

KUNDURA İMALAT İŞÇİLERİNDE N-HEKSAN-TOLUEN NÖROPATİSİ N-Heksan-Toluen neuropathy in shoe makers

Orhan Demir¹, Orhan Demireli²

Özet: Toluen ve N-heksan, kundura imalatında yapıştırıcı olarak yaygın kullanılan solventlerdir. Her iki madde birlikte sinerjist etki gösterir. Solunum yolu ile bu maddelere maruz kalan kişilerde nöropati olduğu bazı araştırmacılar tarafından bildirilmiştir. Bu çalışmada kundura imalatında sayacı olarak 3-30 yıl süre ile havalandırması kötü atölyelerde çalışan 56 işçide klinik ve subklinik Polinöropati (PNP) araştırılmıştır. Hiç birisinde klinik düzeyde PNP tespit edilemeyen bu işçilerin sinir iletim hızları kontrol grubu ile istatistiksel olarak karşılaştırıldığında duysal iletim hızlarında azalma ve amplitüdlerinde düşme, motor distal latanslarında uzama görülmüştür ($p < 0.001$). Ancak motor iletimlerde istatistiksel olarak bir azalma gözlenmemiştir ($p > 0.05$). Nöropati oluşmasının maruziyet süresi ile direkt ilişkisi bulunmamıştır ($p > 0.05$). Bu çalışma N-heksan ve toluen'e solunum yoluyla maruz kalan kişilerde subklinik düzeyde periferik nöropati oluştuğunu göstermiştir. Bu kişilerin havalandırması iyi olan ortamlarda çalışması için önlem alınması koruyucu halk sağlığı yönünden önem kazanmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Polinöropati, N-heksan, Toluen

Summary: N-hexan and toluene are solvents commonly used as glue in the shoe industry and the two substances are synergistic. The development of neuropathy in people subjected to inhalation of these substances were reported by some investigators. In the present study we investigated evidence of clinical and subclinical polyneuropathy in 56 shoe industry workers who have been working in bad ventilated workshops for 3-30 years. None of them had clinical evidence of neuropathy, but they had decreased sensory conduction velocities and amplitudes. Distal motor latencies were prolonged when compared to the control group ($p < 0.001$). Motor conductions were not found to be affected ($p > 0.05$). Development of neuropathy was not directly correlated to duration of exposure of the solvents ($p > 0.05$). We concluded that subclinical peripheral neuropathy developed in subjects who were exposed to inhalation of n-hexan and toluene. Preventing them from working in insufficiently ventilated workshops is of importance from aspects of preventive medicine.

Key Words: Polyneuropathy, N-hexan, Toluene

Suda çözülmeyen, sudan hafif, renksiz ve yanıcı özellikte olan toluen, kundura imalatında yapıştırıcı, havacılıkta yakıt, sandal ve mobilya üretiminde boyamada yaygın olarak kullanılan organik bir solventtir. Toluen zehirlenmesi endüstride, önemli bir sağlık sorunudur (1-4). Toluen'e maruz kalma solunum yolu iledir. Toksik etkileri benzenle aynı olmasına rağmen daha fazla mental değişikliğe ve daha az oranda kemik iliği

depresyonuna neden olur. Doku konsantrasyonunun yüksek olduğu yerler, adrenal, merkezi sinir sistemi (MSS) ve kemik iliği gibi lipidden zengin organlardır. Alınan toluen'in %80'i hipurik asit olarak elimine edilir. Yüzde yirmisi akciğerlerde değiştirilerek atılır (1-4).

Toluen, akut temastan sonra ilk önce keyif verir. Daha sonra yorgunluk, ataksi ve baş dönmesi meydana gelir. Yüksek dozlarda psikotik davranış, bağımlılık ve ölüm olduğu bildirilmiştir. Kronik toluen müptelalarında titreme, kararsızlık, emosyonel labilite ve uykusuzluk veya serebral ataksi olduğu bildirilmiştir. Kronik kullanıcılar da

Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi KONYA
Nöroloji. Y.Doç.Dr.¹, Halk Sağlığı. Doç.Dr.².

Geliş tarihi: 9 Şubat 1996

magnetik rezonans görüntüleme(MRI) ve beyin sapı işitsel uyarılmış potansiyellerde(BAEP) anormallikler gösterilmiştir. Bazı olgularda sensoriyel işitme kaybı oluşur. Bilgisayarlı beyin tomografisinde serebral ve serebellar atrofi tesbit edilmiştir(1-7). Bir olguda akut toluen maruziyetinden sonra bulantı, kusma, baş ağrısı, nefes almada zorluk, birkaç gün sonra konsantrasyonda bozulma, ataksi, serebellar dizartri tesbit edilmiş, akut dönem MRI incelemesi normal bulunurken daha sonraki kontrol MRI incelemesinde sol paryetal alanda sıvı toplanması gözlenmiştir (8).

N-heksan ve toluen'e akut olarak maruz kalan kişilerde öforik etkiler görülür ve bu nedenle uyuşturucu olarak da kullanılmaktadır. Kronik intoksikasyonundan sonra periferik nöropati meydana getirdiği bildirilmiştir (9,10). Ayrıca kranial sinir disfonksiyonuna neden olduğu ileri sürülmektedir (10).

Her iki madde birlikte sinerjistik etki göstererek ciddi nöropatiye neden oldukları bildirilmektedir. Kundura imalatında yapıştırıcı olarak kullanılan bu iki maddenin bu yerlerde çalışanlarda polinöropati (PNP) yapma insidansını araştırmak amacı ile bu çalışma gerçekleştirilmiştir(10).

MATERYAL ve METOD

Çalışma grubu, Konya kunduracılar sanayii çarşısında, küçük atölyelerde çalışan 56 kundura imalat işçisi ile oluşturuldu. Vakaların yaş dağılımı 14-44 yıl arasında idi(Ortalama:28.82±7.84 yıl). Çalışma grubuna alınan bu vakalarda PNP nedeni olabilecek diyabet, üremi, kollajenez, malignite, nörotoksik bir ilaç kullanımı gibi anamnestic özelliğin olmamasına dikkat edildi. Kontrol grubu hiç bir hastalık öyküsü olmayan 59 üniversite öğrencisi ve hastane personeli ile oluşturuldu. Kontrol grubunda yaş dağılımı 18-46 yıl (Ortalama:29.32±7.73) idi. Her iki grubun yaş dağılımı birbiri ile uygun idi (p=0.73).

Kundura imalat işçileri ve kontrol grubu sorgulama ve detaylı nörolojik muayeneden geçirildi. Her iki grup 22-23 °C oda sıcaklığında bir saat bekletildikten sonra çalışmaya alındı.

Araştırma 23.3.1995-18.7.1995 tarihleri arasında S.Ü.Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı Klinik Nörofizyoloji laboratuvarında Nihon Kohden Neuropact-4 EMG cihazı ile yapıldı. Kundura imalat işçilerinde ve kontrol grubunda sağ üst ve alt ekstremitede median,ulnar,peroneal ve sural sinirlerde çalışıldı.

Verilerin istatistiksel analizinde Student t testi ve korelasyon-regresyon analizi kullanıldı.

BULGULAR

Ortalama çalışma süresi 11.4±6.5 yıldır. Kontrol grubu yaş ve cinsiyet yönünden benzemektedir.

Çalışmaya alınan 56 kundura imalat işçisinden elde edilen median sinir motor iletim hızı minimum 47 m/sn, maksimum 63,4 m/sn, ortalama 52,87±1.05 m/sn, olarak elde edildi. Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında istatistiki olarak (t-testi ile) anlamlı bir fark bulunamadı (p>0,05). Median sinir duysal iletim hızı minimum 34,4 m/sn, maksimum 58,4 m/sn, ortalama 46,34±0.70 m/sn elde edildi. Kontrol grubuna göre istatistiksel olarak ileri derecede amplitüd düşüklüğü bulundu (p<0,001). Ulnar sinir duysal iletim hızı minimum 30.8 m/sn, maksimum 58 m/sn, ortalama 43,46±0.80 m/sn elde edildi. Kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı ölçüde düşüktü (p<0.001). Sural sinir duysal iletim hızı minimum 38.3 m/sn, maksimum 56.2 m/sn, ortalama.45,17 ±1.00 m/sn olarak tespit edildi. Kontrol grubuna göre istatistiksel olarak yüksek anlamlılıkta düşük çıkmıştır (p<0.001). Peroneal sinir motor iletim hızı minimum 29.4 m/sn, maksimum 62.5 m/sn, ortalama 48.01±0.79 m/sn olarak bulunmuştur. Kontrol grubu ile anlamlı fark görülmedi(p> 0.05). Median,ulnar ve sural sinir duysal aksiyon potansiyellerinin amplitüdüleri kontrol grubuna göre istatistiki olarak anlamlı şekilde düşük bulunmuştur(p<0.001). Sinir iletim çalışmalarından elde edilen bulgular tablo I, II'de toplu olarak verilmiştir. Çalışma süresi ile amplitüd ve iletme hızı değerleri arasında dikkate değer bir korelasyon bulunmadı. Uygulanan lineer regresyon testi sonuçları Tablo III'de görülmektedir.

Tablo I. Kundura imalat işçileri ve kontrol grubunun duysal iletim hızları (m/sn)

Çalışma grupları	Median (Ort±SD)	Ulnar (Ort±SD)	Sural (Ort±SD)
Kontrol n=59	52.36±0.68	51.1±0.71	53.2±0.80
Kunduracı n=56	46.3±0.70	43.46±0.80	45.17±1.00
P	<0.001	<0.001	<0.001

Tablo II. Kundura imalat işçileri ve kontrol grubunun median sinir ve peroneal sinir motor iletim ve motor distal latans değerleri

Çalışma grupları	Median		Peroneal	
	Dist.lat (msn) (Ort±SD)	İletim (m/sn) (Ort±SD)	Dist.lat (msn) (Ort±SD)	İletim (m/sn) (Ort±SD)
Kontrol n=59	3.29±0.07	53.4±0.09	4.16±0.35	51.2±0.97
Kunduracı n=56	4.16±0.08	52.87±1.05	5.74±0.15	48.01±0.79
P	<0.001	>0.05	<0.001	>0.05

Tablo III. Çalışma süresi ile amplitüd ve iletim hızı değerleri arasındaki korelasyon katsayıları

	Motor iletim	Median Duysal iletim	Duysal Amp.	Ulnar Duysal iletim	Duysal Amp.	Peroneal Motor iletim	Sural iletim	Amp.
r=	0.04	0.16	0.03	0.03	0.28	0.17	0.22	0.09

TARTIŞMA

Toluen endüstride yoğun olarak kullanılan organik bir solventtir. Sinir sistemine doğal affinitesi vardır. Düşük konsantrasyonlu inhalasyonda öfori ve perseptional bozukluk meydana getirir. Titreme, kararsızlık, emosyonel labilite ve uykusuzluk belirgin özellikleridir. Kronik maruz

kalmada ataksi, spastisite ve hiperrefleksi ile birlikte görülen kortikospinal tutuluş görülebilir. Demans ve kişilik değişiklikleri oluşur. BAEP ve MRI incelemelerinde anormallikler görülür, nadiren periferik nöropatiye sebep olur (1-7).

N-heksan birçok yapıştırıcının yapısında yer almaktadır. Bu maddeye maruz kalmada akut dönemde öfori görülür. Kronik maruz kalmada ise

periferik nöropatiye sebep olur. Özellikle toluenle sinerjist etki göstererek ciddi nöropatiye neden olur(1-9). Bu nöropati subakut progressif sensorimotor ya da motor polinöropatidir. Patolojik olarak sıkı paketlenmiş nöroflamentlerden meydana gelen segmental aksonal genişlemeler karakteristiktir. Çocukluk çağındaki aksonal nöropatiye ve Vincristine nöropatisine şaşırtıcı şekilde benzerdir(9).

Kundura imalatında çalışan işçiler, genelde bodrum katta havalandırması iyi olmayan küçük atölyelerde, 5-6 kişilik gruplar halinde çalışmakta ve yapıştırıcı olarak toluen ve N-heksan içeren kimyasal maddeler kullanmaktadırlar. Tenekeler içerisinde bulunan yapıştırıcıların üzerindeki etiketlerde N-heksan ve toluen içerdiği ifade edilmekte, fakat miktarı hakkında herhangi bir bilgi verilmemektedir. Tehlike işareti de yoktur. Bu çalışmada N-heksan ve toluen karışımı yapıştırıcı kullanan 56 kundura imalat işçisinde yukarıda bahsedilen semptom ve klinik bulguların hiçbirisine rastlanmadı.

Bu bulguların bulunmaması çalışanların kötü atölyelerde saatlerce, sürekli durmayıp sık sık diğer işlerini takip etmek için temiz havaya çıkmasından ve toluen, N-heksan kombinasyonunu düşük konsantrasyonda solumasından olabilir. Elektrofizyolojik olarak ise, motor sinir iletimlerinde belirgin bir azalma görülmezken duysal iletimlerde alıta belirgin azalma ve duysal aksiyon potansiyellerinin amplitüdünde düşme saptandı. Bu bulgu literatür bilgileriyle uyumlu görülmektedir(9). Bu bulguların klinik düzeyde bulunmaması, çalışmaya alınan vakaların, havalandırması kötü atölyelerde çalışsalarda sıklıkla dışarı çıkıp temiz hava solumalarına bağlı olabilir. Bununla birlikte yine de toluen'e ve N-heksan'a maruz kalış bu vakalarda subklinik düzeyde elektrofizyolojik olarak duysal polinöropati sebebi olmaktadır. Bu bulgular literatür bilgilerine uygun düşmektedir (9,10).

Sunulan çalışmanın bulguları Tayvan'da ve Çin'de yapılan çalışmalarla karşılaştırılabilir. Söz

konusu solventlerin havadaki yoğunluğunun bizde ölçülmemiş olmasına rağmen oralara göre daha az olduğu söylenebilir. Ayrıca Tayvan'lı işçiler çalıştıkları atölyelerde yemek yiyip uyumaktadırlar. Bu nedenle onlarda periferik nöropati klinik düzeyde hem de ağır olarak oluşmaktadır(9).

Singapur'da yapılan bir çalışmada toluen'e maruz kalan bir grup işçide el becerisi, görme keskinliği ve verbal hafıza bozukluğu gibi akut intoksikasyon bulguları yüksek oranda bildirilmiştir. Çalışma grubunda bu tür bir bulguya rastlanmayıışı muhtemelen işaret ettiğimiz nedenlerle, yani havada bulunan toluen ve N-hexan yoğunluğunun düşüklüğünden ve çalışanların uzun süreli aynı ortamda kalmamalarından olabilir(9-11).

Toluen ve heksan içeren boya/yapıştırıcı ile uğraşan boyacı, sandal işçisi vb. çalışanlarda tuzak nöropatisine rastlandığına dair bir bilgiye rastlanamadı. Sunulan çalışmadaki 56 vakanın beşinde sağ peroneal motor aksonal nöropati tespit edildi. Bu vakalarda sol peroneal sinirde normal elektrofizyolojik bulgular elde edildi. Bu kişilerin sağ bacaklarını sol bacakları üzerine atarak saatlerce sağ dizleri üzerinde kundura işlemesi yaptıkları ve hepsinde nöropatinin sağda görüldüğü dikkate alınırsa bu nöropatinin tuzak nöropatisi olarak nitelenebileceği akla yakın gelmektedir. Çalışma süresinin nöropati gelişmesinde tek başına etkili olmadığı elde ettiğimiz sonuçlardan anlaşılmaktadır. Çalışma süresi ile sinir iletim ve amplitüd değerleri arasında bir korelasyon görülmemektedir(Tablo III). Literatür bilgisi de bu yöneydi(9).

Sonuç olarak bu işçilerin periferik nöropati ve benzeri nörolojik defektlerden korunması için düşük toluen ve N-heksan içeren ya da hiç içermeyen solventlerin kullanılması, bu mümkün olamayacaksa sıkı denetim özellikle elektrofizyolojik çalışmalarla periyodik kontroller, çalışma ortamının düzeltilmesi, maske ve eldiven kullanımının zorunlu hale getirilmesi için çaba sarfedilmelidir.

KAYNAKLAR

1. Gilroy J, Meyer J S. *Medical Neurology*. (Third ed). Mac Millan Publising Co Inc, Newyork 1979,pp 288-289.
2. Adams R,Victor M. *Principles of neurology* (Third ed). Mc Graw Hill Book Co, Newyork 1985, pp 853-854.
3. Robert JJ. *Clinical Neurologye*. JB Lippincott Co, Philadelphia, Newyork 1992, Vol 2, pp 20 , 28-29.
4. Mevlenhel J, De Groot G, Savelkoul T T. Two cases of acute toluene intoxication. *Br J Ind Med* 1990; 47:417-420.
5. Murata K, Araki S, Yokoyama K, et al. Autonomic and peripheral nervous system dysfunction in workers exposed to mixed organic solvents. *Int Arch Occun Environ. Health* 1991;63:335-340.
6. Foo S C, Jeyaratnam J, Kob-D. Chronic neurobehavioral effects of toluene. *Br J Ind Med* 1990;47:480-484.
7. Takeuchi Y, Hisanaga N, Ono Y, et al. Modification of metabolism and neuro toxicity of hexane by co-exposure of toluene. *Int Arch Occun Environ Health* 1993;65:227-230.
8. Welch J, Kirshner H, Heath A, et al. Chronic neuro-psychological and neurological impairment following acute exposure to a solvent mixture of toluene and methyl ethyl ketone *J Toxicol clin Toxicol* 1991;29:435-445.
9. Korobkin R, Asbury A K, et al. Glue-sniffing neuropathy. *Arch Neurol* 1975;32:158-162.
10. Chang Cm, Yu Cw, Fong Ky,et all. N-hexane neuropathy in ofset printer *J. of Neurol Neurosurg and Psychiatry* 1993;56:583-542.
11. Goto I, Matsumara M, Ingue N; et al. Toxic polyneuropathy due to glue sniffing. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1974; 37:848.