

## GİRİŞ

Uçucu maddelerin kullanımı, gelişen sanayi sektörü nedeniyle giderek artmaktadır. Bu durum da mesleki maruziyetin ve bu maddelerin inhalasyon yolu ile kötüye kullanımının artmasına ve özellikle çocuk ve adolesan yaş gruplarında giderek büyüyen bir toplum sağlığı sorunu haline gelmesine neden olmuştur.<sup>1</sup> Uçucu madde kullananlarda elektrofizyolojik incelemeler klinik değerlendirmelere oranla daha az yapılmıştır. Sıklıkla normal olarak saptanmalarına karşın<sup>2</sup> patolojik bulunan sonuçlar, periferik nöropati, periferik ve/veya spinal ve kortikal düzeyde somatosensoriyel uyandırılmış potansiyel incelemelerinde (SEP) yanıt latans uzaması,<sup>3,4</sup> optik atrofi bulunan olgularda görsel uyandırılmış potansiyel incelemelerinde (VEP) patoloji<sup>5</sup> ve beyinsapı işitsel uyandırılmış potansiyel incelemelerinde (BAEP) III. ve V. dalga latansı ile I-III ve III-V interpike latanslarında uzama;<sup>6,7</sup> elektroensefalografide (EEG) ise jeneralize ve/veya paroksizmal aktiviteler<sup>8</sup> şeklinde bildirilmiştir.

Bu çalışmada, inhalasyon yolu ile uçucu madde kötüye kullanım öyküsü olan 23 bağımlı olguda, ağırlıklı olarak toluen (metil benzen) içeren uçucu maddelerin neden olduğu merkezi ve periferik sinir sistemi hasar/hasarlarının varlığını elektrofizyolojik yöntemlerle araştırmayı amaçladık.

## OLGULAR ve YÖNTEM

Bu çalışmada, Bakırköy Ruh ve Sinir Hastalıkları Hastanesi Alkol ve Madde Bağımlıları Araştırma ve Tedavi Merkezine (AMATEM) madde bırakma amacı ile başvuran 22 erkek ve 1 kadın olgu değerlendirildi. Bu olgularda, en az 1 yıllık uçucu madde kullanım süresi, elektrofizyolojik incelemeleri değiştirebilecek nörolojik veya sistemik hastalığın olmaması şartları arandı. Akut intoksikasyon dönemi etkilerini dışlamak için en az 15 günlük bir madde bırakma aralığından sonra duysal ve motor sinir iletim çalışmaları, SEP, VEP, BAEP ve EEG incelemeleri yapıldı.

Elektrofizyolojik incelemeler, Neuropack  $\Sigma$  (MEB-5504) 4 kanal elektromiyografi (EMG)-uyandırılmış potansiyel (EP) cihazında yapıldı (Nihon Kohden, Tokyo, Japonya), tüm incelemelerde standart teknikler kullanıldı.<sup>9,10</sup>

Sinir iletim çalışmalarında, unilaterale (sağ) duysal ve motor sinir ileti parametreleri standart yöntemlerle değerlendirildi.<sup>11</sup> Antidromik yöntemle ulnar, median ve sural sinir duysal yanıtları ile ulnar, median, tibial ve fibular sinir motor ileti ve yanıtları incelendi. F yanıtları için her bir sinir 10 kez uyarıldı ve minimal yanıt latansı F yanıtı olarak değerlendirildi.

SEP incelemelerinde, 100-500 ms'lik monofazik kare elektrik dalgalar minimal kontraksiyon sağlayacak şekilde, 2 Hz frekansında uygulandı, 3-2000 Hz'lik frekans filtreleri kullanılarak median sinir uyarımı ile skalp potansiyeli (N20) kontralateral P3 veya P4 elektrod pozisyonunda; tibial sinir uyarımı ile skalp potansiyeli (N37-P45) Cz-Fz elektrod pozisyonunda elde edildi. 200 ms analiz zamanında 2 Hz frekanslı 200 uyarı averajlanarak iki kez tekrarlandı. Yanıtların latans ve amplitüd ölçümleri yapıldı.

VEP incelemeleri, olgu karanlık bir odada rahat bir koltukta otururken yapıldı. Monitörden monoküler olarak 16'lı patern uyarı, kayıt için 1-100 Hz frekans filtreleri kullanıldı. Standart elektroensefalografi (EEG) disk elektrodları ile, uluslararası 10-20 sistemine göre Oz-FPz montajı yapıldı. İmpedans 5000 ohm'un altında tutuldu. 300 ms analiz zamanında 1 Hz frekansında 200 uyarı averajlanarak iki kez tekrarlandı. Her bir göze ait P100 yanıtının latans ve amplitüdü ile interoküler latans farkı hesaplandı.

BAEP incelemelerinde, 100 ms süreli 10 Hz frekanslı uyarılar, işitme seviyesinin 60 dB üzerinde ipsilateral kulaktan verilirken, -40 dB beyaz gürültü de kontralateral kulağa uygulandı. Cz-ipsilateral mastoid (M1) ve Cz-kontralateral mastoid (M2) montajı kullanılarak, 100-3000 Hz frekans filtreleri ile 10 ms analiz zamanında 2000 uyarı averajlanarak iki kez tekrarlandı. Elde edilen 5 verteks pozitif dalganın pik latansları, I-III ,III-V, I-V. dalgaların interpik latansları, interaural latans farkları ve V/I amplitüd oranları değerlendirildi.

EEG tetkiki 20 olguya uygulandı. İnceleme, Medelec 1112, 18 kanallı EEG cihazı ile yapıldı, uluslararası 10-20 montaj sistemi kullanılarak 20 dakika süreli hiperventilasyon ve fotik stimülasyon dahil sakin uyanıklık EEG'si çekildi.

Yaşları hasta grubuyla uyumlu (13-25 yaş) 17 erkek ve 2 kadından oluşan, elektrofizyolojik incelemeleri değiştirebilecek nörolojik veya sistemik hastalığı olmayan sağlıklı kontrollerde de yukarıda sözü geçen incelemeler yapıldı.

Olgu ve kontrol gruplarına yapılacak incelemeler anlatıldı ve izinleri alındı.

**İstatistik:** Kontrol grubu ortalamalarına 2 standart deviyasyon (SD) ilavesiyle sınır değerler hesaplandı. Uçucu madde kullanan olgular, kontrol grubuna ait veriler ve ayrıca daha önce yayınlanmış verilerle

karşılaştırılarak değerlendirildi. EEG tetkiki için kontrol grubu alınmadı. Olgu ve kontrol grubunun karşılaştırılmasında, "student t" testi kullanıldı, anlamlılık sınırı  $p < 0.05$  olarak kabul edildi. Ayrıca, olgular uçucu madde kullanım süresine göre kendi aralarında 2 yılın altında ( $n = 11$ ) ve 2 yılın üstünde ( $n = 12$ ) kullananlar şeklinde iki gruba ayrılarak aynı parametreler açısından karşılaştırıldı. Bu gruptaki olgu sayısının düşük olması nedeniyle parametrik test varsayımları karşılamadığından, ortalamaların istatistiksel karşılaştırılmasında "Mann-Whitney u" testi uygulandı.

## SONUÇLAR

Çalışmaya katılan olguların yaşları 13-23 arasındaydı. Sinir ileti çalışmalarında toplam 14 olguda (%60,9) çeşitli parametrelerde patoloji gözlemlendi. Bu olgulardan 7'sinde (%30,4) motor yanıt distal ileti zamanlarında gecikme, 5'inde (%21,7) F yanıtlarında uzama ve 10 olguda da (%43,5) duysal yanıt patolojileri saptandı. Sinir ileti incelemelerinde 3 olgumuzda (%13) orta düzeyde sensorimotor polinöropati mevcuttu. Üçü de 2 yılın üzerinde uçucu madde kullanmakta idi. Tibial sinir motor ile median ve sural sinir duysal yanıtlarının distal ileti zamanı olgularda kontrollere göre uzundu ( $p < 0,05$ ), bununla beraber median sinir distal ileti zamanı genel kabul gören normal sınırlardaydı (Tablo 1).

Olgu ve kontrol grubundan elde edilen SEP değerlerinin ortalamaları Tablo 2'de gösterilmiştir. 6 olguda (%26,1) SEP patolojisi saptandı, tibial sinir uyarımı ile elde edilen skalp SEP yanıt latansındaki gecikme, olgularda kontrollerden uzundu ( $p < 0,01$ ). SEP patolojisi %83,3 oranında alt ekstremitede belirgindi.

VEP yanıtları 2 olguda (%8,7) patolojik bulundu. Her iki olguda da P100 latansı unilateral ve oldukça minimal düzeyde uzamıştı (Tablo 3).

8 olguda (%34,8) çeşitli BAEP parametrelerinde

**Tablo 1.** Olgu ve kontrol gruplarına ait sinir ileti incelemeleri bulguları

Motor ileti hızı	Olgu	Kontrol	T	P
Median sinir	54,73 ± 6,76	56,83 ± 9,13	0,79	>0,05
Ulnar sinir	55,76 ± 5,25	54,41 ± 6,36	0,75	>0,05
Tibial sinir	42,50 ± 5,65	45,00 ± 5,85	1,11	>0,05
Fibular sinir	49,91 ± 6,79	46,91 ± 7,32	0,95	>0,05
<b>Motor yanıt distal ileti zamanı</b>				
Median sinir	3,12 ± 0,65	3,00 ± 0,59	0,85	>0,05
Ulnar sinir	2,48 ± 0,65	2,43 ± 0,36	0,50	>0,05
Tibial sinir	5,01 ± 1,51	4,06 ± 1,03	2,42	<b>&lt;0,05</b>
Fibular sinir	4,53 ± 1,46	4,76 ± 1,95	0,87	>0,05
<b>F yanıtı</b>				
Median sinir	28,14 ± 6,98	24,50 ± 5,84	3,97	>0,05
Ulnar sinir	27,66 ± 3,74	23,00 ± 3,54	3,69	>0,05
Tibial sinir	48,60 ± 9,70	41,42 ± 6,98	5,02	>0,05
Fibular sinir	42,82 ± 11,12	39,20 ± 9,72	2,89	>0,05
<b>Duysal yanıt distal ileti zamanı</b>				
Median sinir	3,51 ± 0,58	3,06 ± 0,54	2,26	<b>&lt;0,05</b>
Ulnar sinir	3,24 ± 0,76	3,10 ± 0,76	0,53	>0,05
Sural sinir	3,81 ± 1,12	3,02 ± 0,96	0,26	<b>&lt;0,05</b>

**Tablo 2.** Olgu ve kontrol gruplarına ait SEP bulguları

		Olgu	Kontrol	T	P
Median Sinir (N <sub>20</sub> )	Latans	19,49 ± 1,13	18,87 ± 1,26	1,73	>0,05
	Amplitüd	14,75 ± 1,91	15,97 ± 4,03	1,34	>0,05
Tibial Sinir (P <sub>45</sub> )	Latans	39,05 ± 2,77	35,80 ± 2,44	3,72	<b>&lt;0,01</b>
	Amplitüd	5,96 ± 2,32	5,62 ± 2,16	0,02	>0,05

**Tablo 3.** Olgu ve kontrol gruplarına ait VEP bulguları

		Olgu	Kontrol	T	P
Sağ P 100	Latans	102,88 ± 7,96	98,84 ± 8,52	2,73	>0,05
	Amplitüd	13,08 ± 4,59	12,20 ± 3,70	0,64	>0,05
Sol P 100	Latans	101,77 ± 6,10	97,87 ± 4,89	2,29	>0,05
	Amplitüd	19,66 ± 5,44	19,45 ± 3,95	0,12	>0,05
Interoküler fark		2,85 ± 1,04	3,31 ± 1,33	0,87	>0,05

**Tablo 4.** Olgu ve kontrol grubuna ait BAEP bulguları

		Olgu	Kontrol	T	P
I	R	1,62 ± 0,20	1,63 ± 0,17	0,76	>0,05
	L	1,67 ± 0,12	1,60 ± 0,14	1,69	>0,05
III	R	3,82 ± 0,34	3,74 ± 0,19	1,36	>0,05
	L	3,83 ± 0,18	3,75 ± 0,23	1,58	>0,05
V	R	5,75 ± 0,27	5,62 ± 0,25	2,39	<b>&lt;0,05</b>
	L	5,75 ± 0,24	5,58 ± 0,23	3,08	<b>&lt;0,01</b>
I-III	R	2,14 ± 0,42	2,09 ± 0,30	0,72	>0,05
	L	2,09±0,17	2,05 ± 0,16	0,32	>0,05
III-V	R	1,87 ± 0,22	1,67 ± 0,18	1,26	>0,05
	L	1,90±0,10	0,08 ± 0,03	2,40	<b>&lt;0,05</b>
I-V	R	4,00 ± 0,46	2,48 ± 0,52	1,96	<b>&lt;0,05</b>
	L	3,93±0,23	2,38 ± 0,24	2,06	<b>&lt;0,05</b>
I-V inter		0,28 ± 0,7	0,36 ± 0,07	2,32	<b>&lt;0,05</b>

**I-V inter:** I-V interaural latans farkı

patoloji saptandı. Olgu ve kontrol grupları arasında, sağ ve sol V. dalga, sol III-V intermik latansı, sağ ve sol I-V intermik latansı ve I-V interaural latans farkında istatistiksel anlamlılık gözlemlendi (p<0.05) (Tablo 4). BAEP patolojileri %37,5 bilateral, %62,5 unilateral olarak bulundu.

Toplam 20 olguda yapılan EEG incelemesinde sakin uyanıklık ve provokasyon şartlarında patolojik aktivite gözlemlenmedi.

Uçucu madde kullanım süresi ile elektrofizyolojik patolojiler arasında istatistiksel olarak anlamlılık bulunmadı.

## TARTIŞMA

Olgularımızda gördüğümüz en sık bulgu periferik sinir sistemi etkilenmesiydi. Uçucu maddeleri inhalasyon yolu ile kullananlarda periferik nöropati oranının madde içeriğine göre değiştiği bildirilmiştir. İncelticiler (tiner) %40-60 toluen (metil benzen) ve farklı markalarda değişik oranlarda olmak üzere metanol, n-heksan, benzen, ksilen, naftalin ve paradiklorobenzen içermektedir.<sup>12</sup> Yapıştırıcılarda ise ana madde toluendir. Kronik uçucu madde kullananlarda ortaya çıkan periferik nöropati daha çok n-heksan ve metil n-bütül keton ile ilişkilidir.<sup>13,14</sup> N-heksanın iyi bilinen primer aksonal dejenerasyon ve sekonder demiyelinasyon<sup>15-17</sup> ile ortaya çıkan patolojisinin tersine toluenin periferik sinir toksisitesi tam açıklanamamıştır ve düşük olarak bildirilmiştir.<sup>13</sup> Hayvan çalışmalarıyla bu maddenin motor ağırlıklı bir periferik nöropatiye yol açabileceği ileri sürülmüşse de, insanlardaki patolojik rolü belirlenememiş ve önceleri toluene bağlı olduğu düşünülen<sup>3</sup> hayvan deneyleri ve klinik çalışmalar ile bulgulara n-heksan, etanol gibi diğer maddeler veya metabolitlerinin neden olduğu düşüncesi ağırlık kazanmıştır.<sup>14,17-19</sup> Literatür bilgileri ile birlikte değerlendirildiğinde, toluenin periferik sinir üzerine belirgin nörotoksitesinin olmadığını, hafif düzeydeki patolojik bulguların inceltici ve yapıştırıcıların içeriğinde bulunan diğer maddelere veya nütrisyonel faktörler gibi diğer etkenlere bağlı olabileceği düşünmekteyiz.

Inhalasyon yolu ile uçucu madde kullanımında SEP çalışmalarına ait literatür bilgileri kısıtlıdır. Uzun süreli toluen inhalasyonuna maruz kalmış 36 matbaa işçisinin 8'inde periferik veya spinal ve kortikal düzeyde SEP yanıt latans uzaması bulunmuştur.<sup>20</sup> Bunlardan 3'ünde periferik iletim zamanları normal bulunmakla birlikte, santral iletime bozukluk ve ikisinde periferik ve merkezi iletilerde patoloji saptanmıştır. Ancak, işçilerin çoğunda düzenli alkol kullanımı nedeniyle, periferik bozukluklar subklinik alkolik polinöropati olarak yorumlanmış ve santral

iletilerdeki bozukluklar alkolün toluenin etkisini artırmasına bağlanmıştır. Lazar,<sup>2</sup> ortalama 5,5 yıl uçucu madde kullanmış 4 olguda SEP sonuçlarını normal bulmuştur. Çalışmamızda %26,1 oranında SEP patolojisi saptanmıştır. Bunların %80'i tibial sinir, %20'si median sinir uyarımı ile elde edilen skalp SEP yanıtlarında minimal latans gecikmesi şeklindedir. Olguların hepsinde duysal ve motor distal ileti zamanlarında gecikme ve duysal yanıtlarının alınamaması şeklinde sinir iletim patolojilerinin de bulunması nedeniyle SEP bozuklukları, periferik tipte patoloji lehine değerlendirilmiştir.

Uçucu madde kullanımında VEP patolojisi de nadirdir. VEP patolojileri daha çok latanslarda uzama şeklindedir.<sup>8</sup> Lazar,<sup>2</sup> 4 olgusunda normal VEP sonuçları bildirmiştir. Belirgin VEP patolojisi, optik atrofi bulunan olgularda gözlenmiştir. Optik atrofi, toluenin çok nadir bir komplikasyonudur<sup>15,21</sup> ve olgularımızın hiçbirinde gözlenmemiştir. Mattson,<sup>22</sup> 13 hafta boyunca toluene maruz bırakılan farelerde flash VEP'lerde yavaşlama ve disorganizasyon bulmuştur. Çok nadir ve genelde ılımlı olarak saptanabilen VEP bozukluklarının uçucu madde kullanım düzeyine ve/veya diğer faktörlere (diyet, genetik predispozisyon, diğer ilaçlar) bağlı olup olmadığı aydınlatılamamıştır. Bizim olgularımızdaki uyarılmış potansiyel çalışmalarında %8,7 ile düşük oranda ve minimal olarak saptanan VEP patolojileri bu görüşü desteklemektedir.

Ayrıntılı hayvan ve insan çalışmalarında uzun süreli toluen kullanımının ototoksik etkisi gösterilmiştir.<sup>23</sup> İnsanda toluene bağlı sensorinöral işitme kaybı bildirilmiş<sup>21</sup> ve çeşitli BAEP patolojileri tanımlanmıştır.<sup>2,7</sup> Lazar<sup>2</sup> ve ayrıca Hormes,<sup>6</sup> %75 oranında BAEP patolojileri kaydetmişlerdir; daha çok III. ve V. dalga latansı ile I-III ve III-V intermik latanslarında saptanmıştır. Biz de uyandırılmış potansiyel çalışmalarında %32 oranında BAEP patolojileri saptadık. Olgularımızın ortalama uçucu madde kullanım sürelerinin kısa olması göz önüne

alındığında, yüksek oranda saptanan BAEP patolojisi toluenin ototoksik etkisini doğrular niteliktedir. Uçucu maddelerin uyandırılmış potansiyellerden en belirgin olarak BAEP'yi etkilediği görülmektedir.

Literatürde, kronik uçucu madde kullanımında belirgin EEG patolojisine raslanmamıştır.<sup>15</sup> Akut kullanım döneminde teta aktivitesi, kronik kullanımın etkisi olarak ise jeneralize ve paroksizmal EEG aktiviteleri bildirilmiştir.<sup>8</sup> Çalışmamızda da 20 olguda yapılan EEG tetkiki normal bulunmuştur. Literatür bilgileri ve verilerimiz ile kronik uçucu madde kötüye kullanımında EEG bulgularının nonspesifik olduğu söylenebilir.

Sonuç olarak, literatür bilgisi ve çalışmamızda elde edilen veriler ışığında, toluenin yavaş ilerleyen multifokal sinir sistemi hasarı oluşturduğunu elektrofizyolojik olarak saptadık. Yurdumuzda, ucuzluğu, kolay elde edilebilirliği, çeşitliliği ve yasal olan diğer kullanım alanları nedeniyle sosyal bir sorun haline gelmekte olan inhalasyon yolu ile uçucu madde kötüye kullanımının sistemik ve nörolojik toksisitesinin klinik boyutlarının yakın gelecekte giderek artacağını, subklinik seviyede ise elektrofizyolojik incelemeler ile sinir sistemi hasarının erken dönemlerde saptanabileceğini düşünmekteyiz.

#### KAYNAKLAR

1. Meadows R, Verghese A. Medical complications of glue sniffing. *South Med J.* 1996;89:455-462.
2. Lazar RB, Ho SU, Melen O, Daghestani AN. Multifocal central nervous system damage caused by toluene abuse. *Neurology.* 1983;33:1337-1340.
3. Streicher HZ, Gabow PA, Moss AH, Kono D, Kaehny WD. Syndromes of toluene sniffing in adults. *Ann Intern Med.* 1981;94:758-762.
4. King MD. Neurological sequelae of toluene abuse. *Hum Toxicol.* 1982;1:281-287.
5. Ron MA. Volatile substance abuse: a review of possible long-term neurological, intellectual and psychiatric sequelae. *Br J Psychiatry.* 1986;148:235-246.
6. Hormes JT, Filley CM, Rosenberg NL. Neurologic sequelae of chronic solvent vapor abuse. *Neurology.* 1986;36:698-702.
7. Metrick SA, Brenner RP. Abnormal brainstem auditory evoked potentials in chronic paint sniffers. *Ann Neurol.* 1982;12:553-556.
8. Indulski JA, Sinczuk-Walczak H, Szymczak M, Wesołowski W. Neurological and neurophysiological examinations of workers occupationally exposed to organic solvent mixtures used in the paint and varnish production. *Int J Occup Med Environ Health.* 1996;9(3):235-44.
9. Deusch G, Eisen A. Recommendations for the Practice of Clinical Neurophysiology; Guidelines of the International Federation of Clinical Neurophysiology. *Electroenceph Clin Neurophysiol.* 1999;(Suppl 52):45-91.
10. De Lisa JA, Mackenzie K. *Manual of Nerve Conduction Velocity Techniques.* Raven Press, New York, 1982.
11. Kimura J. *Electrodiagnosis in diseases of nerve and muscle. Principles and practice,* Oxford University Press, New York, 2006.
12. Weintraub E, Gandhi D, Robinson C. Medical complications due to mothball abuse. *South Med J.* 2000;93:427-429.
13. Lolín Y. Chronic neurological toxicity associated with exposure to volatile substances. *Hum Toxicol.* 1989;8:293-300.
14. Pryor GT, Rebert CS. Interactive effects of toluene and hexane on behavior and neurophysiologic responses in Fischer-344 rats. *Neurotoxicology.* 1992;13:225-234.
15. Franchini I, Cavatorta A, D'Errico M, De Santis M, Romita G, Gatti R, Juvarrá G, Palla G. Studies on the etiology of the experimental neuropathy from industrial adhesive (glues). *Experientia.* 1978;34:250-252.
16. Korobkin R, Asbury AK, Sumner AJ, Nielsen SL. Glue-sniffing neuropathy. *Arch Neurol.* 1975;32:158-162.
17. Towfighi J, Gonatas NK, Pleasure D, Cooper HS, McCree L. Glue sniffer's neuropathy. *Neurology.* 1976;26:238-243.
18. Passero S, Battistini N, Cioni R, Giannini F, Paradiso C, Battista F, Carboncini F, Sartorelli E. Toxic polyneuropathy of shoe workers in Italy. A clinical, neurophysiological and follow-up study. *Ital J Neurol Sci.* 1983;4:463-472.
19. 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. *Br J Ind Med.* 1981;38:14-19.
20. Stetkárová I, Urban P, Procházka B, Lukás E. Somatosensory evoked potentials in workers exposed to toluene and styrene. *Br J Ind Med.* 1993;50:520-527.
21. Ehyai A, Freemon FR. Progressive optic neuropathy and sensorineural hearing loss due to chronic glue sniffing. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1983;46:349-351.
22. Mattsson JL, Gorzinski SJ, Albee RR, Zimmer MA. Evoked potential changes from 13 weeks of simulated toluene abuse in rats. *Pharmacol Biochem Behav.* 1990;36:683-689.
23. Gagnaire F, Langlais C. Relative ototoxicity of 21 aromatic solvents. *Arch Toxicol.* 2005;79:346-354.