

KRONİK TOLUEN VE n-HEKSAN İNTOKSİKASYONUNDA PERİFERİK SİNİR SİSTEMİ HASARI: ELEKTROFİZYOLOJİK İNCELEME*

Nurten UZUN, Feray KARAALİ SAVRUN,
Meral E. KIZILTAN

Background and Design.- We present electrophysiological features of neuropathy due to chronic exposure to different organic hydrocarbon derivatives (toluene/methyl benzene and n-hexane) that are known to be neurotoxic. Twenty-five subjects who abuse toluene by sniffing and 29 subjects who have been exposed to n-hexane by way of inhalation and skin contact have been included in the study. None of the subjects who abused toluene for an average of 3 years had any complaint. Ten subjects with exposure to n-hexane were asymptomatic, however 19 patients had symptoms of varying severity. The mean exposure time to n-hexane was 32.3 months, and 28 months in the groups of subjects with and without symptoms respectively. Electroneuromyographic examination was performed in these patients.

Results.- Mild sensorymotor polyneuropathy was detected in 12% of subjects in the toluene group, and 60% of subjects in the asymptomatic n-hexane group. Neurological examination disclosed predominant central nervous system involvement in subjects with exposure to toluene. Motor and less severe sensory polyneuropathy of moderate to severe degree was noted in all of the patients in the symptomatic n-hexane group. Involvement of myelin component was more prominent in the adult patients with longer period of exposure to n-hexane.

Conclusion.- We propose that n-hexane leads to predominantly peripheral nervous system damage, whereas toluene leads to central nervous system involvement.

Uzun N, Karaali Savrun F, Kızıltan M.E. Peripheral nerve system damage in chronic toluene and n-hexane intoxication: electrophysiologic investigation. *Cerrahpaşa J Med* 2001; 32: 142-150.

K araciğer ve kemik iliği üzerine olan toksisitesi nedeniyle organik uçucu maddelerin içeriğinden çıkarılan benzen' in yerini alan toluen (metil benzen) ve n-heksan'ın nörotoksik olduğu bilinmektedir. Son yıllarda petrokimya ve ilişkili endüstrilerdeki gelişmeler sonucu, yaygın kullanım alanı bulan organik uçucu maddelerin kötüye kullanımı tüm dünyada genç erişkinlerde artan bir toplum sağlığı sorunu haline gelmiştir.¹⁻³ Yapıştırıcılar, boya çözücüler, incelticiler, aeresoller, yağ ve leke çıkarıcıları, oda ve saç spreyleri, deodorantlar, kozmetik ürünlerde kullanılan organik uçucu maddeler geniş bir kimyasal spektruma sahiptir.⁴ Bunlar; n-heksan, toluen, ksilen, izo-bütan gibi alifatik ve aromatik hidrokarbonlar, kloroform, halotan, triklor-etilen gibi halojenize hidrokarbonlar, amilnitrit ve izobütil nitrit gibi alifatik nitritler, aseton ve metil etil keton gibi ketonlar, etil asetat, bütil asetat gibi esterler, metil alkol gibi alkoller, etilen glikol gibi glikoller, dietil eter gibi eterler olarak sayılabilir.^{5,6} Uçucu maddelerin kullanımına bağlı çok sayıda sistemik ve sinir sistemi patolojileri bildirilmiştir.^{5,7,8} Aromatik bir hidrokarbon olan toluen, kötüye kullanım için en yüksek potansiyele sahiptir. Araştırmalar, uçucu madde bağımlılarının %90 oranında toluen, %5 oranında klorlu hidrokarbonlar, %3 oranında bütan ve %2 oranında diğer uçucu maddeleri kullandıklarını göstermiştir.^{1,9}

Toluen'i vücut sıvılarına göndermenin en kolay yolu inhalasyondur. İntoksikas-

* *Anahtar Kelimeler:* Toluene, n-Heksan, Polinöropati; *Key Words:* Toluene, n-Hexane, Polyneuropathy. *Alındığı Tarih:* 23 Ocak 2001; *Uz. Dr. Nurten Uzun, Uz. Dr. Feray Karaali Savrun, Prof. Dr. Meral E. Kızıltan:* Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı; *Yazışma Adresi :* Dr. N. Uzun, İÜ Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, 34303, Cerrahpaşa, İstanbul.
<http://www.ctf.istanbul.edu.tr/dergi/online/2001v32/s3/013a2.htm>

yonunda klinik bulguların ağırlığı kan konsantrasyonu ile orantılıdır. %1-2,5 mg arasında belirgin intoksikasyon, %2,5-10 mg arasında bilinç bozuklukları ve koma oluşur.^{6,10} Toluen, alkol ve diğer uçucu maddeler gibi merkezi sinir sistemi üzerinde önce uyarıcı sonra depresan etki yapar.^{5,10} Legal maksimum dozu 200 ppm'dir. Uçucu madde karışımı içindeki bileşenler, toluen'in toksisitesini arttırıcı etki yaparlar.¹¹ Toluen'in nörotoksik mekanizması tam olarak bilinmemektedir, ancak lipofilik özelliğinden dolayı hücre duvarının lipid yapısını ve miyelin kılıfını etkilediği düşünülmektedir. Oluşturduğu bozuklukların insidansı ve doz cevap ilişkisi tam olarak belirlenmemiştir. Ancak uzun süreli toluen kullanmış olgularda gözleendiği dikkat çekmektedir.^{1,10} Toluen'e bağlı serebellar, piramidal bozukluklar, periferik nöropati, optik atrofi, sensorinöral işitme kaybı ve kognitif bozuklukları içeren akut, geçici ve kalıcı hasarlar bildirilmiş, periferik nöropati ile ilişkisi oldukça düşük oranda bulunmuştur.^{4,7,12,13}

n-Heksan, ucuz bir çözücü olması nedeniyle endüstride oldukça yaygın olarak kullanılan alifatik bir hidrokarbon türevidir. Özellikle yapıştırıcılarda, diğer alifatik ve aromatik hidrokarbon türevleri ile birlikte yüksek oranda bulunmaktadır. İş yeri koşullarının standartlara uygun olmadığı ve yeterli havalandırmanın bulunmadığı yapıştırıcı ve parlatici malzemelerin kullanıldığı imalathanelerde n-heksan ve benzeri çözücülere uzun süre yüksek dozda maruz kalma ile intoksikasyonların oluştuğu ve polinöropati sendromlarının geliştiği iyi bilinmektedir.¹⁴⁻²⁰ Endüstriyel kullanım dışında n-heksan içeren çözücü ya da yapıştırıcıların inhalasyon şeklinde kötüye kullanımı da benzer şekilde intoksikasyonlara sebep olmaktadır.²¹ Endüstriyel kullanımda, sıklıkla genç ve orta yaş popülasyonda cinsiyet farkı gözetmeksizin ortaya çıkan klinik tabloda, duysal başlangıçlı, motor bulguların geç eklendiği n-heksan nöropatisi en sık görülen formdur,

genellikle toksik madde uzaklaştırıldıktan sonra klinik tabloda birkaç aya varan ilerleme bildirilmiştir.^{17,22} Kronik kullanımda, solunan havadaki n-heksan konsantrasyonu 60-200 ppm'e ulaştığında nöropatinin geliştiği bildirilmektedir.²³ 2,5-heksanedion, toksisiteden asıl sorumlu olan metabolitidir.²⁴⁻²⁶ Endüstriyel n-heksan nöropatisi, daha düşük doz n-heksan'a intermittan olarak maruz kalınmasından dolayı yavaş ve sinsiyelidir. Kötüye kullanım sonucu gelişen n-heksan nöropatilerinde ise daha hızlı bir seyir gözlenir; otonom bulgular, kranial sinir tutulumları, sistemik intoksikasyon belirtileri, görme bulanıklığı tabloya eşlik edebilir. Bu vakalarda saf motor bulgular ile giden klinik tablolar da tanımlanmıştır.²⁷ Morfolojik olarak n-heksan nöropatilerinde, primer aksonal dejenerasyon ve sekonder demiyelinizasyon gözlenmiştir. Patogeneizde, n-heksan'ın aksonal nörofilament proteinleri ile agregat oluşturduğu, bu nörofilament kümelerinin ranvier düğümlelerinde birikip aksoplazmik akımı engellemesi ile daha proksimal akson segmentlerinde internodal akson şişmeleri oluşturduğu ve bu segmentte miyelin kılıfının, genişleyen aksonun etrafından sıyrılarak hasarlandığı gösterilmiştir.^{20,24,26,28-30}

Çalışmamızda, toluen ağırlıklı organik uçucu maddeleri inhalasyon yolu ile kötüye kullanan olgular ile işyerlerinde n-heksan'a endüstriyel amaçlı maruz kalan olgularda periferik nöropati varlığı araştırılmış, hidrokarbon yapısındaki her iki tür nörotoksik maddenin periferik sinir sistemi üzerine olan etkileri elektrofizyolojik olarak incelenerek literatür bilgileri ile birlikte tartışılmıştır.

YÖNTEM VE GEREÇLER

Bu çalışmada, toluen'i kötüye kullanım amaçlı inhale eden, Bakırköy Ruh ve Sinir Hastalıkları Hastanesi Alkol ve Madde Bağımlıları Tedavi Merkezine (AMATEM) madde bırakma amaçlı başvuran, asemptomatik 25 olgu ile

Meslek Hastalıkları Hastanesinden yakınmaları nedeniyle polinöropati araştırması amacı ile yollanan, deri atölyesinde çalışan, n-heksan içeren yapıştırıcı maddeler ile hem deri hem de çalışma ortamından inhalasyon yoluyla temasta olan 19 olgu ve aynı tür işyerlerinde çalışıp yakınması olmayan 10 olgu çalışmaya alınmıştır. Bu üç grup olgulardan her birinin varsa yakınmaları tespit edilmiş, nörolojik muayeneleri yapılmış ve elektrofizyolojik incelemeleri, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı Elektrofizyoloji Laboratuvarında duysal ve motor ileti parametrelerinin kayıtlanması şeklinde, standart teknikler kullanılarak yapılmıştır.³¹

Her bir olguda, ulnar, median ve sural sinirin antidromik duysal iletim çalışmaları yapıldı, duysal yanıtların amplitüd ve distal ileti zamanları hesaplandı. Motor iletim çalışmalarında ulnar, median, tibial ve fibuler sinirlere ait amplitüd, distal ileti zamanı, ileti hızı ve F yanıtları hesaplandı. Olguların elektrofizyolojik parametreleri, ± 2 standart deviasyon (SD) aralığı gözetilerek laboratuvarımızın aynı yaş grubu normal değerleri ile, ayrıca toluen ve n-heksan gruplarındaki parametreler birbirleriyle karşılaştırıldı. İstatistik hesaplamalar "Student t" ve " χ^2 " testleri ile yapıldı.

BULGULAR

Toluen grubunu, herhangi bir yakınması olmayan 24 erkek, 1 kadından oluşan 25 olgu oluşturmaktaydı. Yaş aralığı 13-23, yaş ortalaması 16.92 olan olguların uçucu madde kullanım süresi 1-7 yıl, ortalama 3.02 yıl, madde kullanımına başlama yaşı ortalama 13 olarak tespit edildi. Tüm olgularda ağır derecede aralıklı madde kullanımı mevcuttu. Kullanılan uçucu maddeler, yapıştırıcı ve incelticilerdi. On iki olgu yapıştırıcı, 7 olgu inceltici, 6 olgu her ikisini de kullanmıştı. Kullanılan yapıştırıcı miktarı 50 - 200 mg/gün, inceltici miktarı 35 - 70 cc/gündü. Olguların hiçbirinde sosyal içicilik düzeyini aşan alkol kullanımı yoktu. On dört (%56) olgunun nörolojik muayenesinde patoloji saptandı; dört olguda (%16) piramidal, iki olguda (%8) beyin sapı/kranial sinir, sekiz olguda (%32) periferik sinir tutulumu bulguları mevcuttu. Sinir iletim çalışmalarında, motor sinir ileti hızları, bir olguda (%4) ve incelenen 100 parametrenin (25 olgunun her biri için incelenen 4 periferik sinir ile

Tablo I. Toluen ve n-heksan Gruplarında Demografik ve Elektrofizyolojik Özellikler

	Toluen	Aseptomatik n-heksan	Semptomatik n-heksan
Olgu sayısı	25	10	19
Cins	24 E, 1K	10 E	19 E
Yaş aralığı	13-23	16-26	15-36
Ortalama yaş	16,9	19,1	18,6
Kullanım süresi	1-7 yıl	1-15 yıl	3 ay-22 yıl
Kullanım süresi ortalaması (ay)	36	28	32,3
Periferik tutulum	%32	%33	%100 (p<0,01)
Motor ileti azalması	%1	%25 (p<0,05)	%98,7 (p<0,01)
Distal latans artışı	%14	%20	%65 (p<0,01)
Motor amplitüd azalması	%26	%27,5	%32,8
F yanıtı patolojisi	%7	%20	%67,7 (p<0,01)
Dispersiyon	-	-	%21 (p<0,01)
İleti bloğu	-	-	%21 (p<0,01)
Duysal patoloji	%18	%16,7	%57 (p<0,01)
Denervasyon	bakılmadı	-	%51,8
Polinöropati	3 (%12)	6 (%69) (p<0,05)	19 (%100) (p<0,01)

ilgili verileri ifade etmektedir) birinde (% 1) sınır değer altında bulundu. Motor distal ileti zamanları, sekiz olguda (%32) ve incelenen 100 parametrenin 14'ünde (% 14) uzamıştı, motor yanıt amplitüdüleri on olguda (%40) ve incelenen 100 parametrenin yirmi altısında (%26) düşük, F yanıtları, beş olguda (%20) ve incelenen 100 parametrenin yedisinde (%7) uzamıştı. Duysal yanıt parametreleri değerlendirildiğinde ise 10 olguda (%40) ve incelenen 75 parametrenin on dördünde (%18) patoloji saptandı. Sonuçta, sinir ileti çalışmalarında en az bir parametrede olmak üzere toplam 14 olguda (%56) 2 SD'ü aşan patolojik değerler saptandı. İstatistik açıdan fark olmasa da 2 yılın üstünde madde kullanım öyküsü olan olgularda patolojik parametre oranı yüksekti. Sinir ileti incelemelerinde 3 olguda (%12) birden fazla parametrede normalden sapma bulundu. Bu üç olguda alt ekstremitelerde belirgin hafif-orta düzeyde sensorimotor polinöropati mevcuttu ($p>0,05$). Bu grupta, olguların izin vermemesi nedeniyle iğne elektromiyografisi (EMG) yapılamamıştır.

Endüstriyel n-heksan kullanımında, ortalama çalışma süreleri günde 8 - 10 saat olan asemptomatik grubun 4'ünde polinöropati ile açıklanamayacak subjektif yakınmalar ve 3'ünde derin tendon ref-

lekslerinde kayıp veya azalma saptandı. Tümünün erkek olduğu 10 olgunun oluşturduğu bu grupta, yaş aralığı 16 - 26, yaş ortalaması 19.1, n-heksan'a maruz kalma zamanı 1-15 yıl, ortalama çalışma süreleri 28 ay idi. Bu grupta, olguların beşinde (% 50) ve incelenen 40 parametrenin onunda (%25) motor ileti hızında yavaşlama ($p<0,05$), dördünde (%40) ve incelenen 40 parametrenin sekizinde (%20) motor distal iletim zamanında uzama, dördünde (%40) ve incelenen 40 parametrenin on birinde (%27.5) motor yanıt amplitüdünde düşüklük, dördünde (%40) ve incelenen 40 parametrenin sekizinde (%20) F yanıtı patolojisi, dördünde (%40) ve incelenen 30 parametrenin beşinde (%16.7) duysal yanıt patolojisi saptandı. Bu olgularda, ileti bloğu, dispersiyon ve iğne EMG sinde denervasyon bulguları gözlenmedi. Bu olguların 6'sında (%69) orta - ağır düzeyde motor ağırlıklı sensorimotor polinöropati bulguları saptandı ($p<0,05$).

Yaşları 15-36 arasında değişen ve yaş ortalaması 18,6 olan, çalışma süreleri 3 ay - 22 yıl arasında değişen ortalama 32.3 ay olan semptomatik 19 erkek olgudan oluşan endüstriyel n-heksan kullanımı olan grupta, güçsüzlük, ağrı, paresteziler şeklinde yakınmalar ve muayenelerinde tetra-paraparezi, arefleksi veya hiporef-

Tablo II. Semptomatik n-heksan Grubu Erişkin ve Ergenlik Dönemi Klinik ve Elektrofizyolojik Özellikleri

	Ergenlik dönemi olgular	Erişkin dönemi olgular
Olgu sayısı	9	10
Yaş	14-16	17-36
Kullanım süresi	23,8 ay	40,8 ay
Motor ileti ↓	%63	%80 ($p<0,05$)
Motor amplitüd ↓	%50	%50
Dispersiyon	%5,5	%10,4 ($p<0,05$)
İleti bloğu	-	%17,5 ($p<0,01$)
Distal latans ↑	%63	%67,5
F yanıtı patolojisi	%67	%72,5
Duysal patoloji	%27,7	%30
Denervasyon	%33,3	%70 ($p<0,01$)

leksis bulguları saptandı. Olgularda tablonun yerleşme süresi 2-4 hafta olarak belirtiliyordu ve Mart-Nisan ayları gibi kış aylarından çıkışta, işyerlerinde kapı ve pencerelerin soğuktan dolayı kapalı tutulup havalandırmanın yetersiz olduğu dönemlerden sonra başladığı tanımlanmaktaydı. Tüm olgularda güçsüzlük (%100), 7 olguda distal, 3 olguda proksimal, 9 olguda proksimal ve distal hakimiyetliydi. Yüzeysel duyu 3 olguda, vibrasyon duysusu 3 olguda bozuktu. Dokuz olguda ağrı, 7 olguda da parestezi ve disestezi saptandı ($p<0,01$). Semptomatik grupta, motor sinir iletim hızları olguların tümünde ve incelenen 76 parametrenin %98.7'sinde ($p<0,01$), motor distal iletim zamanlarında incelenen 76 parametrenin %65'inde ($p<0,01$), motor yanıt amplitüdlerinde incelenen 76 parametrenin %32.8'inde, F yanıtlarında incelenen 76 parametrenin %67.7'sinde ($p<0,01$), 57 duysal parametrenin ise %57'sinde patoloji saptandı ($p<0,01$). Ayrıca asemptomatik grupta görülmeyen denervasyon, semptomatik olguların %51.8'inde ($p<0,01$), ileti bloğu ve dispersiyon ise olguların %21'inde saptandı ($p<0,01$).

Sonuçta semptomatik grupta olguların tümünde (%100) orta - ağır düzeyde motor ağırlıklı sensorimotor polinöropati mevcuttu ($p<0,01$). Toluen, asemptomatik n-heksan ve semptomatik n-heksan'dan oluşan üç gruba ait karşılaştırmalı demografik ve elektrofizyolojik bulgular, Tablo I'de görülmektedir. Bu üç grup arasında ortalama yaş ve çalışma süresi açısından istatistiksel fark saptanmadı. Semptomatik grupta ayrıca, 14-16 yaş grubu ($n=9$, ortalama süre 23.8 ay) ile 17-36 yaş grubunu ($n=10$, ortalama süre 40.8 ay) oluşturan olgular karşılaştırıldığında tüm ileti hızı / EMG parametrelerinde uzun süre teması olan erişkin grupta patoloji oranının arttığı ayrıca dispersiyon, ileti bloğu ve denervasyonda belirgin derecede artış dikkati çekmiştir. Ergenlik ve erişkin dönemi semptomatik olguları içeren

iki grup arasında motor ileti yavaşlaması ($p<0,05$), dispersiyon ($p<0,05$), ileti bloğu ($p<0,01$) ve denervasyon ($p<0,01$) açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır (Tablo II).

TARTIŞMA

Çalışmamızda, ortalama 3 yıl tolüen inhale eden grupta, 3 olguda (%12) hafif - orta düzeyde sensorimotor polinöropati, asemptomatik n-heksan grubunda 6 olguda (%60) orta-ağır düzeyde motor ağırlıklı sensorimotor polinöropati, semptomatik n-heksan grubunda ise olguların tümünde orta-ağır düzeyde motor ağırlıklı sensorimotor polinöropati bulguları saptandı.

Uçucu maddeleri inhalasyon yolu ile kullananlarda periferik nöropati oranının madde içeriğine göre değiştiği bildirilmiştir. İncelticiler (tiner) %40-60 tolüen ve farklı markalarda değişik oranlarda metanol, n-heksan, benzen ve ksilen içermektedir. Ülkemizde tiner için standardize edilmiş oranlar %90 tolüen, %9 etil asetat, %1'den az benzen karışımıdır. Yapıştırıcılarda da nöropatiye neden olduğu bilinen ana organik solventler, tolüen ve n-heksan'dır. Çeşitli uçucu madde karışımları için periferik nöropati oranının %7 - %62 arasında değiştiği bildirilmiştir.^{5,8,32}

n-Heksan ile birlikte, metil n-bütül keton, metil etil keton gibi kimyasalların da nöropati yapıcı ya da n-heksan'ın yol açtığı nöropatiyi hızlandırıcı etkileri olduğu, ancak tolüen'in n-heksan'ın metabolizmasını yavaşlatıp toksisitesini azalttığı çeşitli çalışmalarda gözlemlenmiş,^{1,25,33-35} tolüen veya diğer aromatik hidrokarbonların polinöropatiye yol açmadıkları bildirilmiştir.^{35,36}

Hayvan çalışmalarında tolüen'in motor ağırlıklı bir periferik nöropatiye yol açtığı ileri sürülmüş ise de insanlarda periferik sinir sistemi üzerindeki patolojik rolü belirlenmemiş ve önceleri tolüen'e bağlı olduğu düşünülen bulguların n-heksan, eta-

nol gibi diğer maddelerce olabileceği düşüncesi ağırlık kazanmıştır.³⁷ Pryor, 14 hafta boyunca, günde 14 saat, 900-1200 ppm toluen koklattıkları farelerde polinöropati bulgusu gözlememiştir.^{35,38} Juntunen yüksek konsantrasyonda toluen'e maruz kalan işçilerde polinöropati bulamamış,⁷ Lazar 4, Hormes 20 kronik toluen bağımlısının 9'unda sinir ileti çalışmaları ve EMG ile sonuçlarını normal bulmuşlardır.^{1,39} Streicher, sadece toluen kullanan 2 olgusunda periferik nöropati saptamasına rağmen, alkol kullanımı da bulunduğundan kesin ilişki kuramamıştır.⁴⁰ Buna karşılık Heuser ve Goto kronik toluen inhalasyonuna bağlı özellikle motor ağırlıklı periferik nöropati saptamışlardır.^{37,41} Shirabe, Korobkin ve Towfighi, toluen'in periferik sinir hasarı riskinin düşük olduğunu belirtmişler ve uzun süreli toluen kullanan olgularda periferik nöropatinin n-heksan veya diğer nörotoksik uçucu maddelere bağlı olabileceğini öne sürmüşlerdir.⁴²⁻⁴⁴ Hormes'e göre, karışım içindeki komponentler nörotoksitede major rol oynamaktadır. Bunlar, toluen'in toksisitesini arttırabilirler ayrıca detoksifikasyon mekanizmalarının yetersizliğine sebep olabilecek genetik predispozisyon ve nutrisyonel faktörlerin de toksisiteyi arttırıcı etkileri olduğu ileri sürülmüştür.¹ Takeuchi ve Hisanaga, n-heksan'ın neden olduğu periferik nöropatinin elektrofizyolojik bulgularını toluen'in azalttığı ileri sürmüşlerdir.³⁶ Shirabe, n-heksan kullanımına bağlı periferik nöropati saptanan bir olguda toluen kullanımına geçişle tam bir klinik düzelmeye saptamışlardır.⁴²

Çalışmamızda, toluen kullanan olgularımızda düşük oranda (3 olgu, %12) ve hafif düzeyde saptadığımız polinöropati, literatür bulguları ile beraber değerlendirildiğinde, toluen'in periferik sinir sistemi üzerine toksisitesinin minimal olduğu kanısına varıldı. Hafif düzeydeki normalden sapmaların inceltici ve yapıştırıcı içeriğinde bulunan diğer maddelere veya nutris-

yonel faktörler gibi diğer etkenlere bağlı olabileceği düşünüldü.

n-Heksan ve benzeri alifatik hidrokarbonların, subklinik dönemde, asemptomatik olgularda dahi aksonal vasıflı bir polinöropatiye sebep olduğu elektrofizyolojik ve histopatolojik olarak gösterilmiştir. Semptomları genellikle haftalar veya aylar içinde başlayan sensorimotor simetrik polinöropati en sık görülen formdur.^{16,20,30,45-47} Son derece lipofilik olan ve deri yolu ile vücuda kolayca girebilen n-heksan, aynı işyerinde çalışan fakat n-heksan ile direkt deri teması olmayan işçileri de etkileyebilmekte, bu vakalarda diğerleri kadar belirgin olmayan ve kimi kez klinik olarak saptanamayan nöropati sendromlarının gelişmesine de neden olabilmektedir.⁴⁷ Çalışmamızda, literatürde görüldüğü şekilde asemptomatik olgularda dahi %60'lara varan oranda saptadığımız polinöropati bulguları, n-heksan kullanan işyerlerinde havalandırma koşullarının düzeltilmesi, erken dönem ve asemptomatik olguların elektrofizyolojik incelemeler dahil sık ve yakın takiplerinin yapılması gerektiğini düşündürmektedir.

Caruso ve Korobkin'e göre kronik n-heksan polinöropatisinde kronik parsiyel denervasyon, fibrilasyon, yanıt amplitüd düşüklüğü, ileri düzeyde ileti hızı yavaşlaması ve ileti blokları görülmektedir.²¹ Öge ve arkadaşlarının, endüstriyel n-heksan intoksikasyonu olan 27 olgusunda, olguların %67'sinde ileti hızında yavaşlama, %74'ünde parsiyel ileti bloğu veya temporal dispersiyon, %78'inde distal ileti zamanlarında uzama, %59'unda F yanıtı patolojisi saptamışlardır.⁴⁸ Bizim olgularımız da bu oranları ve özellikleri göstermektedir. İncelediğimiz semptomatik n-heksan grubu içinde erişkinlerin bulguları literatürde belirtilen özelliklere uyumlu iken ergenlik çağındaki olguların bulguları nispeten daha hafif görünmektedir. Bu tablo, kullanım süresinin kısalığı ya da bu yaş grubundaki metabolizma farkı ile açıklanabi-

lir. Ayrıca yine n-heksan grubunda yetişkin grupta ileti bloğu oranında belirgin artış, yaş ile ilgili edinilmiş bir demiyelinizan reaksiyonun varlığı yada zamanla nöropatinin aksona ilave miyelinde de hasara sebep olmaya başladığının göstergesi olabilir.

Sonuçta bu çalışmada, toplum sağlığı sorunu yaratan iki tür toksik maddenin polinöropatiye yol açma potansiyeli tartışılmış, toluen'in daha önce elektrofizyolojik incelemeleri kliniğimizde yapılan bir tez çalışmasından da yola çıkarak periferik nöropatiden ziyade multifokal merkezi sinir sistemi hasarına sebep olduğu,⁴⁹ n-heksan'ın ise erken dönem ve asemptomatik olgularda dahi belirgin polinöropati ve özürüllüğe yol açtığı sonucuna varılmıştır.

ÖZET

Bu çalışmada nörotoksik olduğu bilinen iki tür organik hidrokarbonun (toluen/metil benzen ve n-heksan) kronik kullanımında periferik nöropati oluşturma potansiyeli elektrofizyolojik olarak incelenmiştir.

Ortalama olarak 3 yıldır inhalasyon yolu ile toluen'i kötüye kullanan asemptomatik 25 olgu ile endüstriyel amaçlı olarak n-heksan ile işyerlerinde deri veya inhalasyon yoluyla temas halinde bulunan ortalama çalışma süresi 28 ay olan asemptomatik 10 olgu ve çalışma süresi ortalaması 32,3 ay olan 19 semptomatik olgunun sinir iletim hızı çalışmaları ve elektromiyografi incelemeleri yapılmıştır.

Toluen grubunda, %12 oranında hafif düzeyde sensorimotor tipte, asemptomatik n-heksan grubunda %60, semptomatik n-heksan grubundaki olguların tümünde orta-ağır düzeyde motor ağırlıklı sensorimotor polinöropati saptandı. n-Heksan' a maruz kalan asemptomatik grupta elektrofizyolojik olarak %60 oranında polinöropati saptanmasının yanı sıra, semp-

tomatik grupta çalışma süreleri uzun olan erişkinlerde polinöropatik hasarın miyelın komponentinde daha belirgin olması dikkat çekici idi.

Çalışmamızda gerek muayene ile saptanan patolojik bulgulara, gerekse periferik sinir sistemi ile ilgili elektrofizyolojik verilere dayanarak n-heksan grubunda yüksek oranda ve ağır düzeyde polinöropati bulguları saptanırken, toluen kullanımında periferik tutulumdan ziyade merkezi sinir sistemi hasarı gözlenmiştir.

KAYNAKLAR

1. Holmes JT, Filley CM, Rosenberg NL. Neurologic sequelae of chronic solvent vapor abuse. *Neurology* 1986; 36: 698-702.
2. Linder RL, Lerner SE, Wesson DR. Solvent sniffing: a continuing problem among youth. *J Drug Educ* 1974; 4: 469-473.
3. Press E, Done AK. Solvent sniffing: physiologic effects and community control measures. *Pediatrics* 1967; 39: 451-461, 611-622.
4. Meadows R, Verghese A. Medical complications of glue sniffing. *South Med J* 1996; 89: 455-462.
5. Arif A. Abuse of Volatile Solvents and Inhalants: Papers presented at a WHO Advisory Meeting 1988; 1-7.
6. Ron MA. Volatile substance abuse; a review of possible long-term neurological, intellectual and psychiatric sequelae. *Br J Psych* 1986; 148: 253-246.
7. Juntunen T, Matikainen E. Nervous system effects of long-term occupational exposure to toluene. *Acta Neurol Scand* 1985; 72: 512-517.
8. Dittmer DK, Jhamandas JH, Johnson ES. Glue-sniffing neuropathies. *Can Fam Physician* 1993; 39: 1965-1971.
9. Watson JM. Solvent abuse by children and young adults; A review. *Brit J Addict* 1980; 75: 27-36.
10. Meredith TJ, Ruprach M, Lidle A. Diagnosis and treatment of acute poisoning with volatile substance abuse. *Human Toxicol* 1989; 8: 277-286.
11. Bruckner JV, Peterson RG. Evaluation of toluene toxicity, utilizing the mouse as an animal model of human solvent abuse. *Pharmacology*

- 1976; 18: 244.
12. Devathasan G, Low D, Teoh PC, Wan SH, Wong PK. Complications of chronic glue (toluene) abuse In adolescents. *Aust N Z J Med* 1984; 14: 39-43.
 13. Hayden JW, Peterson RE, Bruckner JV. Toxicology of toluene (methylbenzene). Review of current literature. *Clin Toxicol* 1977; 11: 549-559.
 14. Altenkirch H, Mager J, Stoltenburg G, Helmbrecht J. Toxic Polyneuropathies after Sniffing a Glue Thinner. *J Neurol* 1977; 214: 137-152.
 15. Altenkirch H, Stoltenburg G, Wagner H.M. Experimental Studies on Hydrocarbon Neuropathies by Methyl-Ethyl-Ketone (MEK). *J Neurol* 1978; 219: 159-170.
 16. Chang CM, Yu CW, Fong KY, et al. n-Hexane Neuropathy in Offset Printers. *J Neurol Neurosurg Psych* 1993; 56: 538-542.
 17. Cianchetti C, Abbritti G, Perticoni G, et al. Toxic Polyneuropathy of Shoe industry Workers. *J Neurol Neurosurg Psych* 1976; 39: 1151-1161.
 18. Duncan ID, Griffiths IR. Peripheral Nervous System in a Case of Canine Giant Axonal Neuropathy. *Neuropathol Appl Neurobiol* 1979; 5: 25-39.
 19. Graham D. Hexane Neuropathy: A Proposal for Pathogenesis of a Hazard of Occupational Exposure and Inhalant Abuse. *Chem Biol Interact* 1980; 32: 339-345.
 20. Schaumburg H, Spencer PS. Degeneration in Central and Peripheral Nervous System Produced by Pure n-Hexane: An Experimental Study. *Brain* 1976; 99: 183-192.
 21. Korobkin R, Asbury AK, Sumner AJ, Nielsenn SL. Glue-Sniffing Neuropathy. *Arch Neurol* 1975; 32: 158-162.
 22. Smith GA, Albers WJ. n-Hexane neuropathy due to rubber cement sniffing. *Muscle and Nerve* 1997; 20: 1445-1450.
 23. Ruff RL, Petit CK, Acheson LS. Neuropathy Associated with Chronic Low Level Exposure to n-Hexane. *Clin Toxicol* 1981; 18: 515-519.
 24. Athony DC, Boekelheide K, Graham DG. The Effect of 3,4-Dimethyl Substitution on the Neurotoxicity of 2,5-Hexanedione. *Toxicol Appl Pharmacol* 1983; 71: 362- 371.
 25. Couri D, Milks M. Toxicity and Metabolism of the Neurotoxic Hexacarbones n-Hexane, 2-Hexanone, and, 2,5-Hexanedione. *Ann Rev Pharmacol Toxicol* 1982; 22: 145-166.
 26. DeCaprio AP, Strominger N, Weber P. Neurotoxicity and Protein binding of 2,5-Hexanedione in the Hen. *Toxicol Appl Pharmacol* 1983; 68: 297-307.
 27. Cardona A, Marhuenda D, Marti J, et al. Biological Monitoring of Occupational Exposure to n-Hexane by Measurement of Urinary 2,5-Hexanedione. *Int Arch Occup Environ Health* 1993; 65: 71-74.
 28. Graham DG, Anthony DC, Szakal-Quin G, Gottfried MR, Boekelheide K. Covalent Cross-linking of Neurofilaments in the Pathogenesis of n-Hexane Neuropathy. *Neurotoxicol* 1985; 6: 55-64.
 29. Selkoe D, Luckenbill-Edds L, Shelanski ML. Effects of Neurotoxic Industrial Solvents on Cultured Neuroblastoma cells: Methyl n-Butyl Ketone, n-Hexane and Derivatives. *Brain* 1978; 105: 768-789.
 30. Davenport JG, Farrell DF, Sumi S.M. 'Giant Axonal Neuropathy' Caused by Industrial Chemicals: Neurofilamentous Axonal Masses in Man. *Neurology* 1976; 26: 919-923.
 31. De Lisa JA, Mackenzie K. *Manual of Nerve Conduction Velocity Techniques*. Raven Press, New York 1982;
 32. Rosen I. Neurophysiological aspects of organic solvent toxicity. *Acta Nuerol Scand* 1984; 70: 101-106.
 33. Altenkirch H, Wagner HM, Stoltenburg G, Spencer PS. Nervous System Responses of Rats to Subchronic Inhalation of n-Hexane and n-Hexane+ Methyl- Ethyl- Ketone Mixtures. *J Neurol Sci* 1982; 57: 209-219.
 34. Ikeda T, Katakura Y, Kishi R, Miyake H. Acute Neurobehavioral Effects of Co-inhalation of Toluene and n-Hexane on Schedule-Controlled Behavior in Rats. *Environ Res* 1993; 63: 70-81.
 35. Pryor G, Rebert C. Interactive Effects of Toluene and Hexane on Behavior and Neurophysiologic Responses in Fischer-344 Rats. *Neuro Toxicol* 1992; 13: 225-234.
 36. Takeuchi Y, Ono Y, Hisanaga N. An experimental study on the combined effects of n-hexane and toluene on the peripheral nerve of the rat. *Brit J Indus Med* 1981; 38: 14-19.
 37. Goto I, Matsumura M, Inoe N, et al. Toxic polyneuropathy due to glue sniffing. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1974; 37: 848-53.
 38. Pryor GT, Howell RA, Rebert CS. Developmental long-term effect of inhalants in animals. *Fi-*

- nal Report, NIDA Contract No. 271-80-3712 March, 1984b.
39. Lazar RB, Ho SV, Melen O, Daghestani AN. Multifocal central nervous system damage caused by toluene abuse. *Neurol* 1983; 33: 1337-1340.
 40. Streicher HZ, Gabow PA, Moss AH. Syndromes of toluene sniffing in adults. *Ann Int Med* 1981; 94: 758-762.
 41. Heuser M. Toluolsucht. *Medizinische Klinik* 1968; 63: 1888-1890.
 42. Shirabe T, Tsuda T, Terao A, Araki S. Toxic polyneuropathy due to glue sniffing; report of two cases with a light and electron microscopic study of the peripheral nerves and muscles. *J Neurol Sci* 1974; 21: 101-113.
 43. Towfighi J, Gonatas NK, Pleasure D. Glue sniffers neuropathy. *Neurology* 1976; 26: 243-248.
 44. Passero S, Battistini N, Cioni K. Toxic polyneuropathy of shoe workers in Italy; A clinical, neurophysiological and follow-up study. *Ital J Neurol Sci* 1983; 4: 463-472.
 45. Pastore C, Marhuenda D, Marti J, Cardonna A. Early Diagnosis of n-Hexane-Caused Neuropathy. *Muscle and Nerve* 1994; 17: 981-986.
 46. Seppalainen AM. Neurophysiological Approach's to the Detection of Early Neurotoxicity in Humans. *CRC Crit Rev Toxicol* 1988; 18: 245-298.
 47. Baslo MB. Çıraklık yapan çocuklarda subklinik n-heksan nöropatisinin klinik ve elektrofizyolojik incelemesi. Uzmanlık tezi. İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı 1988;
 48. Öge AE, Yazıcı J, Boyacıyan A, Eryıldız D, Örnek I, et al. Peripheral and Central Conduction in n-Hexane Polyneuropathy. *Muscle and Nerve* 1994; 17: 1416-1430.