner inhalasyonunun erken dönemlerinde trakea mukozasında hafif yangısal değişiklikler, kanama ve erezyon saptanırken, artan tiner inhalasyon zamanına koşut olarak kronik yangısal değişiklikler, epitel proliferasyonu ve yassı epitel metaplazisi belirginlik kazanmıştır. Alveoler ve interstisyel kanama ile ödem erken dönemde akciğer parankimi bulgularıdır. Tiner inhalasyon zamanının artışına koşut olarak değişen derecelerde alveolar

Summary: The usage of tiner for narcotic purpose has been come a rising social and health problem especially among children in recent years. The present experimental study is performed to research the effects of tiner inhalation on respiratory system. Five test groups each consisting 5 rats and 8 rat contained control group were studied. Test-group rats were exposed to controled tiner inhalation within 1, 2, 3, 4, and 5 weeks respectively in a specially designed experimental coop. Morphological changes on respiratory system in study- group rats were evaluated qualitatively by comparison to control group. In addition, body weight and locomotor alterations were taken into account. While acute inflammatory reaction, edema, hemorrhage, and erosion were seen in tracheal mucosa in the early period of tiner inhalation, chronic inflammatory changes, epithelial proliferation and squamous metaplasia in tracheal mucosa and submucosal connective tissue proliferation were significant in parallel to increasing tiner inhalation time. Parenchymal pulmonary changes in the early period were intraalveolar and interstitial hemorrhage and

epitel proliferasyonu ve interstisiyel fibrozis belirginleşmiştir. Tiner inhalasyon süresinin uzaması ile vücut ağırlığındaki azalma anlamsız bulunmuştur ($p>0.05$). Defekasyon kontrolünde azalma ve hareketsizlik tiner inhalasyon süresi artışına bağlı olarak artmıştır. Sonuç olarak, tinerin uyuşturucu amaçlı kullanımının önlenmesi için özellikle eğitimsel ve yasal önlemlerin en kısa zamanda alınmasının gerekçesi ortaya konulmuştur.

Anahtar Sözcükler: Solvent inhalasyonu, Tiner bağımlılığı, Solunum sistemi

Sanayide yaygın olarak kullanılan bir solvent bileşimi olan tinerin, son yıllarda ülkemizde, özellikle de çocuklar arasında giderek artan uyuşturucu amaçlı kullanımı ciddi bir sağlık ve sosyal sorundur. Bakırköy Ruh ve Sinir Hastalıkları Hastanesi, Alkol ve Madde Bağımlıları Araştırma ve Tedavi Merkezinin (AMATEM) kayıtlı verilerine göre, tiner bağımlılığı nedeniyle başvuran çocuk sayısı 1990 da 109 iken, 1995 de 529 olmuştur. Medyada da sık sık ilginç tablolar sergileyerek yer alan tiner bağımlısı çocukların resmi rakamların çok üzerinde olduğunu düşünmekteyiz. Esrar, eroin, kokain ve benzeri uyuşturucu madde sağlanmasının zor olması nedeni ile tiner, sosyoekonomik düzeyi düşük ailelerin çocukları da aile denetiminden yoksun çocuklar tarafından kullanılan bir uyuşturucu madde durumuna gelmiştir.

Bu deneysel çalışma, toplumumuzda sağlık ve sosyal açıdan ciddi bir sorun biçimine gelen tinerin uyuşturucu amaçlı inhalasyonunun, solunum sistemi üzerindeki etkilerini incelemek amacıyla yapılmıştır.

Gereç ve Yöntem

Altı-sekiz haftalık, 100-140 (ortalama 112.7) g. ağırlığında 33 erkek Wister Albino sıçan denek olarak kullanılmıştır. Ventilasyonu özel cam kafeslerde, aynı koşullarda standart yem ile beslenen denekler, günde iki kez (saat 10 ve 14 de) birer saat süreyle, milipor pompa düzeneği ile kafes içine pulvarize edilen tiner inhalasyonu etkisine bırakılmıştır (Resim 1). Böylelikle tineri narkotik amaçla kullanan çocukların kullanım biçimine çok yakın koşullar sağlanmaya çalışılmıştır. Kullanılan tiner tipinin seçimi için, piyasada satılmakta

edema. By increasing tiner inhalation time, alveolar epithelial proliferation and interstitial fibrosis were seen in different degrees. Noticed decrease in body weight parallel to increasing tiner inhalation time was found not significant ($p>0.05$). Lousing defecation control and immobility were both increased in according to the tiner inhalation time increasement. As a result, the justification of performing all legal and especially educational precautions as soon as possible to hinder tiner abuse for narcotic purpose were realised.

Key Words: Solvent inhalation, Tiner abuse, Respiratory system

olan beş çeşit selülozik tiner ayrı ayrı, İstanbul Üniversitesi Mühendislik Fakültesi Kimya bölümü Analitik Kimya laboratuvarlarında analiz edilmiştir. Bunların içeriklerinin yaklaşık aynı oldukları saptanmıştır. Sonra bu tiner türlerinden sanayide en çok kullanılan, %63 toluen, % 13 aseton, %10 izobutil asetat, % 7.5 izobutanol ve % 6.5 butilglukol içerikli olanı çalışmamızda kullanılmıştır. Kafes içine püskürtülen tinerin solunan havadaki konsantrasyonu, Drager gaz dedektörleri ile ayrı ayrı ölçülerek, toluen için 2800-3000 ppm (toluene 100/a), aseton için 500-600 ppm (asetone 100/b), izobutil asetat için 7000-8000 ppm (acetaldehyde 100/a), izobutanol için 6000-7000 ppm (alcohol 25/a) olacak şekilde standardize edilmiştir. Otuzüç denegin 8'i kontrol kümesi olarak ayrılmıştır. Kalan 25 denek beşerli 5 test kümesine ayrılarak işaretlenmiştir. Test kümeleri sırasıyla 1, 2, 3, 4 ve 5 hafta süreyle aynı koşullarda tiner inhalasyonu etkisine bırakılmıştır. Test grubu denekleri 1, 2, 3, 4 ve 5. hafta sonunda, kontrol kümesi denekleri ise 1 (n=3), 3 (n=2) ve 5. (n=3) hafta sonunda sakrifiye edilerek solunum sistemleri anblok olarak çıkartılmıştır. Makroskopik inceleme sonrası %10 'luk tamponlu formalinde fikse edilerek rutin işlemlerle hazırlanan 5 µm'lik kesitler, H+E, PAS ve Masson'un trikrom yöntemiyle boyanarak, ışık mikroskopunda değerlendirilmiştir. Kontrol kümesine göre test kümesinde solunum sisteminde saptanan morfolojik değişikliklere ek olarak, deneklerin vücut ağırlığı ile hareket sisteminde ve davranışlarında ortaya çıkan değişiklikler de değerlendirme kapsamına alınmıştır.

Bulgular

Tiner inhalasyonunun başlangıcında deneklerde hareket artışı gözlenmiştir. Onbeşinci dakikadan sonra hareketlerde yavaşlama, uyku durumu ve yürümede güçlük çektikleri görülmüştür. İkinci günde, tüm deneklerde ek olarak anüs prolapsusu, defekasyonda artış ve beslenmede azalma saptanmıştır. Bu değişiklikler inhalasyon periyodunun sonunda 1 saat içinde normale dönmüştür. Üçüncü günde deneklerin ventilasyon deliklerine yönelerek temiz hava almaya çalıştıkları izlenmiştir. Dört ve sonraki günlerde anüs prolapsusu inhalasyon sonrası dönemde de devam ederek kalıcı durum almıştır. İlk 3 günde saptanan bulgular 5. hafta sonuna dek sürmüştür. Dördüncü haftanın son günü inhalasyon periyodunun sonuna doğru 3 denegin göz kapaklarının düştüğü ve hareketsiz olarak yan yattıkları, diğer 7 denegin ise solunum sesleri dışında duyulabilecek kadar hırıltılı sesler çıkarttıkları ve solunum güçlüğü çektikleri gözlenmiştir.

Çalışma kümesinin başlangıçtaki ortalama vücut ağırlığı 114.04 g, kontrol kümesinin ise 108.75 g'dır. Kontrol kümesinin çalışma sonu ortalama vücut ağırlığı 234.87 iken, çalışma grubunda eşzamanlı ortalama vücut ağırlığı 221.6 g'dır ($p>0.05$).

Makroskopik Bulgular: Test kümesinin deneklerinin trakea mukozaları ile akciğerlerinin pleural ve kesit yüzlerinde, kontrol kümesinin deneklerinde rastlanmayan yaygın noktasal kanama odakları saptanmıştır. Akciğer kesitlerinde, artan hafta sayısına koşut olarak sertleşme ve kesit yüzeyi matlığı dikkati çekmiştir. 3, 4 ve 5. haftanın test grubu deneklerinde ise akciğer parankimi içinde daha yaygın kanamalar görülmüştür.

Mikroskopik Bulgular: Çalışma kümesinin deneklerinin solunum sistemlerinde kontrole göre saptanan değişiklikler, trakea-bronş mukozası, alveoller ve interstisyum olmak üzere 3 ana kümede toplanmıştır. Bunlardan mukoza epitelinde oluşan vakuoler dejenerasyonun ikinci haftada belirginleştiği, fakat izleyen haftalarda belirli bir düzeyde kaldığı ya da azaldığı saptanmıştır. Sil yitimi, proliferasyon, yassı epitel metaplazisi, küboidal değişim, atrofi ve erezyon bulguları ise giderek artmıştır. Trakea ve ana bronş mukozasında saptanan kronik yangısal değişiklikler 4. ve 5. haftalarda artmasına karşın, ödem, kapiller proliferasyonlar, mastosit ve kanama alanları ile ilgili bulgular belirgin değişiklik göstermemiştir. Alveoller ve interstisyuma ait bulgular ise giderek artan değişikliklerle kendini göstermiştir. Saptanan bu değişikliklerin deneklere göre kalitatif dağılımı, Tablo I'de gösterilmiştir.

Tablo I. Tiner inhalasyonu süresince test kümesi ratlarının solunum sistemlerinde saptanan mikroskopik değişiklikler.

	1. HAFTA					2. HAFTA					3. HAFTA					4. HAFTA					5. HAFTA									
	A	B	C	D	E	A	B	C	D	E	A	B	C	D	E	A	B	C	D	E	A	B	C	D	E					
A. TRAKEA VE ANA BRONŞ MUKOZASI																														
1. SEH'de vakuoler dejenerasyon (Resim 2)	2	0	1	1	0	0	2	1	1	2	2	1	0	1	0	1	0	1	2	0	0	1	1	2	0	0	1	1	2	0
2. SEH'de sil kaybı (Resim 3)	1	1	1	1	0	3	1	1	1	2	2	3	2	2	2	2	2	2	1	2	2	3	1	2	2	2	2	3	1	2
3. SEH'de proliferasyon	0	1	1	1	1	2	1	2	1	1	1	2	2	2	2	3	2	3	3	2	2	3	3	2	2	3	3	2	2	2
4. SEH'de küboidal değişim (Resim 4)	2	0	1	1	1	3	1	1	1	2	1	3	3	1	1	3	2	3	3	2	2	2	1	2	3	3	3	2	3	3
5. SEH'de yassı epitel metaplazisi (Resim 3)	0	1	0	0	1	2	0	1	2	1	2	3	3	2	1	3	2	3	3	1	2	3	3	2	1	2	3	3	2	1
6. Erozyon (Resim 4 ve 5)	0	0	0	0	0	2	0	1	2	0	2	1	1	2	2	2	3	3	2	2	2	2	1	3	3	2	2	1	3	3
7. Atrofi	0	0	0	0	0	3	1	3	3	1	1	3	2	2	3	2	3	3	1	2	1	1	1	2	3	2	2	1	2	3
8. Ödem (Resim 4)	2	1	0	1	0	1	0	1	1	1	0	1	0	1	2	2	2	0	1	1	1	1	1	1	0	0	0	1	1	0
9. Kapiller genişleme ve dolgunluk (Resim 4)	1	1	1	1	0	1	2	0	1	2	1	1	0	2	1	1	1	1	0	2	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
10. Mast hücre artımı	0	1	1	0	0	1	0	0	1	1	0	1	1	0	1	2	0	1	1	0	1	1	0	1	0	0	1	1	0	0
11. Kanama	1	0	0	0	0	1	0	1	1	0	0	0	0	1	0	0	1	0	0	0	0	2	0	0	0	0	0	0	0	0
B. ALVEOL																														
1. ADH'de vakuoler dejenerasyon	0	1	2	3	1	1	2	1	1	1	1	1	1	0	1	2	1	1	0	1	2	1	3	1	3	1	3	1	3	1
2. ADH'de proliferasyon (Resim 6)	1	1	1	3	1	1	1	3	1	2	1	3	3	1	3	3	3	1	2	3	3	1	3	3	3	3	3	1	3	3
3. Alveol içi kanamalar (Resim 6 ve 7)	2	1	1	1	0	2	1	1	2	2	1	1	2	2	1	1	2	0	1	3	2	3	2	3	2	3	1	2	3	1
4. Alveoler parçalanmalar (Resim 7)	0	1	0	2	1	1	1	1	3	2	1	2	2	1	3	2	2	3	2	3	1	1	1	2	1	3	1	1	3	1
5. Alveoler kollaps (Resim 6)	0	0	0	0	1	0	0	1	0	0	0	0	1	0	2	2	2	0	2	2	2	0	2	2	0	1	3	1	3	1
6. Alveol duvarlarında kalınlaşma	0	0	0	1	0	0	1	1	2	1	2	3	0	0	1	1	2	0	3	0	1	1	1	1	2	1	1	1	2	1
7. Amfizem (Resim 7)	0	0	0	0	1	0	1	2	0	1	1	1	1	2	2	1	2	3	2	1	3	2	3	2	3	3	2	3	2	3
C. İNTERSTİSYUM																														
1. Akut yangısal değişiklikler	0	0	2	1	0	0	0	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
2. Kronik yangısal değişiklikler	0	1	1	2	1	2	0	1	2	1	1	2	1	1	1	2	1	2	1	2	2	2	2	2	1	3	2	1	3	2
3. Kanama (Resim 6 ve 7)	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	2	2	0	3	0	3	0	3	1
4. Damar duvarlarında kalınlaşma	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	1	1	0	1	1	2	1	1	2	3	1	2	3	1	1
5. Bağ doku artımı (Resim 6)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1	1	1	2	1	2	1	2	1	2	1

SEH: Solunum epitel hücreleri

SEMİKANTİTASYON SKORLAMASI =>

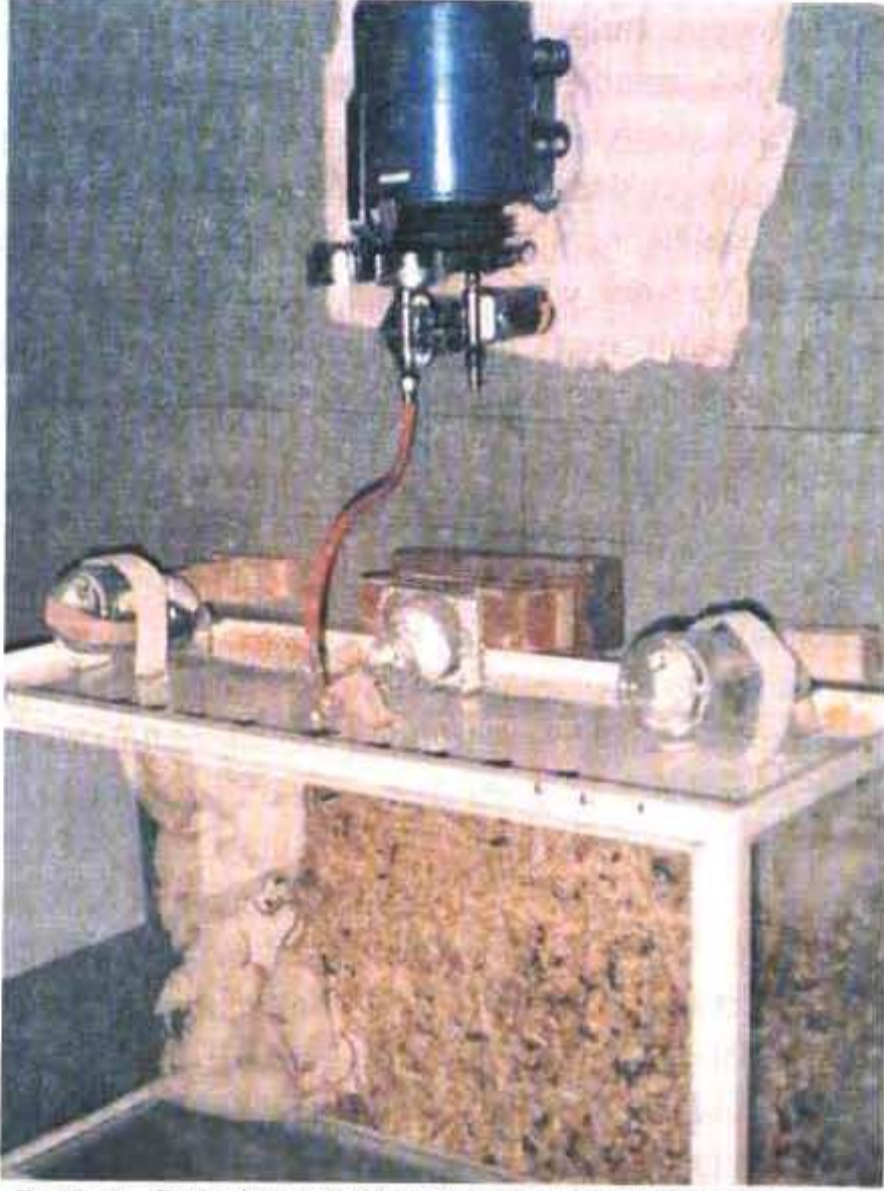
ADH: Alveoller döşeyen hücreler

0: Yok

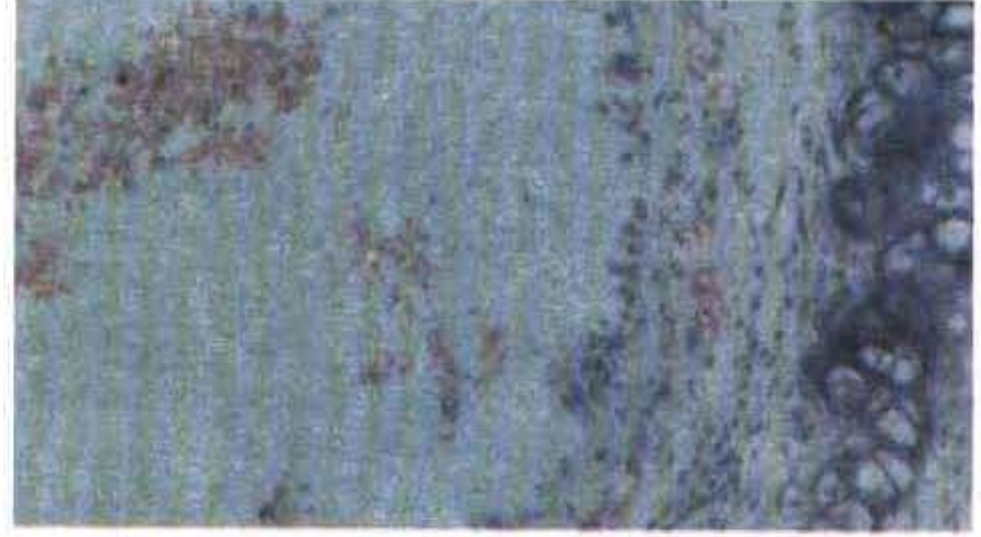
1: Hafif,

2 Orta,

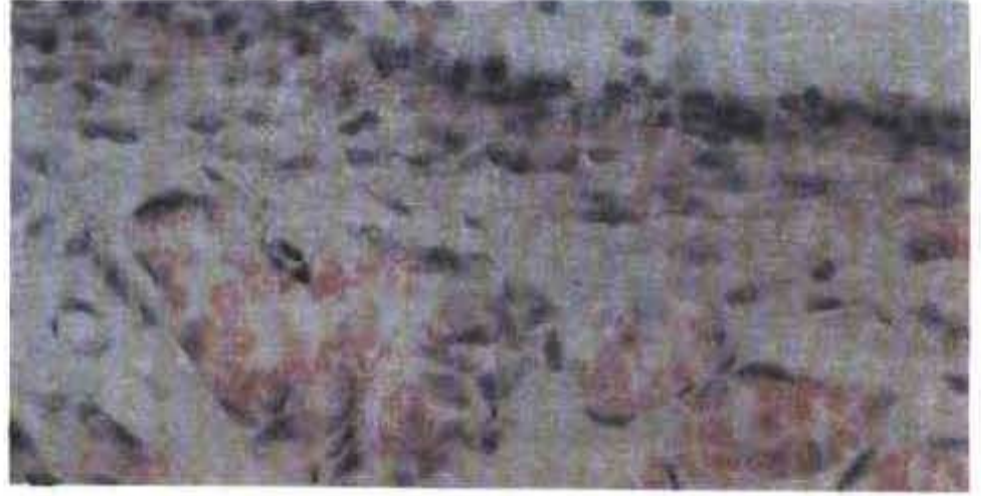
3 Şiddetli



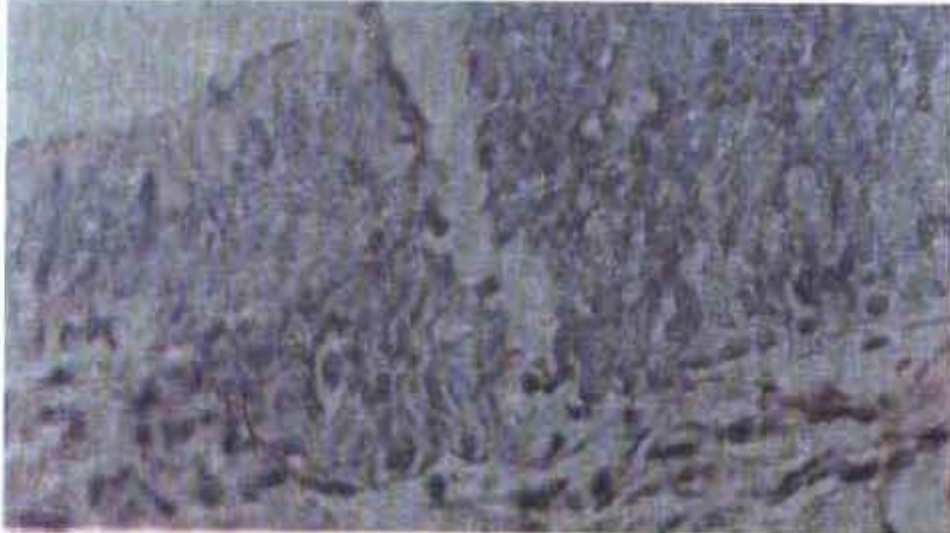
Resim 1. Tiner inhalasyonunun ve solvent konsantrasyon ölçümlerinin gerçekleştirildiđi kafes.



Resim 4. Bronş döşeyici epitelinde küboidal değişim, erezyon ve L. propriada genişlemiş kapillerler (HE x 200).



Resim 5. Trakea mukozasında erezyon ve kronik yangısal değişiklikler (HE x 100).



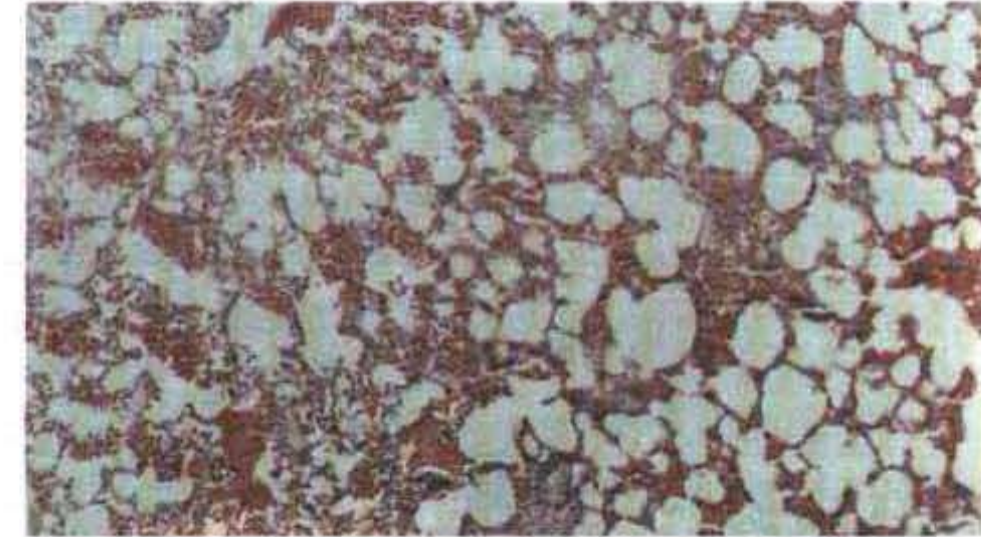
Resim 2. Bronş döşeyici epitelinde vakuoler dejenerasyon (HE x 200).



Resim 6. Alveoler epitel proliferasyonu, kollaps, veziküler amfizem, minimal interstisyel fibrozis (HE x 100).



Resim 3. Bronş döşeyici epitelinde sil yitimi ve fokal yassı epitel metaplazisi (HE x 200).



Resim 7. Akciğerde alveoler parçalanmalar sonucu gelişen veziküler amfizem ve kanama alanları (HE x 100).

Tartışma

Solvent intoksikasyonlarının belirtileri insanlarda erken başlayıp bitmektedir. İlk belirtiler öfori, disinhibisyon, halüsinasyon, tinnitus, ataksi, konfüzyon, bulantı ve kusmadır. Kronik yüksek doz inhalasyonda ise kalıcı santral sinir sistemi, kalp, karaciğer, böbrek ve solunum sistemi incinmesi meydana çıkmakta ve bunlar ölümcül olabilmektedir (1, 2). Çalışmamızda yüksek doz tiner inhale ettirilen ratlarda ölüm görülmemiştir. Hareketlerde yavaşlama, uyku durumu, yürüme güçlüğü, barsak hareketlerinde artış, dışkılama kontrolü yitimi ile anüs prolapsusu geçici bulgularımızdır. İnhalasyonun ilerleyen günlerinde ise anüs prolapsusu kalıcı duruma gelmiştir. İnhalasyonun 4. haftasında bazı deneklerde görülen solunum stresi, inhalasyon periyodu bitiminden sonraki bir saat içinde yitmiştir. Bu bulgular yüksek dozda tiner inhalasyonunun santral sinir sistemi üzerinde oluşturduğu toksik etkiyi desteklemektedir. Artan tiner inhalasyon periyodu sayısına paralel olarak izlenen solunumsal distres, larinks ve trakeobronşial mukozada oluşan geçici, buna karşın akciğerdeki ağır ve kalıcı değişikliklerle açıklanabilmektedir.

Yapılan bir çalışmada, 7 gün, günde iki kez, doğrulma refleksi yitinceye dek sürekli olarak tiner inhale ettirilen ratlarda vücut ağırlığının belirgin bir biçimde azaldığı bildirilmiştir (3). Bir başka çalışmada ise, haftada 5 gün ve günde 8 saat süreyle 6 hafta boyunca 1085 ppm toluen inhale ettirilen 15 ratın vücut ağırlıklarındaki değişimin anlamlı olmadığı bildirilmiştir (4). Çalışmamızda kontrol kümesine göre test kümesi deneklerinin vücut ağırlığı değişimleri anlamlı bulunmamıştır.

Alousi ve ark.nın çalışmasında, insanda solunum sisteminde en sık görülen değişikliğin akciğer ödemi

olduğu belirtilerek, solvent inhalasyonu nedenli ölümlerde akciğer ödeminin belirleyiciliği üzerine dikkat çekilmiştir (5). Marjot ve McLeod, toluen bağımlısı insanlara yaptıkları solunum testlerinde, kontrollere göre anlamlı yüksek rezidüel volüm saptamıştır. Yazarlar bunu interstisyel proliferasyon ve anfizem'e bağlamışlardır (6). Çalışmamızda yüksek konsantrasyonda tiner inhalasyonu uygulanan ratlarda, inhalasyon süresi uzadıkça solunum yolları mukozasına ait hücrelerde giderek artan sil yitimi, proliferasyon, metaplazi ve atrofi gibi değişiklikler ile akciğerde gelişen kronik yangısal değişiklikler, interstisyel bağ doku proliferasyonu, fokal fibrozis, özellikle alveoler epitel proliferasyonu, septal parçalanmalar, fokal ya da yaygın anfizem ya da alveoler kollaps gibi kalıcı yapısal değişikliklerin meydana geldiği görülmüştür.

Sonuç olarak, yüksek doz tiner inhalasyonu, pek çok sistemde olduğu gibi, solunum sisteminde de kalıcı ve ölümcül olabilecek incinme meydana getirmektedir. Ülkemizde çocuklar ve gençler arasında tiner ve benzeri maddelerin uyuşturucu amaçlı inhalasyonu hızla yaygınlaşmaktadır. Önem verilmesi gereken bu eylem, olası daha etkili toksik madde bağımlılığına eğilim yaratmaktadır.

Teşekkür

Çalışma süresince yakın destek ve ilgilerini esirgemen İstanbul Üniversitesi Veteriner Fakültesi'nden Sayın Yard. Doç. Dr. Serdal UĞURLU ile Mühendislik Fakültesi Kimya Bölümü'nden Sayın Dr. Erol ERÇA' ya teşekkürlerimizi sunarız.

Kaynaklar

1. Fianagan RJ, Ruprah M, Meredith TJ. An introduction to the clinical toxicology of volatile substance. *Drug Saf* 1990; 5: 359-83.
2. Magos GA, Lorenzana-Jimenez M, Vidrio H. Toluene and benzene inhalation influences on ventricular arrhythmias in the rat. *Neurol Toxicol Teratol* 1970; 12: 119-24.
3. Yamada K. Influence of lacquer thinner and some organic solvents on reproductive organs in the male rat. *Biol Pharm Bull* 1993; 16:425-7.
4. Jenkins LJ, Jones RA, Siegel J. Long-term inhalation screening studies of benzene, toluene, o-xylene and cumene on experimental animals. *Toxicol and Applied Pharmacol* 1970; 16: 818-23.
5. Al-Alousi LM. Pathology of volatile substance abuse: A case 45 reportand a literature review. *Med Sci Low* 1989; 29 (3): 25-30.
6. Marjot R, McLeod AA. Chronic non-neurological toxicity from volatile substance abuse. *Hum Toxicol* 1989; 8: 301-6.