

**T.C
İNÖNÜ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**ORGANİK SOLVENT MARUZİYETİNE BAĞLI OTONOM
SİNİR SİSTEMİ TUTULUM VARLIĞININ SEMPATİK DERİ
YANITI VE R-R İNTERVAL DEĞİŞKENLİĞİ İLE
İNCELENMESİ**

UZMANLIK TEZİ

**Dr. Umut TEKER
NÖROLOJİ ANABİLİM DALI**

**TEZ DANIŞMANI
Yrd. Doç. Dr. Suat KAMIŞLI**

MALATYA 2012

**T.C
İNÖNÜ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**ORGANİK SOLVENT MARUZİYETİNE BAĞLI OTONOM
SİNİR SİSTEMİ TUTULUM VARLIĞININ SEMPATİK DERİ
YANITI VE R-R İNTERVAL DEĞİŞKENLİĞİ İLE
İNCELENMESİ**

UZMANLIK TEZİ

**Dr. Umut TEKER
NÖROLOJİ ANABİLİM DALI**

**TEZ DANIŞMANI
Yrd. Doç. Dr. Suat KAMIŞLI**

MALATYA 2012

İÇİNDEKİLER

İÇİNDEKİLER.....	I
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	II
TABLolar DİZİNİ.....	III
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ.....	IV
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1.Organik solventler hakkında genel bilgi.....	3
2.1.1 Organik solventlerin kimyasal ve fiziksel özellikleri.....	3
2.1.2 Organik solventlerin kullanım alanları.....	5
2.1.3 Organik solventlerin toksik etkileri	10
2.1.4 Organik solventlerin sinir sistemi üzerine etkileri	10
2.2 Otonom Sinir Sistemi Anatomisi.....	12
2.2.1 Sempatik sinir sistemi	13
2.2.2 Parasempatik sinir sistemi	14
2.2.3 Otonom sinir sisteminin kontrolü.....	15
2.2.4 Otonom sinir sistem fizyolojisi.....	18
2.2.5 Otonom sinir sisteminin klinik değerlendirmesi.....	19
2.2.6 Otonomil fonksiyon bozukluğu araştırma yöntemleri.....	20
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	29
4. BULGULAR.....	33
5. TARTISMA.....	41
6. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	52
7. ÖZET.....	54
8. SUMMARY.....	55
9. KAYNAKLAR.....	57
10. EKLER	
10. 1. EK-1: Bilgilendirilmiş olur formu örneği.....	67

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1: Sempatik Sinir Sistemi.....	13
Şekil 2: Parasempatik Sinir Sistemi.....	15
Şekil 3: Santral Otonomik Ağ.....	17
Şekil 4: Kontrol Gurubunda Olan Olguya Ait SDY Trase Örneği.....	38
Şekil 5: Maruziyet Gurubundaki Deneğe Ait SDY Trase Örneği	39
Şekil 6: Maruziyet Gurubundaki Deneğe Ait RRIV Grafik Örneği	39
Şekil 7: Kontrol Grubundaki Deneğer Ait RRIV Grafik Örneği... ..	.40

TABLolar DİZİNİ

Tablo 1: Bazı organik solventlerin kimyasal ve fiziksel özellikleri.....	5
Tablo 2: Organik solvent ihtiva eden maddeler	6
Tablo 3: Otonomik fonksiyonların değerlendirilmesinde kullanılan testler.....	22
Tablo 4: Otonomik semptomlar.....	28
Tablo 5: Maruziyet grubund semptomların görülme sıklığı.....	33
Tablo 6: Organik solvente maruz kalan 33 işçi & 33 sağlıklı kişinin yaşları ve SDY Sonuçları.....	34
Tablo 7: Organik solvente maruz kalan 33 işçi & 33 sağlıklı kişinin RRIV değikenliği Sonuçları.....	35
Tablo 8: Kontrol grubunda sigaranın otonomik testlere etkisi.....	36
Tablo 9: Maruziyet grubunda sigaranın otonomik testlere etkileri.....	37
Tablo:10 Maruziyet grubunda sigaranın otonomik testlere etkileri.....	38

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

ATP	: Adenozin Trifosfat
BBT	: Beyin Bilgisayarlı Tomografi
CTE	: Kronik Toksik Ensefalopati
EEG	: Elektroensefalografi
EKG	: Elektrokardiyografi
EMG	: Elektromiyografi
ENG	: Elektronörografi
GABA	: Gamma Amino Bütirik Asit
HPA	: Hipotalamo-Pituitar-Adrenal
HZ	: Hertz
mA	: Milamper
MRG	: Manyetik Rezonans Görüntüleme
msn	: Milisaniye
MSS	: Merkezi Sinir Sistemi
MV	: Mikrovolt
NE	: Norepinefrin
NTS	: Nukleus Traktus Solitarius
ROS	: Reaktif Oksijen Türleri
RRIV	: R-R interval değişkenliği
SDY	: Sempatik Deri Yanıtı
SOA	: Santral Otonomik Alan
SPSS	: Sosyal Bilimler için İstatistik Programı(Statistical Package for the Social Sciences)
OSS	: Otonom Sinir Sistemi

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Organik solventler, başta boyama ve yapıştırma olmak üzere sanayide yaygın şekilde kullanılmaktadır. Amerika Birleşik Devletleri'nde her yıl 49 milyar ton organik solvent üretilmekte ve 9,8 milyondan fazla insan organik solventlere maruz kalmaktadır. Ülkemizde solvent üretimi ve maruziyeti hakkında kesin veriler bulunmamaktadır. Organik solventlere maruz kalan kişilerde birçok sistemi ilgilendiren sağlık sorunları gelişebilmektedir ve klinisyenler günlük pratikte, mesleki ya da çevresel kirlilik nedeni ile bu ajanlara maruz kalan hastalarla karşılaşır (1, 2).

Organik solvent terimi; değişik ve farklı yapıdaki organik kimyasalları kapsar. Organik solventler genel olarak, alifatik hidrokarbonlar, halojenli hidrokarbonlar, alkoller, siklik hidrokarbonlar, esterler, eterler, nitrohidrokarbonlar, ketonlar, glikoller, aromatik hidrokarbonlar ve aldehytler olmak üzere 11 sınıfa ayrılırlar (3). Organik solventlerin büyük bir kısmı karışım olarak kullanılmaktadır. Bütün organik solventler oda sıcaklığında uçucu sıvı halinde ve lipofiliktirler. Solunum yolu ve direk temas ile vücuda girer. Organik solventler emildikten sonra değişmeden veya biyolojik transformasyona uğrayarak vücuttan atılırlar ya da beyin, myelin ve yağ dokusu gibi lipitten zengin dokularda birikebilirler. Organik solventlerin toksisite etki mekanizması genellikle yapısı ile ilgili olarak, maruz kalma miktarı veya dozuna bağlıdır (4, 5).

Bu ajanlar ile temas ettikten sonra genellikle, merkezi sinir sistemi (MSS), otonom sinir sistemi (OSS) veya periferik sinir sistemi işlevi ile ilgili belirtiler yaşanır. Uyku hali,

baş ağrısı, ataksi, baş dönmesi, bulanık görme, halsizlik, yorgunluk, uyuşukluk, sersemlik, titreme sık görülür. Ayrıca bu bileşiklerin inhalasyonunun öföri yapıcı etkisi olduğu için genellikle istismar edilir. Akut maruziyet sonrası öföri dışında hezeyan, varsanılar ve diğer davranış bozukluklarına ve yüksek miktarda maruz kalındığında ise yaşamı tehdit eden nöbet ve koma gibi durumlara neden olabilirler (6).

OSS iç ve dış çevreye karşı, iç organlarımızın çalışmasını düzenler. OSS bunu kalp, kan damarları, iç organlar, gastrointestinal sistem, akciğer ve ter bezlerini kullanarak sağlar. OSS sempatik ve parasempatik olmak üzere iki bölüme ayrılır. OSS'nin etkilenmesi, mesane işlev bozukluğu, cinsel işlev bozuklukları, mide-barsak şikâyetleri, kardiyovasküler bozukluklar gibi otonomik bulgulara neden olmaktadır. Solvent intoksikasyonu olan hastalarda OSS ile alakalı vasküler instabilite, baş dönmesi, çarpıntı ve iktidarsızlık belirtilerinin tümü rapor edilmiştir (7). Organik solvent maruziyetine bağlı otonomik işlev bozukluğunun araştırıldığı çalışmalar mevcuttur (7, 8, 9, 10).

Organik solventlere bağlı olası otonom ve periferik sinir sistemi işlev bozukluğunu değerlendirmek için yapılmış bir çalışmada, solventlerin özellikle parasempatik aktivite olmak üzere otonom sinir sistemini etkileyebileceği bulunmuştur (8). Başka bir çalışmada, organik solventlere maruz kalmış işçilerde parasempatik tutulum ile beraber hafif duyusal-motor periferik nöropati tespit edilmiştir (7).

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Organik solventler hakkında genel bilgi

2.1.1. Organik solventlerin kimyasal ve fiziksel özellikleri

Solvent katı, sıvı ya da gazda çözünen bir maddeyi çözerek çözelti oluşturan sıvı ya da gaz maddedir. Solventlerin kaynama noktaları düşüktür ve kolaylıkla buharlaşır ya da damıtma yoluyla ayrılarak arkalarında çözülmüş maddeyi bırakırlar. Organik solventlerin ortak özellikleri petrol ve doğal gazdan elde edilmeleri, yapılarında en az bir karbon ve hidrojen atomu bulundurmaları, oda sıcaklığında uçucu sıvı halinde, düşük molekül ağırlıklı ve lipofilik olmalarıdır. Solventler genellikle berrak ve renksiz sıvılardır ve çoğunun karakteristik bir kokusu vardır (12, 13).

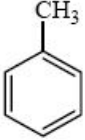


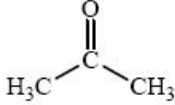

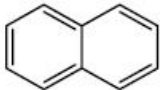
Organik solvenler kimyasal bileşimlerine göre aşağıda sınıflandırılmıştır (3).

- Alifatik hidrokarbonlar(örn, n-heksan)
- Halojenli hidrokarbonlar(örn, karbon triklotetilen)
- Alkoller(örn, metanol)
- Siklik hidrokarbonlar(örn, sikloheksan)
- Esterler(örn, etil asetat)
- Eterler(örn, etil eter)
- Nitrohidrokarbonlar(örn, etil nitrat)

- Ketonlar, (örn, metiletilketon)
- Glikoller, (örn, etilen glikol)
- Aromatik hidrokarbonlar, (örn, benzen)
- Aldehitler(örn, asetaldehit)dir.

Organik solventler petrol ve doğal gazdan elde edilirler. Yapısında benzen halkası bulundurmeyen hidrokarbonlar alifatik hidrokarbonlar olarak adlandırılmıştır. Alifatik yapıda olan metan, etan, propan, bütan, hekzan, aseton gibi organik solventler ham petrolden elde edilmektedir. Aromatik hidrokarbonlar yapısında bir veya daha çok benzen halkası bulunduran kimyasallar olup benzen, toluen, ksilen, naftalin bu grubun en önemli üyeleridir (14). Bazı organik solventlerin kimyasal ve fiziksel özellikleri Tablo-1’de gösterilmiştir.

Tablo-1: Bazı organik solventlerin kimyasal ve fiziksel özellikleri (15).

Molekül Adı	Formülü	Yapısı	Parlama Noktası (°C)	Molekül Ağırlığı (gr)	Kaynama Noktası (°C)
Toluen	C ₇ H ₈		4,4	94,12	110,6
Ksilen	C ₆ H ₄ (CH ₃) ₂		25,0	106,16	139,3
Benzen	C ₆ H ₆		- 11,0	78,11	80,1
Aseton	C ₃ H ₆ O		- 18,0	58,08	56,5
n-Hekzan	C ₆ H ₁₄		- 22,0	86,18	69,0
Naftalin	C ₁₀ H ₈		79,0	128,19	218,0

2.1.2. Organik Solventlerin Kullanım Alanları

Geniş bir kimyasal spektruma sahip olan organik solventler son yıllarda endüstrideki gelişmeler sonucunda yaygın bir kullanım alanı bulmuşlardır. Benzin, mazot, kalorifer yakıtı, yapıştırıcılar, boya çözücüler, incelticiler, aerosoller, yağ çıkarıcılar, kozmetik ürünleri gibi birçok maddede organik solventler kullanılır. Endüstrideki kullanımlarının yanı sıra bu solventler oda spreyleri, deodorantlar, oje, çakmak gazları, sprey boyalar ve kuru temizlemede kullanılan sıvılar gibi halkın kullandığı ürünlerin içinde çözücü olarak kullanılmaktadır ve insanlar günlük hayatta fark etmeden de olsa bu maddelere maruz kalırlar (16).

Toluen geniş kullanım alanı nedeni ile en çok maruz kalınan solventlerden biridir. Toluenin ana kullanım yerleri benzen üretimindeki alkilleme işlemi ve diğer kimyasalların üretimidir. Ayrıca toluen boya, vernik, cila, lak, temizlik sıvıları ve yapıştırıcılarda çözücü ve inceltici olarak kullanılmaktadır. Metal parçaların temizliği, aşındırılması ve yağsızlaştırılması gibi işlemlerde yine toluen kullanılmaktadır (17).

Toluen dışında en çok maruz kalınan bileşikler benzen ve ksilendir. Bu bileşiklerden benzen renksiz bir sıvı olup ham petrolün rafinasyonu esnasında elde edilen ve boya, vernik, cila gibi birçok kimyasal maddenin üretimi esnasında kullanılan ve bunların yapısına katılan zararlı bir maddedir (18). Ksilen daha çok laboratuvarlarda sentetik olarak üretilirken petro-kimya endüstrisinde ham petrolün işlenmesi sırasında da elde edilmektedir. Ksilen, tiner ve vernik içinde çözücü olarak, metal ve deri sanayisinde ve matbaacılıkta bolca kullanılan bir solventdir (19).

İnsan sağlığına zararlı etkileri olan bazı organik solventleri ihtiva eden maddeler ve içerdiği toksik kimyasallar Tablo-2’de gösterilmiştir.

Tablo-2: Organik solvent ihtiva eden maddeler (20).

<i>Organik Solvent İhtiva Eden Maddeler</i>	<i>İçerdiği Toksik Kimyasal</i>
Boya, vernik, cila	Benzen
Tiner, sprej boya, zambak, yapıştırıcılar	Toluen
Ahşap yapıştırıcısı, tiner	Ksilen
Oje çıkarıcı	Aseton
Lastik yapıştırıcısı	n-hekzan
Temizlik sıvıları	Trikloreten
Oda spreyi	Bütil-nitrit
Düzeltilme sıvısı	Toluen

Ayakkabı imalatı organik solventlerin çok sık kullanıldığı bir işkoludur. Bu iş kolunda boyama ve özellikle de yapıştırma işlemleri için yaygın bir şekilde kullanılırlar. Ayakkabı imalatında çalışan işçiler çok çeşitli organik solventlere maruz kalırlar (21, 22).

Aseton, etilasetat, sikloheksan özellikle yapıştırıcılarda ençok bulunan solventlerdir. Ayrıca metil etil keton, 3-metilpentan, 2-metilpentan, n-heksan, dikloropropan, toluen, trikloroetan, butil asetat, izo-butil asetat ve 2,2-dimetilbutan ayakkabı imalatçıların maruz kaldığı diğer solventlerdir (23).

2.1.3. Organik solventlerin toksik etkileri

Ülkemizde birçok alanda yoğun olarak kullanılan solventler, bu kimyasallara maruz kalan bireyler ve işçilerin vücutlarına üç yol ile giriş yaparlar.

Solunum yoluyla: Solventlerin birçoğu oda sıcaklığında hızla buharlaşabilir özelliktedir. Solvent buharı, zerrecikleri ve solventle kirlenmiş tozlar akciğerler aracılığıyla kolaylıkla kana karışır. En önemli etkilenme yolu budur.

Yutma yoluyla: Solvent bulaşmış ellerle yenilen yemek ya da doğrudan solvent bulaşmış yiyeceklerin tüketilmesi sindirim yoluyla maruziyete neden olur.

Deri yoluyla: Solventler yağ çözebilen özellikleriyle derinin koruyucu etkisini azaltırlar. Deriden rahatlıkla emilir ve kana geçerler. Solventler içerdikleri maddelere göre insan sağlığını farklı şekilde etkileyebilir. Sürekli olarak bazı solventlere maruz kalındığında ise, kişilerin sağlığı üzerinde uzun süreli etkiler oluşabilir. Çalışma ortamında solventlerin buhar ve gazlarının solunmasına, cilt ile temasına veya sıvı solventlerin yutma yoluyla maruziyetine bağlı olarak çeşitli etkiler görülebilir. Bazı solventlerin uyuşturucu etkileri de bulunmaktadır. Bu özellikleriyle iş kazaları oluşuna doğrudan ya da dolaylı olarak katkı sağlayabilirler.

Solventlerin toksik etkileri birbirlerinden oldukça farklıdır ve solventler çoğunlukla çeşitli karışımlar halinde piyasaya sürülür ve kullanılırlar (24). Solventlerin toksik etkileri öncelikle hangi solventin kullanıldığına bağlıdır. Maruziyet yolu da sağlık bozukluğunun tipini, gelişimini ve ağırlığını değiştiren önemli bir faktördür. Solunum yoluyla vücuda alınan solventler kana karışıp diğer organlarda da zarar oluşturur ama öncesinde üst solunum yollarında (burun, yutak, gırtlak, bronşlar) irritasyona yol açar.

Solventlerin en toksiklerinden biri olan toluen, vücuda solunum yoluyla alındıktan 10 saniye sonra bronşlardan atardamar kanına karışmaktadır. Kan yoluyla tüm vücuda yayılmakta ve adipoz dokularda, yüksek yağ içeren dokularda ve vasküler dokularda birikmektedir. Tiner koklayarak ölen bireylerin beyin ve karaciğer dokularında yüksek miktarda toluene rastlanmıştır (16, 17, 25). Deri yoluyla alınması durumunda ise deride kuruma, basit çatlaklar ve süregen deri iltihabına kadar uzanan sorunlara yol açar (24).

Aynı ortamda solventler dışında kimyasalların varlığı sağlık sorunlarını arttıracaktır. Bireysel hassasiyet sağlık bozukluğu oluşumunda etkilidir. Bireysel hassasiyet genetik yapıdan, daha önce geçirilmiş hastalıklardan, çeşitli metabolizma farklılıklarından etkilenir. Bireysel alışkanlıklar da etkilenme ve sağlık bozukluğu oluşumunda önemli faktörlerdir. Sigara içme alışkanlığı, alkol kullanımı ve sağlık bilgisi kurallarına uymama etkilenmeyi kolaylaştırır. Rahatsızlık temel olarak solvante ne kadar süre maruz kalındığı ve ne düzeyde maruz kalındığı ile ilişkili olarak ağırlaşır.

Kısa süreli etkilenmelerle ortaya çıkan semptomlar geçicidir ve genellikle semptom oluşması için yoğun solvent maruziyeti gerektirir. Kısa süreli organik solvent solumanın vücut sistemlerinde meydana getirebileceği şikayetler şöyle sıralanabilir (20, 26).

-Deri sorunları (temas eden deri alanında kuruma, çatlama, kızarma ve sıvı dolu kabarcıkların oluşması)

-Uyuşukluk, baş ağrısı ve yorgunluk hissi

-Koordinasyon eksikliği

-Neşelenme, kendini iyi hissetme

-Geçici görme bozukluğu

-Konuşurken dil sürçmesi

-Kulaklarda çınlama

-Mide bulantısı, İştah azalması

-Baş dönmesi

- Göz ve solunum yollarında irritasyon, burun, gırtlak, akciğerde yanma hissi, öksürük ve aksırma.

-Akciğer ödemi

- Kalp atışlarında ritim bozukluğu
- Burun kanaması
- Kas ve eklem yeri ağrıları

Kısa süreli etkilenmelerin ortaya çıkışı için yoğun solvent maruziyeti gereklidir. Etkileri hızla başlar ve göreceli olarak hızla sonlanır. Etkilerin sonlanması maruziyetin kesilmesinden bazen sadece dakikalar sonra gerçekleşir. Ancak yoğun etkilenmenin koma ve hatta ölümlerle de sonuçlanabileceği unutulmamalıdır.

Tekrarlayan uzun süreli solvante bağlı oluşan etkilenmelerde ise görece az yoğun solvent maruziyeti ve tekrarlayan maruziyet söz konusudur. Rahatsızlıklar yavaş ilerler fakat ortaya çıktığında tedavisi zor ya da olanaksızdır. Ortaya çıkan sağlık sorunları insan yaşam kalitesini ileri düzeyde ve uzun süreli ya da hayat boyu bozan ve bazen yaşam süresini kısaltan sağlık sorunlarıdır. Uzun süreli solvent maruziyeti beyin ve sinir sisteminde, deride (kronik dermatit) karaciğerde, kemik iliğinde, böbreklerde, erkek ve kadın üreme sisteminde, hamile kadınlarda fetüste sağlık bozukluklarına yol açar. Uzun süreli uçucu maddeye maruz kalmanın vücut sistemlerinde meydana getirebileceği sorunlar şöyle sıralanabilir (20, 26):

- Aşırı kilo kaybı
- Aşırı yorgunluk
- Aşırı terleme, çarpıntı, kabızlık
- Bronşit, kronik öksürük ve balgam
- Vücut sıvısı elektrolit dengesizliği
- Bilişsel işlevlerde bozulma
- Halüsinasyon görme, hırçın davranışlar
- Ayakların yerden kesilmesi hissi, alınganlık, sinirlilik
- Güçsüzlük, yorgunluk, sersemlik, uyku hali, disoryantasyon,
- Konsantrasyon güçlüğü, kişilik değişiklikleri
- Hareket bozuklukları
- Kasılma, felçler (önce parmaklarda sonra bacaklar ve kollarda), yorgunluk, his kaybı, ağrı (27).

Bazı solventler özellikle klorinli tiptekiler, karaciğer hasarına yol açabilirler. Çoğunlukla bulgu gözlenmez. Etilen glikolün de içinde bulunduğu birkaç solvent, dolaşımdaki kan hücrelerine zarar vererek ya da kan hücresi üretimini bozarak kan hücre sayısı ve işlevini olumsuz etkilerler. Yorgunluk ve enfeksiyonlara karşı direncin azalması görülür. Benzenin özellikle ileri düzeyde riskli olduğu, kan hücreleri sayısında azalma ve lösemiye yol açabileceği de hatırlanmalıdır. Benzenin etkilenen işçilerde kansere yol açabildiği bilinmektedir. Vinil kloridin insanda karaciğer kanserine yol açabildiği de bilinmektedir. Karbon tetraklorid, kloroform, 1,4-dioksan, trikloretilen gibi bazı solventlerin hayvan deneylerinde pankreas, akciğer, böbrek, mesane kanseri oluşturabildiği kanıtlanmıştır (28).

Gebelikte solvent etkilenmesinin düşük doğum ağırlığı ve anne karnında ölüme yol açabildiği düşünülmektedir. Tetrakloretilen, toluen ve alifatik hidrokarbonların düşüklere yol açabildiği yönünde güçlü kanıtlar söz konusudur. Toluen, ksilen ve boya incelticiler gibi karışım halinde bulunan solventlere maruz kalan boyacılar ve ağaç işçilerinin eşlerinin gebeliğinde kendiliğinden düşük, düşük ağırlıklı bebek doğumu, doğumsal anomali riski yüksek bulunmuştur (29).

2.1.4. Organik solventlerin sinir sistemi üzerine etkileri

Organik solventler biyolojik olarak güçlü lipofilik özellikleri nedeniyle muhtemelen hücre zarında birikerek hücre zar transportunu bozar. İnsan vücudunda en çok nöron ve glial hücrelerin zarlarını etkiler (30, 31). Kan beyin bariyerini kolayca geçerek alkol ve benzodiazepinler gibi MSS depresyonuna yol açıp sedatif etki oluştururlar. Solventlerin nörotoksik etki mekanizması yeterince açık olmamasına rağmen, nörotransmisyon, immün sistem ve nöronal-hipotalamik sistem üzerinden etki ederek nörodejenerasyona neden olduğu düşünülmektedir (32).

Organik solventlerin karaciğer, ince bağırsak, böbrek ve beyin gibi dokularda lipid peroksidasyonuna ve reaktif oksijen türevlerinin (ROS) üretimine yol açtığı bilinmektedir.

Solventlerin oksidatif strese neden olarak, reaktif oksijen ürünlerini arttırdığı ve sonuçta nöronal hasar yapıp gliozise neden olduğu belirtilmiştir (33).

MSS'ni etkilemesi yanısıra otonomik işlev bozukluğunda neden olur. MSS üzerinde yaptığı hasar sonucu en sık görülen sekeller, demans ve serebellar işlevlerde bozukluktur (34, 35, 36).

Organik solventlerin birçoğu MSS'ni özellikle beyni, n-hekzan, karbon disülfid ve metil n-butil keton gibi bazı solventler ise daha çok periferik sinir sistemini etkiler. Görülen belirtiler etkilenme şiddeti ile paralel olarak ağırlaşır (27). Ayakların yerden kesilmesi hissi, alınganlık, sinirlilik, güçsüzlük, yorgunluk, sersemlik, uyku hali, disoryantasyon, çırpınma ve baygınlık dışında bilişsel işlevlerde bozulma (demans), serebellar ataksi, optik nöropati, sensorinöral işitme kaybı ve denge bozuklukları gözlenir (36, 37). Uzun süreli maruziyette düşüncelere yoğunlaşma güçlüğü, kişilik değişiklikleri gibi MSS belirtileri oluşturabilir. Periferik sinirler etkilendiğinde ise parmak, kol ve bacaklarda hissizlik, ağrı ve hareket kaybına yol açar (27).

Organik solventlere maruz kalan kişilerde manyetik rezonans (MR) ve beyin bilgisayarlı tomografi (BBT) gibi radyolojik incelemelerde beyin kitlesinde azalma, beyaz madde dejenerasyonu, beyaz gri madde ayrımının silinmesi, ventriküllerde genişleme gibi patolojiler olduğu gösterilmiştir. (37, 38)

N-hekzan, karbon disülfid ve metil n-butil keton gibi bazı organik solventler duysal ve motor sinirlerin uç kısımlarını etkiler. N-hekzanın büyük çaplı liflerde küçük çaplı liflere göre daha çok hasara neden olduğu anlaşılmıştır. Elektrofizyolojik incelemelerde multifokal ileti bloklarının da eşlik edebildiği, demiyelinizasyonun ön planda olduğu ve aksonal dejenerasyonunda eklendiği sensorimotor polinöropati (PNP) görülür. Nöropatolojik olarak nörofilament birikimi ile aksonal şişme ve muhtemelen bunun retraksiyonuna bağlı olarak miyelin tabakasında incelme olur. Toksik maddenin uzaklaştırılması ile oluşmuş toksik etki aylar yıllar içinde düzelebilmektedir.

Türkiye’de n-hexane en sık ayakkabı imalatında yapıştırıcılarda kullanılmakta ve buna bağlı nörotoksisiteler de görülmektedir (39, 40).

Organik solventlerin nörotoksik etkilerinin iyi biliniyor olmasına rağmen OSS üzerindeki etkileri ile ilgili sınırlı sayıda yayın vardır. Dinlenme sırasında RRİV katsayısının ölçümü OSS nin değerlendirilmesini sağlar.

Stirene maruz kalan işçilerde yapılan küçük bir çalışmada RR aralıkları (CVRR) değişkenliği önemli ölçüde azalmış bulunmuştur (8, 9). Organik solventlere maruz kalan sıçanlarda, hipotalamus ve beyinsapı gibi OSS’nin yüksek merkezlerinde katekolamin ve 5 hidroksitriptamin oranında önemli değişiklikler gözlenmiştir. Sıçanlarda toluen verilmesi sonrasında kısmi uykusuzluk hiperaktivite ve hiperdipsi gözlenmiş (41, 42). Organik solventlerin, OSS işlev bozukluğuna olup olmadığını teyit etmek için daha fazla insan çalışmaları gereklidir.

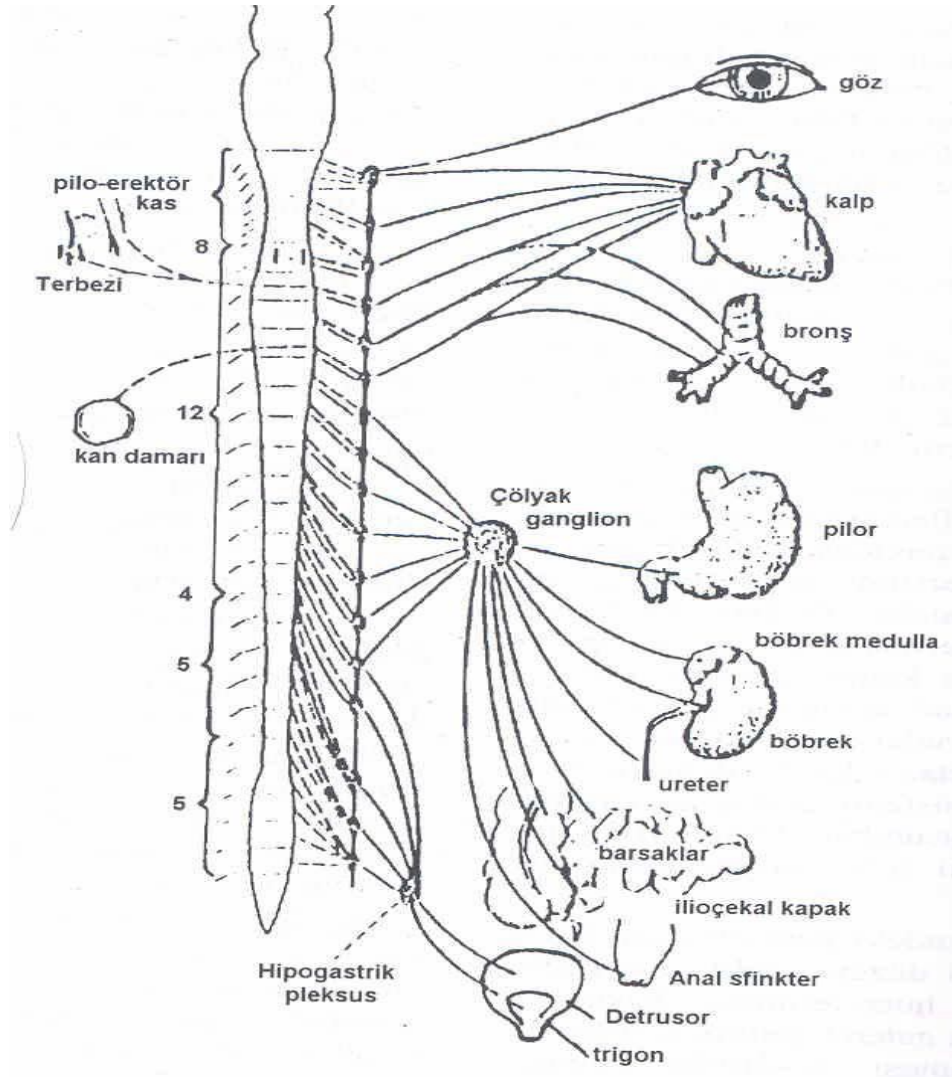
2.2. Otonom Sinir Sistemi Anatomisi

OSS kan basıncı, vücut ısısı, terleme, idrar çıkarma, sindirim sistemi düzenlenmesi, salgı bezleri, genitoüriner sistem, dolaşım sistemi gibi istemsiz, bilinç dışı çalışan faaliyetleri yönetir. OSS; MSS’den çıkış yerine, periferik ganglionların dağılımına, iç organlar üzerine olan fizyolojik etkileri arasındaki farklara ve farmakolojik ajanlara verdikleri yanıtlara göre (43) sempatik (torakolomber) ve parasempatik (kraniosakral) olmak üzere iki ayrı bölüme ayrılır. Bu iki ayrı yapının etkileri çoğu kez birbirine zıttır. Her iki bölümde de genel visseral afferent ve visseral efferent lifler vardır. Bir de bunlarla bağlantılı olarak enterik sinir sistemi bulunur ve gastrointestinal sisteme ait organların duvarlarında yer alır (44).

Otonomik aktivitenin santral kontrolünde yer alan yapılar frontal korteks, limbik sistem (hipokampus, amigdala ve olfaktor korteks) beyin sapı ve hipotalamustur. Frontal korteks mesane ve barsak fonksiyonlarının istemli kontrolünde rol oynarken limbik sistem duygusal ve dürtüsel davranışlardan sorumludur. Hipotalamus ise duygusal davranışlar, beden ısısı, beslenme ve salgı fonksiyonlarından sorumludur (45).

2.2.1. Sempatik sinir sistemi (SSS)

Sempatik lifler omurilikte C8 ve L2 segmentleri arasından kaynaklanır ve buradan ilk önce hepatic zincire ve daha sonra sempatik sinirler tarafından stimüle edilen doku ve organlara geçerler (45, 46). Merkezi posterior hipotalamusedir. Bu merkezin bulber retiküler formasyon, orbitofrontal korteks, serebral korteks ve limbik sistem ile bağlantıları vardır. SSS'nin genel organizasyonuna bakıldığında; vertebral kolonun her iki tarafında uzanan paravertebral sempatik ganglion zinciri, çöliak ve hipogastrik ganglionlar ile bu ganglionlardan çıkıp farklı iç organlara giden sinirlerden oluşur (Şekil-1).



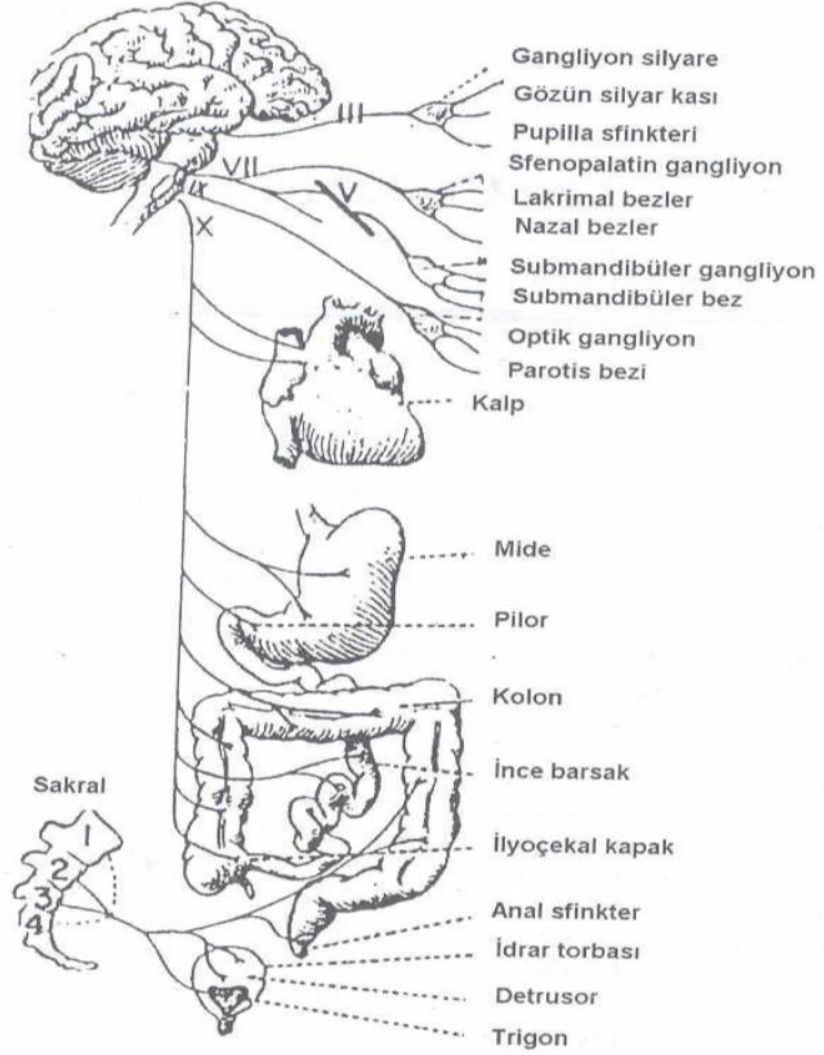
Şekil-1. Sempatik sinir sistemi (48)

Omurilikten uyarılan dokuya kadar her sempatik yol, biri preganglioner nöron, diğeri de postganglioner nöron olmak üzere iki nörondan oluşur. Preganglioner nöronun hücre gövdesi, omuriliğin intermediolateral boynuzunda bulunur ve aksonu omuriliğin anterior kökünden ilgili spinal sinire geçer (44, 47). Postganglioner nöron ise sempatik zincir ganglionlarından birinden ya da prevertebral ganglionların birinden baslar ve farklı organlardaki hedeflerine doğru ilerler.

Omuriliğin farklı segmentlerinden kaynağını alan sempatik yollar, aynı segmentlerden çıkan somatik spinal sinir liflerinin vücutta dağıldıkları bölgelere dağılmak mecburiyetinde değildir. Bunun yerine, omurilikten ayrılan sempatik liflerden T1'den çıkanlar sempatik zinciri yukarı doğru geçerek kafaya, T2'den çıkanlar boyuna, T3, T4, T5 ve T6'dan çıkanlar toraksa T7, T8, T9, T10 ve T11'den çıkanlar abdomene ve T12, L1 ve L2'den çıkanlar bacaklara dağılırlar (49).

2.2.2. Parasempatik sinir sistemi (PSS)

Parasempatik sinir sisteminin kranial ve sakral olmak üzere iki parçası vardır. Kranial parça orta beyin, pons ve medülladaki visseral çekirdeklerden köken alır. Üçüncü sinir içindeki parasempatik lifler pupillanın sfinkterine ve gözün silier kaslarına gider. Yedinci sinirden gelen lifler, gözyası lifine, nazal beze, submandibuler bezlere, 9. sinirden gelenler ise parotit bezine geçerler. Tüm parasempatik sinir liflerinin yaklaşık %75'ini oluşturan vagus siniri ise, vücudun tüm göğüs ve karın bölgelerine dağılır. Vagus sinirleri kalbe, akciğerlere, özofagusa, mideye, ince bağırsakların tümüne, kolonun proksimal yarısına, karaciğere, safra kesesine, pankreasa ve uterusun üst bölümlerine giden parasempatik sinirleri besler. Parasempatik sistemin sakral bölümü S2-4 segmentlerin lateral boynuz hücrelerinden orijin alır (Şekil-2). Bu sakral nöronların aksonları preganglionik lifleri oluşturur, sakral sinirleri geçerek distal kolon, mesane ve diğer pelvik organların duvarında yer alan ganglionda sinaps yapar.(46,49)



Şekil-2: Parasempatik sinir sistemi (48)

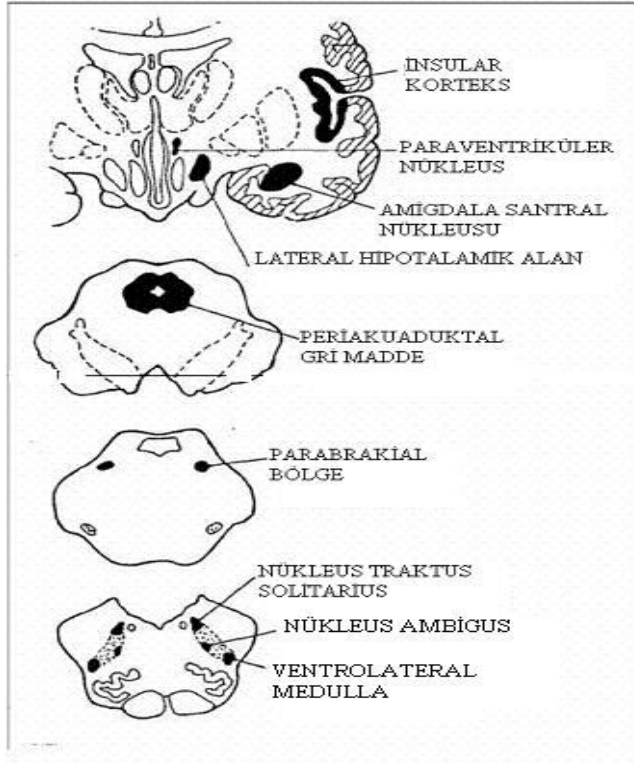
2.2.3. Otonom sinir sisteminin kontrolü

Santral otonomik ağ (SOA), beynin internal düzenleyici sisteminin bütünleyici bir komponenti olup; temel yaşam ve adaptasyon için viseromotor, nöroendokrin, ağrı ve davranışsal tepkileri düzenleyici kontrol mekanizmalarını içerir. Bu alan, preganglionik sempatik ve parasempatik girişleri kontrol eden beyin sapı, diensefalon ve telensefalon

arasındaki bağlantılardan oluşur. SOA; amigdala, anterior insula, anterior singulat korteksi içeren kortikal limbik alanlar ve posterior orbitofrontal korteksi içerisine almaktadır. Bu alanlar; doğrudan hipotalamus, periaquaduktal gri madde, ponsda yer alan parabrakial bölge, nükleus traktus solitarius ve ventrolateral medullayı içeren santral otonomik ağ subkortikal bölgeleri ile bağlantılıdır.

SOA'nın fonksiyonel özellikleri; otonomik ve respiratuar motor nöronların tonik eksitasyonu, spinal preganglionik ünitlerin koordinasyonu, kardiyovasküler ve diğer otonomik cevapların refleks regülasyonu, hemostaz, emosyonel değişiklik ve stres yanıtının oluşması şeklinde sayılabilmektedir (50).

Santral otonomik ağın en önemli yapısı nükleus traktus solitarius (NTS) tir. NTS; bulbusun dorsomedial bölümünde, vagusun dorsal motor nükleusunun ventralinde yer alır. NTS; neokortikal bölgeler, ön beyin, diensefalon ve üst beyin sapındaki nükleuslarla karşılıklı etkileşim içerisindedir. Kardiyovasküler, solunum ve gastrointestinal afferentler 9. ve 10. kranial sinirlerde taşınarak NTS'un spesifik çekirdeğinde sonlanır. NTS'un hem dolaşım hem de solunum fonksiyonu düzenlenmesinde önemli rolü vardır (46) (şekil-3).



Şekil 3: Santral otonomik ağ (51)

SOA; parasempatik ve sempatik, kranial ve spinal kord yerleşimli nöronlarla resiprokal bağlantıların dışında hipotalamus, amigdala ve ön beyinle de bağlantılıdır. Superior frontal girus, insular korteks ve primer sensorimotor korteks otonomik regülasyon ile yakından ilişkilidir. Bu bölgenin stimülasyonu ile elde edilen yanıtların spesifik nöral yolları bilinmemektedir. Bu yanıtlar kan basıncı, kalp ve solunum hızı değişiklikleri, piloereksiyon, pupil dilatasyonu, gastrik motilite değişiklikleri, peristaltik aktivite, salivatuvar ve adrenal sekresyondaki değişiklikler şeklinde olduğu görülmektedir (44).

Arteriyel kan basıncı, kalp atım sayısı ve solunum alt beyin sapı tarafından kontrol edilir. Hipotalamus ve hatta serebrumdan gelen sinyaller bütün alt beyinsapı otonomik kontrol merkezlerini etkileyebilir. Bu nedenle alt beyin sapında bulunan otonomik merkezler büyük ölçüde beyin üst düzeyinde başlatılan aktivitenin kontrolü için ara duraklardır (49, 52). Otonom sinir sisteminin supranükleer regülatör araçları 3 ana grup

yapıdan oluşur. Bunlar; frontal lob korteksi, limbik lob amigdaloïd nukleuslar ve hipotalamusdur (47).

Hipotalamus visseral ve endokrin sistemin refleks kontrolünün en önemli merkezidir. Hipotalamusun arka bölümü sempatik, ön bölümü parasempatik işlevle ilgilidir. Hipotalamusun yaygın ve karmaşık lif bağlantıları vardır. Hipotalamus olfaktor duysal yollardan, limbik sistemden, bazal ganglionlardan, talamustan, subtalamik nukleustan, frontal korteksten ve retiküler formasyondan lifler alır. Çeşitli bölgelerle direk veya dolaylı ilişki kurar. Hipotalamusun posterior ve lateral bölgelerinin uyarılmasıyla sempatik cevaplar, anterior bölgesinin uyarılmasıyla da parasempatik cevaplar ortaya çıkmaktadır (53, 54). Uzun süreden beri serebral korteksin ve limbik sistemin çeşitli bölümlerinin uyarılması ile çeşitli otonomik etkilerin ortaya çıktığı ve bunun da hipotalamusla sağlandığı bilinmektedir. Hipotalamus, otonom sinir sistemi ve limbik sistemin integrasyon merkezi olarak görev yapar. Bunu pitüiter ve diğer endokrin glandlar ve direkt spinal korda inen yollar olmak üzere iki yolla gerçekleştirir. Hipotalamus OSS fonksiyonu ile ilgili ısı, vücuttaki su miktarı, mide suyu ve salgısı, alınan besin miktarı ve dolaşım regülasyonunu sağlar (52).

2.2.4. Otonom sinir sistem fizyolojisi

OSS'nin en önemli iki nörotransmitteri asetil kolin ve noradrenalin olmasına rağmen dopamin, GABA ve serotonin gibi bazı diğer nörotransmitterlerde OSS yapısında yer alır. PSS'nin pre ve postganglionik nöronlarının tümü, SSS'nin preganglioner nöronlarının tümü ve ter bezlerine giden sempatik postganglioner nöronları nörotransmitter olarak asetil kolini kullanır. Kolinerjik reseptörler muskarinik ve nikotinik reseptörler olmak üzere iki gruba ayrılır. Muskarinik reseptörler, parasempatik postganglionik ve sempatik kolinerjik liflerdeki reseptör tipidir. Muskarinik reseptörleri de kendi içinde M1 ve M2 olmak üzere ikiye ayrılır. Muskarinik reseptörlerin her ikisi de MSS'de bulunur. Bununla beraber M1 reseptörler de otonom ganglionlarda bulunurken M2 reseptörler de uçorgan efektör hücrelerinde bulunurlar.

Nikotinik reseptörler ise MSS, otonom ganglionlar, sempatik ve parasempatik preganglionik nöronlarda, adrenal medullada, ter bezlerinde ve iskelet-kas kavşağında bulunur. PSS hemen hemen bütün organlarda SSS'nin yaptığı etkinin tam tersini yapar. Kalpte kardiyak kontraksiyonu zayıflatır, iletim hızını ve kalp hızını azaltır. Bronşiyal kaslar gibi bazı düz kaslarda konstriksiyona neden olur. Gastrointestinal ve genitoüriner sistemde ise düz kasları kasarken, sfinkterleri gevşetir. Kolinerjik stimülasyon genellikle glandular sekresyonu artırır. Ayrıca; periferik vazodilatasyon, pupil konstriksiyonu, erkeklerde penil ereksiyon ortaya çıkar.

SSS'nin vücut fizyolojisi üzerine olan etkileri şu şekildedir: Bronkodilatasyon yaparak ventilasyonu artırır, (+) inotropi ve kronotropi ile kardiyak outputu artırır, gastrointestinal ve genitoüriner sistemlerin düz kaslarını gevşetip, sfinkterlerini kasarak bu organların fonksiyonlarını azaltır, adrenal medullar aktiviteyi artırır, vücuda daha fazla yakıt sağlamak için metabolizma ve stres hormonlarının salınımı artırır. Ayrıca; terleme, piloereksiyon, pupil dilatasyonu, periferik vazokonstriksiyon, hiperglisemi, erkeklerde ejakülasyon oluşmasına neden olurken PSS genelde SSS'ni dengeleme yönünde hareket eder. Cannon bu fonksiyonları sempatik sistem için "savaş ve kaç", parasempatik sistem için "dinlen ve sindir" olarak özetlemiştir. Bütün bu fonksiyonların ana kimyasal mediatörü sempatik sinir uçlarından salınan noreadrenalindir. Noradrenalin sentezi esas olarak sempatik sinir terminalinin kendisinde gerçekleşir. Feniletanolamin-N-metiltransferaz enzimi en çok adrenal medullada bulunduğundan en çok adrenalin burada oluşur SSS'nin hemen tüm postganglionik lifleri noradrenalin ve adrenerjik reseptörlerle iletimi sağlar. Sadece ter bezlerinde sempatik postganglionik lifler nikotinik reseptörler aracılığı ile asetil kolinle etki eder. Adrenerjik reseptörler ise α ve β olmak üzere ikiye ayrılmıştır. Bunlarında α_1 , α_2 , β_1 , β_2 alt tipleri vardır (55).

2.2.5. Otonom sinir sisteminin klinik değerlendirmesi

Otonomik fonksiyon bozukluğu yönünden araştırılacak olan hasta anamnez ve fizik muayene ile ayrıntılı olarak değerlendirilmeli ve öykü alınırken ortostatik baş dönmelerinin varlığı, derecesi, tetikleyici nedenler, eşlik eden belirtiler (çarpıntı, bulantı, anksiyete hali,

solukluk), cilt renk değişiklikleri ve soğukluk, terleme bozuklukları, ağız kuruluğu, göz kuruluğu, gastroparezi bulguları (anoreksi, şişkinlik hissi, bulantı), nokturnal diare, inatçı konstipasyon, mesane disfonksiyonu (sık idrar yapma, mesanenin tam boşalmaması, idrarı başlatmakta zorluk), cinsel işlev bozukluğu (libido kaybı, ereksiyon ve ejakulasyon bozukluğu), pupillomotor bozukluk (pupilin karanlığa uyumunun bozulması) yönünden detaylı sorgulanmalıdır. Fizik muayenede kan basıncı, kalp hızı, terleme, alopesi ve hipertrikoz gibi trofik değişiklikler, pupil çapının ışığa ve akomodasyona yanıtı gibi uyarıcı bulgulara dikkat edilmelidir (56).

2.2.6. Otonomik fonksiyon bozukluğu araştırma yöntemleri

İnsanda OSS periferik aktivitesini direkt olarak ölçmek çok zordur. Bu konuda geliştirilen tek teknik mikronörografidir. Bu teknik insanda post-ganglioner sempatik sinir liflerinden kayıtlama yapabilen çok özel bir testtir. Rutin araştırmalarda bugünkü durumu ile kullanılması olası değildir. Bunun dışında OSS için kullanılan diğer testler hedef organlardan yazdırım yapmaya yöneliktir. Bunlar da ya nörofizyolojik yöntemler şeklinde olabilir, ya da farmakolojik testler şeklinde uygulanabilirler (46). Bazıları özellikle sempatik işlev anormalliklerine, diğerleri parasempatik veya baroreseptör fonksiyonlarına duyarlı olduklarından testlerin kombinasyonu gereklidir (57).

OSS'nin değerlendirilmesinde kullanılan testlerin ideal olabilmeleri için OSS ile fizyolojik ve klinik olarak ilişkili olmaları, sensitif, spesifik, kolay uygulanabilir, noninvaziv ve kolay standardize edilebilmeleri gerekir. İdeal bir otonomik test uygulanımı için hasta rahat ve sakin olmalı; en az bir gündür ilaç kullanımı, kafein, alkol, sigara, ağır egzersiz gibi test sonuçlarını etkileyebilecek faktörlerden kaçınmış olmalıdır. Ortam ısı 22–23°C düzeyinde vucut sıcaklığı ise 34°C üzerinde olmalıdır. Otonom fonksiyon bozukluğu için kullanılan testler Tablo 3 de gösterilmiştir (57).

Sempatik Deri Yanıtı (SDY): Nörolojik hastalıkların anlaşılmasında, elektrofizyolojik tekniklerde yakın zamanlarda önemli ilerlemeler sağlanmıştır. Farklı uyarılarla elde edilen elektrodermal aktivite, 19. yüzyılın sonlarından beri bilinmektedir.

Cildin elektriksel olarak aktif olduğu uzun yıllardır bilinmesine karşın SDY ile ciltteki ter bezlerinin ilişkisi ilk kez 1890'da Tarchanoff tarafından belirlenmiş; Vergaut 1904'de SDY'nin temelini oluşturan psikogalvanik refleks fenomenini tanımlanmıştır. SDY'nin klinik norolojide kullanılması ise daha yenidir. Elektodermal aktivite için bugüne kadar pek çok terminoloji kullanılmıştır. İlk olarak galvanik deri yanıtı veya psikogalvanik refleks olarak adlandırılmıştır. 1970 ve 1980'lere gelindiğinde bu yanıt endosomatik (elektriksel olarak kayıt edilen deri potansiyelleri) ya da eksosomatik (eksternal olarak uygulanan elektrik akımına deri direncinde değişiklik olarak kayıt edilen potansiyeller) olarak isimlendirilmiştir. Klinik nörofizyoloji literatüründe yanıt, periferik otonomik yüzey potansiyelleri (PASP) ya da daha yaygın olarak sempatik deri yanıtı olarak bilinmektedir. Shahani, 1984'te ilk kez sempatik deri yanıtı adını kullanmıştır.

SDY; bir iç veya dış uyaran ile uyarma sonrası ciltte meydana gelen elektriksel potansiyel değişimini ifade eder. Yani aslında sudomotor aktiviteyi yansıtan polisaptik bir reflektir. Çok değişik yollarla uyarılabilen bu refleks efferent yol olarak pre ve post ganglionik sempatik sudomotor lifleri kullanır ve son organ olan ter bezlerine ulaşır. SDY'da üst beyin sapı retiküler ağı, hipotalamus arka bölümleri ve omurilikle koordineli olarak çalışır.

Tablo 3: Otonomik fonksiyonların değerlendirilmesinde kullanılan testler

<i>Test</i>	<i>Normal Yanıt</i>	<i>Refleks Arkı</i>
İnvaziv Olmayan Testler		
Derin Solunuma Kalp Hızı Yanıtı	Maksimum-minimum kalp hızı ≥ 15 , E/I ≥ 1.2	Parasempatik Afferent ve Efferent
Valsalva Oranı	≥ 1.4	Parasempatik Afferent ve Efferent, Sempatik Efferent
Ayakta Durmaya Kalp Hızı Yanıtı	Kalp hızında 11-29 vuru/dk artış 30/15, oranı ≥ 1.04	Parasempatik Afferent ve Efferent, Sempatik Efferent
Ayakta Durmaya veya Vertikal Tiltte Kan Basıncı Yanıtı	Kan basıncında sistolik ≤ 20 , diastolik ≤ 10 düşme	Parasempatik Afferent ve Efferent, Sempatik Efferent
İsometrik Egzersize Kan Basıncı Yanıtı	Diastolik basınçta en az 15mmhg yükselme	Sempatik Efferent
Terleme Testleri		
SDY	Yanıt mevcut	Postgangliyonik Sempatik Efferent, Somatik Afferent, Sempatik Efferent
Termoregulator Terleme Testi	Tüm vücutta terleme	
Akson Refleksi	Lokal piloereksiyon, terleme	Postgangliyonik Sempatik Efferent
İnvaziv Testler		
Valsalva Manevrası	Faz 1: Kan basıncında yükselme Faz 2: Kan basıncında göreceli düşme, bradikardi Faz 3: Kan basıncında düşme Faz 4: Kan basıncının fırlaması	Parasempatik Afferent ve Efferent, Sempatik Efferent
Baroreflaks Duyarlılığı	Uyarılmış kan basıncı artışı ile kalp hızında yavaşlama	Parasempatik Afferent ve Efferent
Pressör İlaçların İnfüzyonu	Kan basıncında artma, kalp hızında yavaşlama	Adrenarjik Reseptörler, Parasempatik Afferent ve Efferent
Diğer Testler		
Radyant Isıtma	Isınan elde kan akımı artışı	Sempatik Efferent
Soğuk Uygulama	Karşı elde kan akımı artışı	Sempatik Efferent
Pupil Testleri		
%4 Kokain	Pupil dilatasyonu	Sempatik İnervasyon
%0.1 Adrenalin	Yanıt yok	Postgangliyonik Sempatik İnervasyon

SDY kayıtları klasik incelemelerde terbezi açısından zengin cilt direncinin en düşük olduğu avuç içleri ve ayak tabanlarından alınır. En sık kullanılan uyarım yöntemi kol veya

bacağın mikst sinirlerinin elektriksel olarak uyarılmasıdır. Uyarımın hastanın kabul edebileceği en az şiddette olması ve habitüasyonu önlemek için düzensiz aralıklarla verilmesi gerekir. 0.2-0.5 msn süreli 10-30 mA şiddetinde uyarım genellikle yeterli olmaktadır. SDY kayıtlamasında dalga formu genellikle bifazik, trifazik ve nadiren monofaziktir. Latansı kayıt yerinden etkilenir. Örneğin avuç içinden yapılan bir kayıta SDY latansı 1,3-1,5 saniye arasında değişirken; ayaktan alınan latanslar 1,9-2,5 saniye arasındadır. Amplitüd ise oldukça değişkendir (43, 57, 58).

R-R interval değişkenliği: Son yıllarda, OSS ile kardiyovasküler mortalite arasında önemli bir ilişki saptanması sonucunda otonom aktivitenin kantitatif belirleyicileri geliştirilmeye çalışılmıştır. Bu belirleyicilerinden en önemlisi kalp hızı değişkenliğidir. RRIV'nin önemi ilk olarak 1960'lı yıllarda fark edilmiş olup hem klinik hem de araştırma amaçlı olarak kullanılmaya başlanmıştır. RRIV terimi; hem ardısıra kalp atımları arasındaki R-R aralık değişkenliğini hem de anlık kalp hızındaki değişimi tarif etmek için kullanılır. Kalp hızı ve ritmi, OSS'nin etkisi altındadır.

Vagal sinir fonksiyonları, insanlarda doğrudan ölçülememektedir. Bu nedenle RRIV değerlendirilmesi kardiyak vagal fonksiyonların en yaygın olarak kullanılan dolaylı ölçme yöntemidir. Parasempatik sistem etkisiyle kalp hızı azalırken, sempatik sistem hakimiyeti kalp hızını artırıcı etki göstermektedir. Sempatik ve parasempatik denge hakkında bilgi veren RRIV, kardiyak otonomik tonusun bir ölçüsüdür (59).

Sağlıklı bir kalpte atımlar, saat gibi düzenli değildir. Fiziksel veya mental stres, postür, solunum hızı ve derinliği veya metabolik nedenlere bağlı olarak kalp hızında otonomik tonusla ilişkili değişiklikler olmaktadır. Normal sinüs ritmine sahip sağlıklı kişilerde RRIV'nin sürekli olarak değişmesi fizyolojik bir olaydır. Bu değişkenliğin oluşması; parasempatik yavaşlatıcı etkiler, sempatik innervasyonun hızlandırıcı etkileri, humoral mekanizmalar ve kardiyak pacemaker dokusunun intrinsek ritmisitesi gibi 4 farklı sistemin etkilerinin dengede tutulmasını yansıtmaktadır. RRIV basit, noninvaziv ve parasempatik aktiviteyi değerlendirmede kullanılan en güvenilir testtir. Yaş, solunum hızı ve derinliği, hipoksi, hastanın pozisyonu, sempatik aktivitenin etkisi, salisilat veya diğer ilaçların kullanımı bu testin sonucunu etkileyen en önemli faktörlerdir (60).

Respirasyona bağlı kalp hızı değişkenliği, sinüs aritmisi olarak bilinir. Derin solunumda RRIV, inspirasyon sırasında uzayarak, ekspirasyon sırasında kısalarak sinusoidal biçimde değişir. Sinüs aritmisi; yaş, hiperventilasyon, hipokapni, heyecan, kardiyak bozukluk, pulmoner hastalık, MSS depresyonunda azalır hatta vagus sinirinin kesilmesi yada dondurulması ile sağlanan parasempatik blokaj ile tamamen ortadan kaldırılabilir. Farklı solunum sıklıklarında yapılan çalışmaların sonucunda, dakikada 6 kez derin solunum yaptırıldığında ortaya çıkan RRIV'nin kalbin otonomik işlevlerin değerlendirilmesinde kullanılabileceği ortaya konulmuştur. Bu değişkenliğin nöronal kontrolü, parasempatik refleksi ile sağlanmaktadır. Bütün yaş gruplarında derin solunum ile RRIV artar iken yaş ilerledikçe bu değişkenlik azalmaktadır.

Genel olarak istirahat ve derin solunumla azalmış RRIV, parasempatik vagal fonksiyonların deprese olduğunu göstermektedir. Ayağa kalkarken ve ayakta duruş sırasında, kalp ritminde çeşitli değişiklikler gözlenmektedir. Ayağa kalkma durumunda 600–900 ml kan santral sirkülasyondan kapasitans damarlara doğru hızla yer değiştirmektedir. Kapiller hidrostatik basıncın artmasına bağlı olarak kapiller sıvı progresif olarak ekstravasküler boşluğa geçmektedir. Böylece plazma hacmi %10 azalır. Bu durum; venöz dönüş, kardiyak çıkış ve kan basıncında düşmeye neden olmaktadır. Sonuç olarak vagal çekilme ve sempatik aktivasyona bağlı olarak kalp hızı artmaktadır.

Normal bireylerde, ayağa kalkmanın başlangıcından itibaren 15. kalp vuruşunda kalp ritmi en çok iken, göreceli bradikardi 30. vuruş civarında ortaya çıkmaktadır. Net etki, kalp hızında artma ve kan basıncının ayağa kalkma öncesi değerlere yakın düzeyde tutulmasıdır. Burada da yine parasempatik etkiler egemen iken sempatik aktivitenin etkisinin oldukça az olduğu görülmektedir.

Valsalva manevrası, sempatik adrenerjik kardiyovasküler fonksiyon bütünlüğünü test etmek için kullanılır. Hasta sırt üstü ya da baş 30 derece kalkmış pozisyonda yatar iken bir sifingomanometreye bağlı bir ağızlıktan 40 mmHg rezistansa karşı 15-20 saniye üfleme yapar. Manevra esnasında intratorasik ve intraabdominal basınç artışıyla

hemodinamik ve kardiyak fonksiyonlar değişmektedir. Kardiovasküler yanıt 4 fazda ortaya çıkar. 1.faz ekspirasyonun başlangıç evresidir, geçici olarak kan basıncı yükselirken kalp hızı yavaşlar. 2. faz manevranın ekspirasyon fazıdır, bu evrede aşama aşama kan basıncının normal değerlere düşmesine kalp atım hızında artış eşlik eder. 3. faz ise ekspirasyonun sonlandığı zamana denk gelir ve bu evrede kan basıncı ani şekilde düşerken kalp atım hızı artmaya devam eder. Manevranın son fazında ise zorlu inspirasyonla birlikte kan basıncı istirahattaki değerlerin üstüne çıkarken bradikardi gelişir. Faz 1 ve 3 mekanik refleks etkilerle oluşurken faz 2 ve 4 sempatik, vagal sistemlerin ve baroreseptör mekanizmaların etkileşimi ile ortaya çıkar.

Tilt table testinde ise oluşan hemodinamik yanıtın değerlendirilmesinde, 60 derecelik pasif 'tilt'i takiben 5 dakika boyunca kan basıncı ve kalp hızı ölçülür. Ayağa kalkmaya bağlı kan basıncın düşmesine verilen yanıt kalp hızı artışındaki yetersizlik, vagal sinir fonksiyon bozukluğunun en basit hasta başı göstergesidir. İlaveten nabız, kalkış pozisyonun başlangıçta verilen artıştan sonra yaklaşık 15. atım yavaşlayarak 30. atım civarında stabil hale ulaşır. EKG'deki 30. ve 15. atımlar göz önüne alınarak R-R aralığı oranı (30/15oranı), sinus nodunun vagal inhibisyonunu ölçmede duyarlı bir yöntemdir. Bu oranın yaşlı olmayan yetiskinlerde 1.05'ten az olması genellikle anormal karsılanıp, vagal tonus azlığını gösterir. Cevaplar otonomik kardiyovasküler reflekslerin bütünlüğünü göstermektedir.

Soğuk pressör testinde, hastanın eli +4 derecedeki suya 60 sn süre ile daldırılmakta ve kan basıncının yükseldiğı gözlenmektedir. Eski bir test olup, normal kişilerin bazılarında da kan basıncı yükselmediğinden sensitivitesi düşük bir test olarak kabul edilmektedir.

İzometrik egzersiz testinde ise hasta el dinamometresini maksimal gücünün % 30'u düzeyinde 4 dakika boyunca sıkmaktadır. Kan basıncının ve kalp hızının artması beklenmektedir.

Bugüne kadar RRIV ilk olarak sürekli EKG kayıtları alınarak yapılan zaman tabanlı yöntemler ve kalp hızındaki dalgalanmaların incelendiğı spektral analizler olmak üzere pek çok metod kullanılarak ortaya konulmuştur. Shahani tarafından Persson ve Solders'tan

modifiye edilen yöntem ise standart EMG cihazı ile çabuk ve kolaylıkla yapılabilmektedir. İstirahat sırasında bulunan değer %R, derin solunum sırasında bulunan değer ise %D olarak isimlendirilmektedir (43, 61, 62).

Terleme testleri (sudomotor fonksiyon testleri): Hastanın oral vücut ısısı 1 derece yükselineye kadar bir radyan ısıtıcı ile ısıtılır. Hastanın gövdesine ıslanmayla renk değiştiren bir kimyasal madde sürülür (örn.quinizain) ve terleme kantitatif olarak saptanır. Preganglionik bozukluklarda enjeksiyon sonrası terleme oluşurken, periferik sempatik liflerin tutulumunda terleme oluşmaz.

Mesane, gastrointestinal, penil erektil fonksiyon testleri: Mesane fonksiyonu en iyi sistometrogram ile, gastrointestinal motilite bozuklukları radyolojik olarak ve noktürnal penil tümesans birçok uyku laboratuvarında kayıt edilebilir.

Biyokimyasal testler: Postural ortostatik taşikardi sendromundan şüphelenilen hastada eritrosit ve plazma hacmi; fabry hastalığı olasılığında lökosit alfa-galaktozidaz; flushingde vazoaaktif intestinal peptid bakılmalıdır.

Doku biyopsisi: Özellikle amiloid birikimine bağlı OSS tutulumunu göstermek için yapılır. Rektal, subkutan yağ dokusu veya sural sinir biyopsisi alınabilir.

Pupillografi; Pupilla anormalliğinde pupilligrafi, göz kuruluşunda schirmer testi ve rose-bengal testi ile kontrol edilir.

Özel çalışmalar: Uzamış tilt, fenilefrin ve isoproterenol infüzyonları yapılabilir.

Plazmada katekolamin konsantrasyonları: Hasta supin pozisyonuna getirilerek aydınlık, sakin bir odada yarım saat bekletildikten sonra kan örneği alınır. Farmakolojik testler otonomik defektin santral veya periferik sinir sistemine lokalizasyonuna yardımcı olur.(62)

Otonomik fonksiyon bozuklukları, başta nöropatiler olmak üzere sinir sistemini ilgilendiren birçok hastalıkta görülebildiği için otonomik tutulum düşünülen tüm olgularda otonomik değerlendirme yapılmalıdır.

Organik solventlerin nörotoksik etkisi çok iyi bilinmesine rağmen otonom sinir sistemi üzerine etkileri ile ilgili az sayıda bilgi vardır. Organik solventlere maruz kalan işçilerde, hiperhidroz, bulantı, çarpıntı, kabızlık ya da huzursuzluk gibi otonomik belirtiler oldukça sık bildirilmiştir (63, 64, 65, 66, 67). İşçilerde yapılan bir çalışmada elektrografik R-R interval değişkenliği anlamlı ölçüde azalmış olarak bulunması solvent maruziyetinin OSS'ni özellikle parasempatik bileşenini etkilediğini göstermiştir. OSS ile ilişkili başka bir çalışmada organik çözücülere maruz kalan sıçanlarda, hipotalamus katekolamin düzeylerinde önemli değişiklikler gözlenmiştir (9, 41). Biz bu çalışmada organik solvente kronik maruziyeti olan işçilerde OSS fonksiyonlarını eletrofizyolojik yöntemlerle değerlendirdik.

Tablo-4: Otonomik semptomlar (68)

Şikayet:.....
<ul style="list-style-type: none">• Ortostatik diziness: 0: yok 1: hafif-nadir 2.sık 3.sürekli-belirgin 4.sürekli-belirgin + senkop <u>Presipite eden faktörler:</u> sabah erken saatleri, postprandial, uzun süre ayakta kalma-yürüyüş <u>Eşlik eden faktörler:</u> palpasyonu bulantı baş dönmesi, bulantı baş dönmesi, titreme, kuvvetsizlik, anksiyete, nemli deri, solukluk
<ul style="list-style-type: none">• Vazomotor bulgular: renk değişikliği, soğukluk Terleme: ayaklarda artma/azalma, ellerde ve başda artma/azalma Sıcak intoleransı Diğer bulgular:
<ul style="list-style-type: none">• Sekretomotor bulgular: ağız-göz kuruması, salivasyonda artma
<ul style="list-style-type: none">• Postprandial bulgular: 0:yok 1:hafif 2:sık 3:belirgin İştahsızlık, erken doyma, dolgunluk hissi-gaz-, kusma veya sık bulantı, kilo kaybı.....kg
<ul style="list-style-type: none">• Abdominal ağrı, kramp
<ul style="list-style-type: none">• Otonomik diyare
<ul style="list-style-type: none">• Kabızlık
<ul style="list-style-type: none">• Mesane etkilenimi: idrar kaçırma, tam boşaltmama
<ul style="list-style-type: none">• Seksüel problem: libido kaybı, ereksiyon kusuru, ejakulasyon kusuru Başlangıç ve derecesi.....
<ul style="list-style-type: none">• Pupiller
<ul style="list-style-type: none">• Diğer bulgular

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma Aralık 2011- Şubat 2012 tarihleri arasında İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Kliniği Nörofizyoloji laboratuvarında yapıldı. Çalışmaya İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu, 01/11/2011 tarihli ve 2011/149 protokol numarası ile, onay alınarak başlandı. Etik kurul şartlarına uygun olarak hazırlanan “Bilgilendirilmiş Olur Formu” olguların her birine okutularak onayı alındı (Ek 1). Bu çalışmaya Malatya’da ayakkabı imalat işçisi olarak çalışan ve solunum, yutma ya da direk cilt teması ile solvente maruz kalan (en az 6, en fazla 35 yıl ortalama $19\pm 7,04$ yıl) 33 kişi ve benzer yaş gurubunda herhangi bir yakınması olmayan, ilaç kullanmayan 33 sağlıklı birey alındı. Maruziyet ve kontrol grubunun tamamı erkekti. Solvent maruziyetinin şiddeti çalışma süresi ile ölçüldü. İşçiler yılın 8 ayı, haftanın 6 günü, günde 10 saat çalışıyorlardı.

Katılımcıların çalışmaya alınma kriterleri aşağıda sıralanmıştır:

- 18-50 yaş aralığında olmak,
- 5 yıldan fazla süre solvente maruz kalmak,
- Otonom sinir sistemini etkileyebilecek ilaç kullanmamak
- Atriyal fibrilasyon vb aritmisi olmamak
- Otonom sinir sistemini etkileyen diabetes mellitus, karaciğer, böbrek yetmezliği, kalp yetmezliği gibi kronik hastalığı olmamak,
- Alkol bağımlısı olmamak

- Yapılan nörolojik muayene ve ENG testinde periferik nöropati olmaması

Tüm katılımcıların nörolojik muayenesi yapıldı, maruziyet grubunda ayrıca başvuru sırasında tam kan sayımı, karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri ve kan elektrolit düzeylerini içeren kan biyokimyası bakıldı. Maruziyet grubunda ortostatik hipotansiyona bakıldı. Otonomik fonksiyon bozuklukları ile ilgili semptomları içeren standart sorgulama formu verildi (Tablo-4). Herhangi bir nörolojik ve sistemik hastalık öyküsü olanlar ya da yapılan nörolojik muayene ve laboratuvar incelemesinde patolojik bulgu saptananlar çalışma dışı bırakıldı. Maruziyet grubundaki katılımcıların elektronöromyografi incelemesi yapıldı, her iki üst ekstremitede ulnar ve median motor duyuşal yanıt ve sağ alt ekstremitede tibial peroneal motor yanıtı bakıldı. Polinöropati ve hiperglisemi saptanan 1 hasta ile kardiyak ritim bozukluğu saptanan 2 hasta çalışma dışı bırakıldı.

Her iki gruba da EMG laboratuvarında otonom tutulum açısından sempatik deri yanıtı ve R-R interval değişkenliği testleri yapıldı. Her iki inceleme için de Keypoint EMG cihaz (Medtronic, Skovlunde, Denmark) kullanıldı. EMG cihazının filtreleri 0,2 Hz-100 Hz, duyarlılık 500 μ V ve süpürme hızı 10 s olarak ayarlandı.

Otonomik testler yapılmadan önce deneklere aşağıdaki hazırlıklar yapıldı.

- Hastaya testten önceki 2-6 saat içinde aç kalması, yediğı son öğünde çay ya da kahve içmemesi ve az yemesi istendi
- Testin uygulanacağı gün sigara ya da alkol kullanmaması, sıkı giysiler giymemesi sağlandı.
- Hastanın rahat ve ağrısız olması
- Mesanenin boş olması
- Son 24 saat içinde ağır egzersiz yapmaması
- Uykusuz kalmaması öğütlendi
- Denekler testten önce 20 – 30 dakika sırt üstü yatar şekilde dinlendirildi.

İncelemenin yapılacağı oda iyi havalandırılmış, az ışıklandırılmış ve 25°C sabit sıcaklıkta idi.

Sempatik deri yanıtı: Denekler sırtüstü pozisyonda yatarken ve rahat bir durumda iken, cilt temizlendikten sonra, sağ el avuç içi ve sağ ayak tabanına aktif, el sırtı ile ayak sırtına referans yuzeyel elektrodların konulması ile kaydedildi. SDY kaydı için standart cilt elektrotları kullanıldı. Median sinire bilekten 10-20 mA 0,1 ms süreli bir uyarı düzensiz aralıklarla verildi. Habitasyonu engellemek için 60 sn den daha uzun düzensiz aralıklarla beklendi. SDY kayıtları en az beş kez tekrarlandı. (69)

Latanslar, izoelektrik hattan ilk defleksiyona kadar olan sürenin ölçülmesi ile, amplitüdlere ise kaydedilen potansiyellerden tepeden tepeye en yüksek amplitüdlere ölçülmesi ile bulundu. Her olguda en kısa latans ve en yüksek amplitüdü 3 farklı SDY'nin latans ve amplitüd değerlerinin ortalaması hesaplandı.

R-R interval değişkenliği: İstirahatte, derin solunum esnasında ve Valsalva manevrası sırasında değerlendirildi. Aktif ve referans kayıt elektrotları her iki el sırtı üzerine, toprak elektrot ise sağ kol üzerine yerleştirildi. İlk QRS kompleksi tetik potansiyel olarak belirlendi. İkinci QRS kompleksinin ilk komplekse göre zamansal değişim ortalaması R-R interval değişkenliği olarak kabul edildi. İstirahatte bir dakika boyunca (%R), bir dakikada 6 kez olacak şekilde derin nefes alma esnasında (%D) kayıt yapıldı. Denekler 15 dakika oturularak dinlendirildikten sonra bir manometreye yaklaşık 40mmHg lık bir basınçla 15 saniye boyunca üfletilerek Valsalva manevrası gerçekleştirildi. Valsalva manevrası sonrasında en uzun R-R aralığının en kısa R-R aralığına oranı hesaplandı. Bu oranın normal değeri 1,4'den yüksek olmalıdır (70).

RRIV aşağıdaki formüle göre hesaplandı.

$$\frac{R-R_{maks} - R-R_{min}}{R-R_{orta}} \times 100$$

Bir dakika boyunca ölçülenen en büyük R-R aralığı (R-Rmaks), en küçük R-R aralığı (R-R min), tüm piklerin ortalaması (R-R orta) olarak ifade edilmiştir. Ayrıca D% – R% ve D% / R% değerleride hesaplandı.

İstatiksel analizler bilgisayar ortamında IBM SPSS Statistic for Mac Version 20 istatistik paket programı kullanılarak yapıldı. Gruplardaki parametrelerin normal dağılım gösterip göstermediği Kolmogorov-Smirnov testi ile değerlendirildi. Gruplar arası sürekli değişkenlerin ortalama değerlerinin karşılaştırılmasında normal dağılım gösterenler için t testi, normal dağılım göstermeyenler için Mann- Withney U testi kullanıldı. $p < 0,05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışmaya organik solventlere maruz kalan 33 erkek ayakkabı imalat işçisi ile 33 sağlıklı erkek alındı. Maruziyet grubunun yaşı $35 \pm 6,8$ (18-48) iken kontrol grubunda $33,8 \pm 5,7$ (20-48) idi (Tablo: 5). Maruziyet ve kontrol grupları arasında yaş açısından istatistiksel olarak fark yoktu ($p=0.45$).

Tablo 5: Organik solvente maruz kalan 33 hasta ve 33 kontrolün yaşları ve SDY sonuçları

	Organik Solvent N: 33	Kontrol N:33	P değeri
Yaş	$35 \pm 6,8$	$33,8 \pm 5,7$	0,45*
SDY el latansı (ms)	1882 ± 639	1543 ± 283	0,037**
SDY el amplitüdü (μV)	859 ± 419	1380 ± 937	0,009**
SDY ayak latansı (ms)	2354 ± 576	2038 ± 301	0,088**
SDY ayakamplitüdü(μV)	572 ± 441	795 ± 543	0,033**

*Student t testi, ** Mann Whitney U testi

İşçilerin solvente maruz kalma süresi ortalama $19,06 \pm 7,04$ (en az 6 yıl en fazla 35) yıldır. Maruziyet grubundaki 33 olgunun 19 u ve kontrol grubundaki 33 olgunun 17 si sigara kullanıyordu.

Otonomik semptomlar; diziness, vazomotor, sudomotor, postprandial, gastrointestinal sistem ile ilgili semptomlar, mesane etkilenimi ve cinsel disfonksiyon olmak üzere 7 gruba ayrıldı ve 18 işçide en az bir gruba ait semptom bildirdi (Tablo:6).

Tablo 6: Maruziyet grubundaki 33 işçide otonomik semptomların sıklığı

✓

	Maruziyet grubu	%
	N:33	
Dizines	9	
Postprandiyal şikayetler	8	
GİS şikayetler	7	
Sudomotor fonksiyonlar	6	
Cinsel fonksiyonlar	6	
Mesane fonksiyonları	6	
Vazomotor şikayetler	5	

Maruziyet grubundaki 3 işçide ortostatik hipotansiyon saptandı.

Kontrol grubunun nörolojik muayanesi normaldi. Maruziyet grubunun nörolojik muayanesinde 3 hastada postural tremor, 2 hastada intansiyonel ve postural tremor birlikte görüldü. 1 hastada her iki üst ekstremitte distalinde hipoestezi saptandı. Maruziyet grubunda yapılan ENG incelemesinde median, ulnar motor-duysal, tibial peroneal motor sinir ileti çalışmaları normaldi. Hiçbir olguda polinöropati saptanmadı.

OSS fonksiyonlarının elektrofizyolojik incelenmesi SDY ve RRIV değişkenliği testleri kullanılarak yapıldı. Hem maruziyet hem de kontrol gruplarında SDY net olarak kaydedildi. (Şekil 4-5) Sağ üst ekstremitte avuç içinden; sağ alt ekstremitte ayak tabanından elde edilen SDY potansiyellerinin ortalama latans ve amplitüd değerleri hem maruziyet hem de kontrol grubu için ayrı ayrı hesaplandı (Tablo 5).

RRIV ile ilgili tüm parametrelerin(%R, %D, valsalva oranı, %D-%R, %D/%R) ortalama değerleri, kontrol grubu ve maruziyet grubu için ayrı ayrı hesaplandı (Tablo 7).

Hasta ve kontrol gruplarında ortalama SDY latans ve amplitüd değerleri, maruziyet grubunda sağ el SDY latansı ortalama 1882 ± 639 ms, sağ ayak latansı ortalama 2354 ± 576 ms, sağ el SDY amplitutu ortalama 859 ± 419 μ V, sağ ayak amplitutu ortalama 572 ± 441 μ V bulundu. Kontrol grubunda el SDY latansı ortalama 1543 ± 283 ms, ayak SDY latansı ortalama 2038 ± 301 ms, el SDY amplitutu ortalama 1380 ± 937 μ V ayak SDY amplitutu ortalama 795 ± 543 μ V bulundu. Bu sonuçlarla maruziyet grubunun kontrollere göre sağ el ve sağ ayak SDY latans değerlerinin anlamlı derecede uzadığı ve amplitüd değerlerinin anlamlı derecede küçüldüğü görüldü (Tablo: 5).

RRIV değişkenliği ile ilgili değerlerin maruziyet ve kontrol grupları arasındaki karşılaştırılmasında; maruziyet grubunda %R, %D, valsalva oranı, %D-%R, %D/%R değerleri kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı fark oluşturacak kadar düşük bulundu (Tablo: 7).

Tablo:7 Organik solvente maruz kalan 33 hasta ve 33 kontrolün RRIV sonuçları

	Organik solvent N: 33	Kontrol N: 33	P değeri
%R	$17,59 \pm 6,03$	$22,73 \pm 7,41$	0,03*
%D	$26,15 \pm 9,21$	$37,45 \pm 11,97$	0,000*
Valsalva oranı	$1,52 \pm 0,36$	$1,69 \pm 0,26$	0,029*
%D-%R	$8,6 \pm 8,7$	$14,7 \pm 8,1$	0,002**
%D/%R	$1,6 \pm 0,7$	$1,7 \pm 0,4$	0,051**

*Student t, ** Mann Whitney

Maruziyet grubu en az bir klinik otonomik semptomu olan (semptom var) ve olmayanlar (semptom yok) olarak ikiye ayrılarak SDY ve RRIV değişkenliği değerleri açısından fark olup olmadığı araştırıldı (Tablo-8). Bu iki gruptan otonomik semptomu olan grubun el SDY latans değeri semptomu olmayan gruba göre daha uzun ve el amplitüd

değerinin ise daha düşük olduğu görülmüş olmasına rağmen bu durum istatistiksel açıdan anlamlı fark oluşturmamıştır.

Maruziyet grubunda otonomik semptomu olanların RRIV ile ilgili %R, %D, valsalva oranı, %D-%R, %D/%R değerleri otonomik semptomu olmayan işçilere göre daha düşük bulunmuştur. Fakat bu farklılıkta istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (Tablo: 8).

Tablo 8: Maruziyet grubunda otonomik semptomu olan ve olmayan grubun SDY ve RRIV sonuçları

	Otonomik semptomu olanlar (N: 18)	Otonomik semptomu olmayanlar (N: 15)	P değeri*
%R	17,43 ± 4,75	17,77 ± 7,45	0,875
%D	24,72 ± 9,42	27,87 ± 8,95	0,336
Valsalva oranı	1.48 ± 0,41	1,56 ± 0,31	0,553
%D-%R	7,29 ± 7,67	10,09 ± 9,93	0,367
%D/%R	1,45 ± 0,48	1,78 ± 0,81	0,156
SDY el latansı	1943 ± 646	1807 ± 645	0,551
SDY el amplitüdü	807± 442	921 ± 395	0,446
SDY ayak latansı	2354 ± 588	2355 ± 581	0,997
SDY ayak amplitüdü	587 ± 545	552 ± 290	0,828

*Mann Whitney

Otonomik fonksiyon test değerleri genel olarak kontrol grubuna göre bozuk bulundu. Nörofizyolojik testlerle otonomik semptomlar karşılaştırıldığında anlamlı bir ilişki kurulamadı. Her iki grubda da yaş ile SDY ve RRIV değişkenliği arasında anlamlı bir ilişki yoktu. Sadece yaş arttıkça SDY el amplitüd değerinde düşme görüldü

Maruziyet süresi ile otonomik fonksiyon testleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamasına rağmen maruziyet süresi arttıkça SDY el amplitüd değerinde düşme olduğu görüldü. Her iki durumda SDY el amplitüd değerinin düşük bulunması birbirinin kovaryantı olarak değerlendirildi ($p = 0,03$, $r = -0,37$).

Kontrol grubu sigara içen ve sigara içmeyen olarak iki gruba ayrılarak incelendiğinde SDY ortalama latans ve amplitüdüleri ile RRIV değişkenliği incelemesinde %R, %D, valsalva oranında anlamlı fark bulunmamıştır (Tablo: 9). %D-%R, %D/%R değerleri ise sigara içenlerde istatistiksel olarak anlamlı dercede yüksek bulundu.

Tablo:9 Kontrol grubunda sigaranın otonomik testlere etkileri

	Sigara içmeyenler (N: 16)	Sigara içenler (N: 17)	P değeri*
%R	24,38 ± 8,31	21,18 ± 6,31	0,221
%D	36,19 ± 13,16	39,65 ± 11,01	0,564
Valsalva oranı	1,62 ± 0,26	1,76 ± 0,26	0,140
%D-%R	11,81 ± 6,52	17,47 ± 17,47	0,044
%D/%R	1,49 ± 0,25	1,90 ± 0,51	0,007
SDY el latansı	1508 ± 228	1574 ± 330	0,510
SDY el amplitüdü	1483 ± 1144	1282 ± 718	0,548
SDY ayak latansı	2007 ± 285	2067 ± 320	0,578
SDY ayak amplitüdü	829 ± 464	761 ± 622	0,727

*Mann Whitney

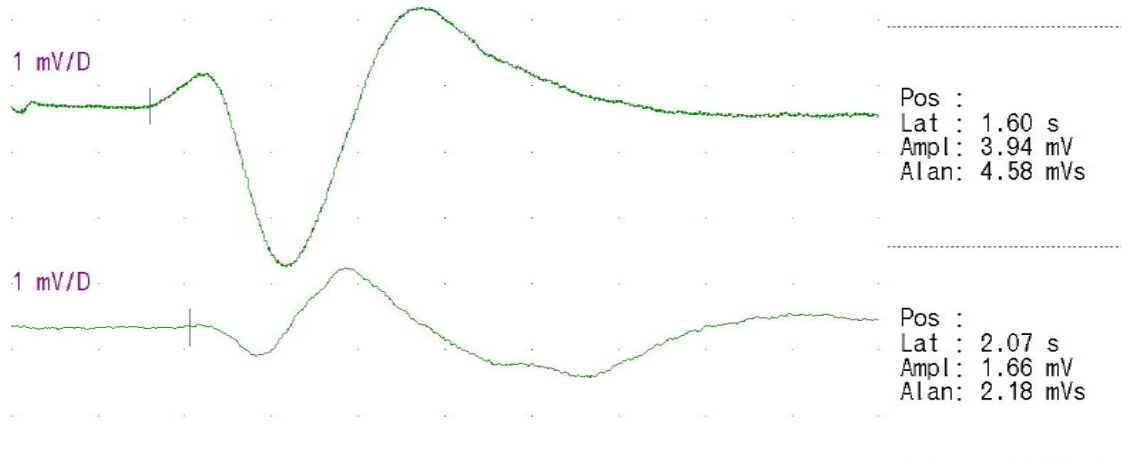
Maruziyet grubunda SDY ortalama latans ve amplitüdüleri ile RRIV değişkenliği ile ilgili parametrelerin, sigara içen ve sigara içmeyen olguların oluşturduğu alt gurublar arasında yapılan karşılaştırılmasında anlamlı fark bulunmadı (Tablo: 10).

Tablo:10 Maruziyet grubunda sigaranın otonomik testlere etkileri

	Sigara içmeyenler (N: 14)	Sigara içenler (N: 19)	P değeri
%R	19,55 ± 7,01	16,14 ± 4,90	0,110
%D	26,79 ± 9,42	25,68 ± 9,28	0,740
Valsalva oranı	1.63 ± 0,33	1,44± 0,37	0,132
%D-%R	7,24 ± 8,37	9,54 ± 9,09	0,463
%D/%R	1,47 ± 0,57	1,70± 0,72	0,337
SDY el latansı	1736 ± 647	1988 ± 628	0,270
SDY el amplitüdü	940 ± 453	799 ± 393	0,347
SDY ayak latansı	2204 ± 535	2464 ± 593	0,204
SDY ayak amplitüdü	612 ± 500	541 ± 404	0,657

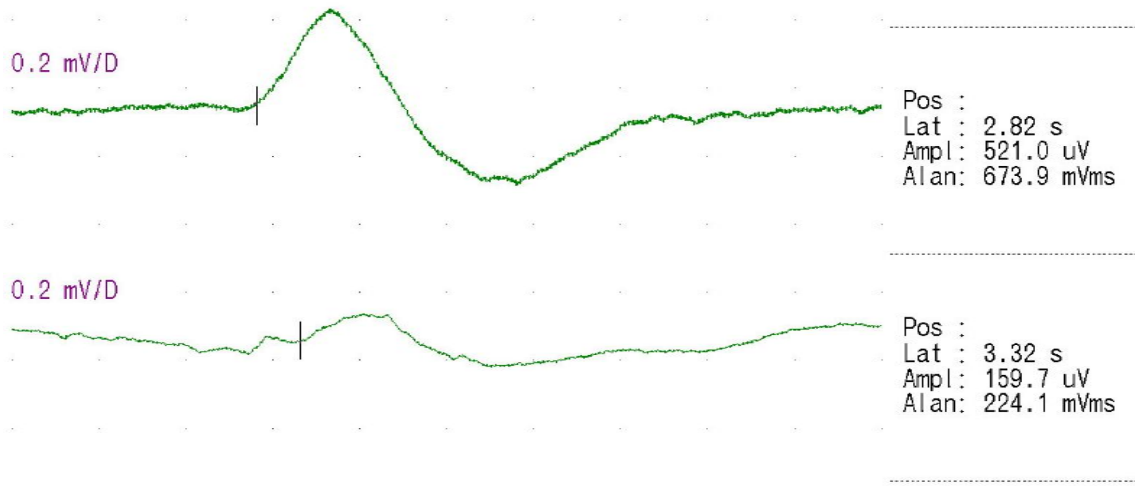
*Mann Whitney

Şekil 4: Kontrol gurubunda olan olguya ait SDY trase örneği



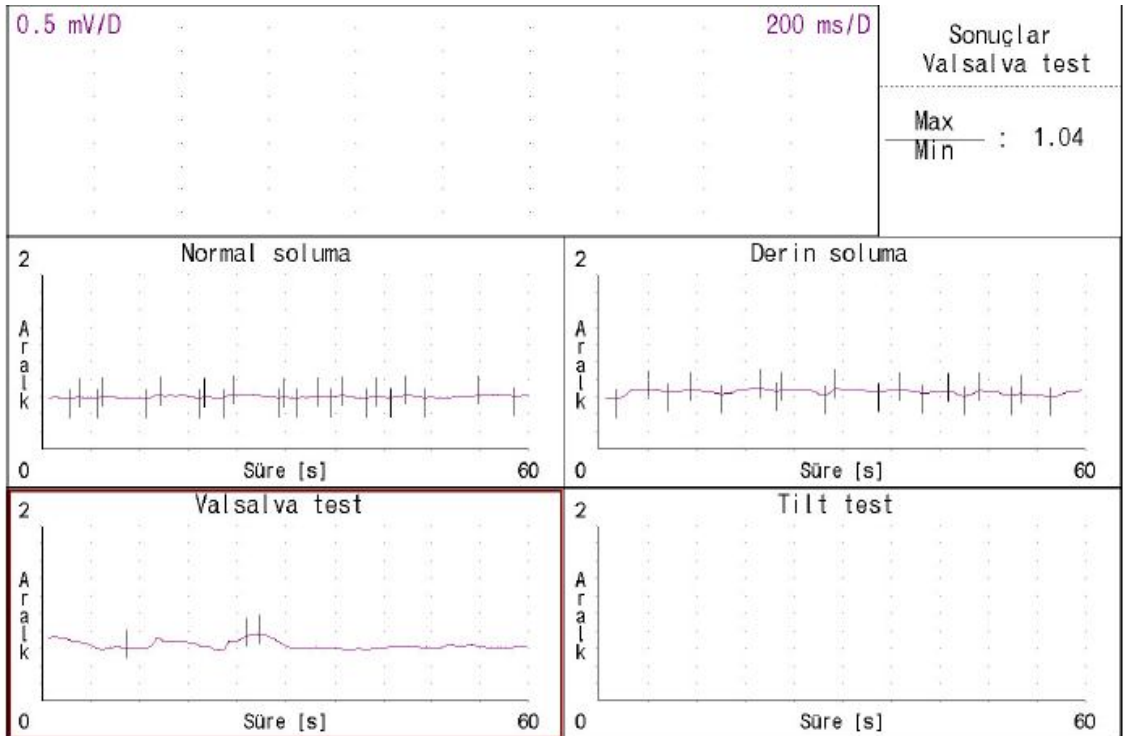
Şekil 5: maruziyet grubundaki deneğe ait SDY trase

örneği

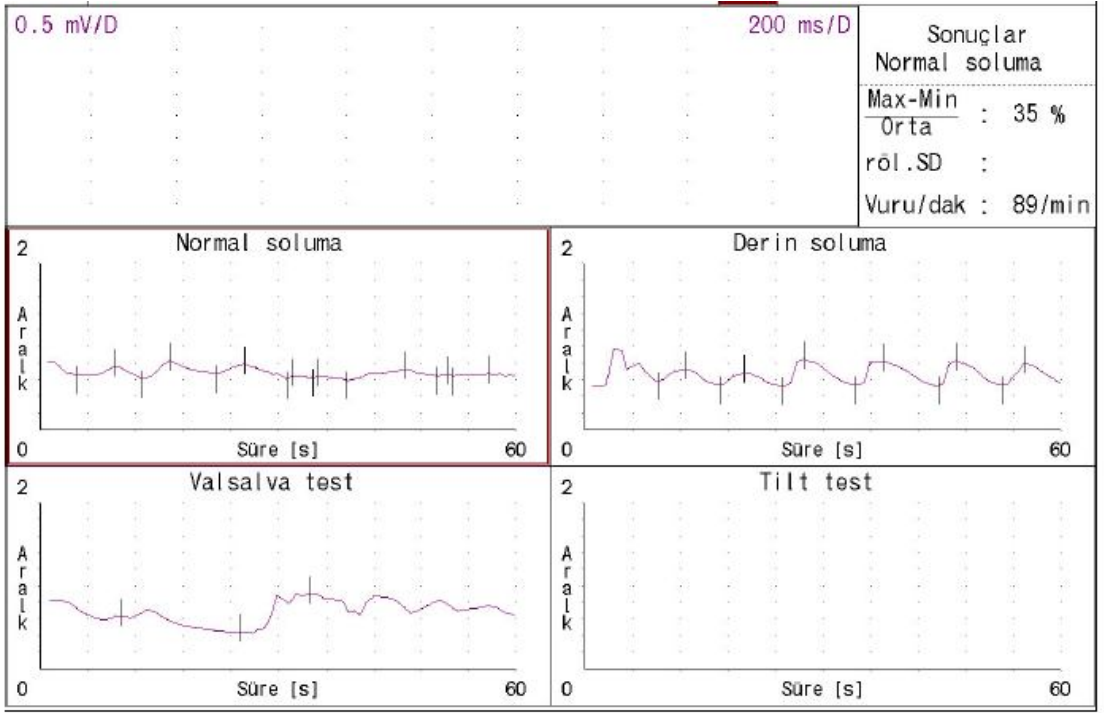


Şekil 6: Maruziyet grubundaki deneğe ait RRIV grafik

örneği



Şekil 7: Kontrol grubundaki deneğer ait RRIV grafik örneği



5. TARTIŞMA

Son 25 yılda nörogörüntüleme, nörofizyolojik ve nöropiskolojik değerlendirme teknikleri kullanılarak yapılmış birçok çalışma, organik solventlerin nörotoksik etkileri olduğunu göstermiştir (1, 71, 72). Kısa süreli ve düşük konsantrasyonda solventlere maruz kalınması durumunda öfori, vertigo ve baş ağrısı gibi geçici semptomlar oluşurken, kısa süreli yüksek doz solvent maruziyetinde ise bilinç değişiklikleri, solunum ve kardiyovasküler hastalıklar hatta ölüm bile görülebilir (73, 74, 75). Solventlere uzun süreli maruz kalınması, kognitif ve emosyonel defisitler gibi MSS hasarına ve solventle ilişkili kronik ensefalopati tablosuna neden olur. Solvente maruz kalan işçilerde otonomik disfonksiyon düşündürülen yorgunluk, sinirlilik, uyku bozuklukları, çarpıntı, terleme artışı, bulantı ve kabızlık gibi otonomik fonksiyonlarla ilgili semptomlarda oldukça sık bildirilmiştir. Ayrıca solventlerin MSS dışında karaciğer, böbrek ve deri üzerine toksik etkileri olduğu bilinmektedir (76, 77, 78).

Uzun dönem solvent maruziyetinin PSS ve MSS üzerine toksik etkileri çok iyi biliniyor olmasına rağmen düşük doz ve uzun süreli organik solvent maruziyetinin OSS işlev bozukluğuna hangi patofizyolojik mekanizmalarla yol açtığı net değildir. Bu güne kadar solventlerin OSS üzerine etkisi ile ilgili yapılan ve değişik yöntemlerin kullanıldığı az sayıda çalışmada OSS'nin, özellikle de parasempatik sistemin etkilendiği gösterilmiştir

(1, 8, 9). Bu çalışmada, mesleki olarak organik solvente maruz kalan ayakkabı imalat işçilerinde OSS fonksiyonlarında herhangi bir bozukluğun olup olmadığını sağlıklı bireylerle karşılaştırdık. Ayakkabı imalat işçileri temizleyici solüsyon kullandıklarında ve yapıştırma işlemi esnasında organik solventlere maruz kalırlar. Bu maddeler özellikle n-hekzan, toluen, metil etil keton, aseton, ksilen, hekzan ve siklohekzan içerir (21, 22, 23).

Bu çalışmada, OSS fonksiyonlarının elektrofizyolojik incelenmesi SDY ve RRIV değişkenliği testleri kullanılarak yapıldı ve maruziyet gurubunda yapılan ENG incelemesinde sinir ileti çalışmaları normaldi.

OSS fonksiyonlarını değerlendirmek için MSS nin kontrolündeki sudomotor fonksiyonu yansıtan SDY testi ve vagusun dağılım alanındaki parasempatik fonksiyonu yansıtan RRIV testlerini kullandık. Bu testler Huntington hastalığı, Multipl skleroz ve Parkinson hastalığı gibi birçok nörolojik hastalığın OSS ile ilişkisini belirlemede değerli ve güvenilir bulunmuştur (79, 80, 81, 82). Literatürde solvente bağlı OSS nin değerlendirilmesinde, her iki yönteminde bir arada kullanıldığı çalışma yoktu. Bu çalışma mesleki olarak organik solvente maruz kalmış işçilerde, solvent maruziyetinin OSS nin sempatik ve parasempatik bileşenlerinin her ikisinin de etkilendiğini göstermiştir.

Ter bezi sekresyonu sempatik sinir sistemi tarafından aktive olan nöronlarla sağlanır, paradoks olarak nöroefektör bileşkede asetilkolin nörotransmitterdir. Ter bezlerine gelen lifler hipotalamustaki preoptik ter merkezinden başlar, beyin sapı, medulla ve medulla spinalis torakolomber intermediolateral bölgeye gelir ve burada sinaps yapar. Preganliyonik sempatik lifler, ön boynuzdan sempatik zincire ilerler, miyelinsiz postgangliyonik sempatik C lifleri periferik sinirlerle ter bezlerine ulaşır. SDY'nin yorumlanması konusunda farklı görüşler mevcuttur. Bazı yazarlar SDY'nin alınmamasını patolojik kabul ederken bazıları latans ve amplitüd parametrelerinin değerlendirmede dikkate alınması gerektiğini belirtmektedir. Vetrugno ve arkadaşları latansın efferent miyelinsiz C lifleri tarafından oluşturulduğu, refleks arktaki yavaşlamanın ya da santral gecikmenin latansa yansıtacağını belirtmiştir. Levy ve arkadaşları latans ölçümünün uzun ve çoklu nöral yollarda iletimi yansıttıkları için postgangliyonik miyelinsiz C lif

fonksiyonunun göstergesi olamayacağı, amplitüd ölçümünün ise spontan olarak aktive olan ter bezi yoğunluğunu yansıttığı için periferik sempatik aktivitenin daha güvenilir bir göstergesi olduğunu desteklemektedir. Sonuç olarak SDY, myelinsiz C lifinin fonksiyonu yanı sıra daha üst merkezlerin fonksiyonu da yansıtılmaktadır (68, 83). Nair KP ve arkadaşları SDY'nin, hipotalamus, beyin sapının ventrolaterali, frontal lob ve temporal lob mediali ile bağlantılı olabileceğini belirtmiştir (84).

SDY diabeti ve periferik nöropatisi olan hastalarda, refleks sempatik distrofiye, Parkinson hastalığında ve demyelinizan hastalıklar gibi merkezi sinir sistemini etkileyen hastalıklarda sempatik disfonksiyonu değerlendirmek için kullanılmış, latans değerleri uzamış ve amplitüdüler küçülmüş olarak bulunmuştur. SDY subklinik olarakda OSS disfonksiyonunu tespit etme potansiyeline sahiptir (85, 86).

Uzun süreli düşük doz organik solventlere maruz kalan işçilerde, farklı elektrofizyolojik yöntemlerle yapılmış diğer çalışmalar, OSS'ni değerlendirilmiş ve sempatik sinir sisteminin etkilenmediği bildirilmiştir (1, 8, 9). Daha önce yapılmış çalışmalardan farklı olarak solvante maruz kalan 34 işçi üzerinde yapılmış bir çalışmada ilk olarak solventlerin SSS üzerine etkisi olduğu SDY testli ile gösterilmiştir. 34 erkek işçi, uzun süreli solvante maruz kalan ve aralıklı olarak solvante maruz kalan işçiler olarak iki gruba ayrılmış ve sürekli solvante maruz kalan grupta periferik duyu fonksiyon bozukluğunun daha fazla olduğu, SDY nin anormal olduğu gözlenmiştir (10). Daha önce yapılmış az sayıda çalışmada organik solvent maruziyetine bağlı OSS tutulumu özellikle periferik nöropatisi olan olgularda tanımlanmıştır. Bu çalışmada, kontrol grubuna göre organik solvante maruz kalan işçilerde SDY el ve ayak latans değerlerinde uzama, amplitüd değerlerinde küçülme saptanmıştır. SDY, somatosensoryal miyelinize aferentler, santral bağlantı ve kontrollü eferent çıkış olmak üzere 3 ayrı fazdan oluşur. Bu çalışmada gözlenen OSS işlev bozukluğunun, santral bağlantı veya eferent yollarla (hipotalamus, katekolamin ve 5 hidroksitriptamin sentezleyen beyinsapı hücreleri, limbik sistem ve spinal kordla) ilgili olduğu düşünüldü (87, 88, 89). Periferik nöropati olmadan SDY nin kontrol grubuna göre anormal bulunmuş olması, santral sempatik yolun subklinik dönemde etkilenmiş olabileceğini düşündürmektedir.

Yaşın SDY üzerine etkisi ile ilgili olarak değişik görüşler vardır. Örneğin Drory ve arkadaşları; SDY amplitüd ve latans değerlerini 100 sağlıklı kişi ile karşılaştırarak yaptıkları bir çalışmada; yaş artışı ile amplitüd değerlerinin azaldığını, fakat latans değerlerinin etkilenmediği göstermiştir. Buna zıt olarak 45 kişilik bir çalışmada SDY amplitüdünde yaşa bağlı anlamlı bir azalma gözlenmemiş. Bu çalışmada yaş ile SDY değerleri arasında yaşın artmasıyla ilişkili olarak SDY el amplitüd değerinde düşüklük dışında anlamlı bir ilişki saptanmadı (90, 91). Çalışmanın sonucunda, kontrol ve maruziyet grupları arasında yaş dağılımı farkı olmaması nedeniyle işçilerdeki ortalama SDY latanslarının ve amplitüdlere kontrol grubuna göre anlamlı derecede farklılık oluşturmasını sempatik disfonksiyon lehine yorumladık.

Sigaranın adrenerjik stimülasyonun etkisine bağlı olarak plazmada katekolamin düzeyini artırdığı bunun sonucunda kan basıncı ve kalp hızında artışa neden olduğu düşünülmekle birlikte, sigara veya nikotin infüzyonunun plazma noradrenalin düzeyine etkisinin araştırıldığı farklı çalışmalarda, noradrenalin düzeyi azalmış, artmış veya değişmemiş olarak bulunmuştur. Stimülasyonun santral düzeyde olup olmadığı ve refleks mekanizmaların rolü tam olarak bilinmemektedir. Sigaranın kas sempatik sinir aktivitesi üzerine olan etkilerinin araştırıldığı çalışmalarda, sigara sempatik sinir aktivitesini azaltmış veya değiştirmemiştir (92, 93, 94). Bu çalışmada, hem maruziyet hemde kontrol grubunda, sigara kullanma alışkanlığı olan ve olmayanlar arasında SDY latans ve amplitüd değerleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamasını, sigaranın sempatik sistem üzerine etkisi olmadığı yönünde yorumladık.

Sigaranın parasempatik sistem üzerine olan etkisinin araştırıldığı çalışmalarda; daha çok vagal aktiviteyi ve RR intervalini azalttığı gösterilmiştir (92, 95, 96). Bu çalışmada kontrol grubunda sigara kullanma alışkanlığı olan ve olmayan işçilerin, %R, %D ve valsalva oranı değerleri karşılaştırıldığında belirli bir farkın olmadığını fakat sigara kullanan sağlıklı kişilerde %D-%R, %D/%R değerlerinin sigara içmeyenlere göre yüksek bulunması, sigaranın parasempatik disfonksiyona neden olabileceğini düşündürmektedir. Maruziyet grubunda sigara kullanma alışkanlığı olan ile olmayan işçiler arasında %R, %D, valsalva

oranı, %D-%R ve %D/%R değerleri arasında fark gözlenmemiş olması solventlerin OSS'nin özellikle parasempatik bileşeni üzerine olan nörotoksik etkisinin sigaradan daha belirgin olabileceğini düşündürmektedir.

RRIV değişkenliği 1970 yılından beri solventlerin OSS'ne etkisini değerlendirmek için kullanılmaktadır. Normal ve derin sonlum esnasında, RRIV değişkenliğinin ölçümü, otonom fonksiyon bozukluğunun tanısında kullanılan güvenilir ve invaziv olmayan testlerden biri olarak kabul edilir ve kalbin parasempatik kontrolüne ilişkin önemli bilgiler sağlamaktadır. İnspiryum sırasında kalpteki parasempatik merkezler inhibe olduğu için kalp hızı artarken, ekspiryum sırasında azalır. Respiratuar sinüs aritmisinde olduğu gibi solunumla ilgili olarak RR aralığı değişmesi bu duruma örnek olarak gösterilebilir (95, 97, 98, 99).

Vagus nükleusundan kaynaklanan parasempatik kardiyo inhibitör uyarım ince miyelinli vagus lifleri ile kalbe ulaşır ve bu nükleus baroreseptörler ve diğer periferik reseptörlerden uyarım alan NTS'un kontrolü altındadır. Kalbin, otonomik innervasyonundaki disregülasyonun çeşitli EKG değişikliklerine sebep olduğu bilinmektedir. Sempatik tonusun artışı, sinüs taşikardisine neden olur iken parasempatik tonus artışı sinüs bradikardisi, atriyoventriküler blok, ST segmenti ve T dalgası anormalliklerine sebep olmaktadır. Bu güne kadar yapılan çalışmalar solvent maruziyetinin kalp üzerinde özellikle parasempatik sistemi etkilediği yönündedir (100).

Bu çalışmada işçilerde, %R, %D, %D-%R, %D/%R ve valsalva oranı değerleri kontrol grubuna göre düşük bulundu. Bu bulgular daha önce yapılmış çalışmalarla uyumlu olarak solvante maruz kalan grupta parasempatik sistemi değerlendiren testlerdeki fonksiyon kaybı olarak yorumlandı.

Solventlerin OSS fonksiyonlarına etkisinin araştırıldığı bir çalışmada, organik solvante maruz kalan 34 (25 erkek, 9 kadın) işçinin elektrokardiyografik RRIV değişkenliği, valsalva oranı, respiratuar sinüs aritmisi gibi kardiyo vasküler fonksiyon test sonuçları 52 sağlıklı bireyle karşılaştırıldığında bütün kardiyo vasküler parametreler kontrol

gurubuna göre maruziyet gurubunda daha düşük bulunmuş. Sonuçlar hafif periferel nöropati ile beraber parasempatik sinirlerinde hasar gördüğünü ve solvent maruziyetinin işçilerde periferel nöropatiye neden olduğu kadar OSS işlev bozukluğuna neden olduğu yönünde yorumlanmıştır. Diabetes mellitus, enfeksiyöz PNP, alkolik nöropati, üremi gibi birçok hastalıkta periferel nöropatiyle ilişkili olarak OSS tutulumu olduğu bilinmektedir (7). Bu çalışmada farklı olarak işçilerde polinöropati saptanmamasına rağmen RRIV değişkenliği ve valsalva oranında azalma görüldü.

Solventlerin neden olduğu OSS ve PSS disfonksiyonunu değerlendirmek için yapılan bir başka çalışmada, 11 solvente maruz kalan işçi ile 11 kişilik kontrol gurubunun elektrokardiyografik RRIV değişkenliğine bakıldığında işçilerin RRIV değişkenliğinin belirgin olarak azaldığı bulunmuş. Solvente maruz kalan işçilerde doz-etki ve RRIV değerleri arasında anlamlı bir ilişki kurulmamış olmasına rağmen diğer çalışmaların akisine maruziyet süresi ile RRIV değerlerindeki azalma arasında anlamlı bir ilişki bulunmuş (8). Bu çalışmada maruziyet süresi ile otonom fonksiyon testleri arasında anlamlı ilişki saptanmaması yönü ile bu konuda yapılmış diğer çalışmalarla örtüşmektedir.

Organik solvente maruz kalan 30 ayakkabı ve deri işçisi ile 25 sağlıklı bireyin katıldığı bir çalışmada; solvente maruz kalan grupta elektrokardiyografik RRIV ve RRIV refleks sempatik aktivitenin anlamlı olarak azaldığı görülmüştür. Aynı çalışmada duysal median sinir iletim hızıda anlamlı olarak azalması kardiyovasküler parametrelerdeki azalma ile korelasyon göstermiştir. Solvent maruziyeti ve ölçülen solvent düzeyi arasında doz-etki açısından anlamlı ilişki kurulamamıştır (9).

Yapılmış diğer çalışmalarda, özellikle miks organik solvent veya stiren maruziyetine bağlı olarak, işçilerde RRIV değişkenliğinde anlamlı azalma olduğu görülmüştür (7, 8, 9). Solvent maruziyeti ile ilgili matabaa işçilerinde yapılmış bir çalışmada ise solventin RRIV üzerine anlamlı bir etkisi olmamıştır (100).

Kardiyak otonomik disfonksiyon, başlıca kalp hızı değişkenliğinde azalma olarak tanımlanmış ve çevresel toksik maddelerle ilişkili olduğu daha önce bildirilmiştir.

Solventlere mesleki olarak maruz kalmanın genel nüfusa oranla iskemik kalp hastalığı ve kardiyovasküler mortalite oranını yükselttiği gösterilmiştir. Altta yatan mekanizmanın belirsiz olmasına rağmen solventlerin direk kardiyovasküler sistem üzerine nörokardiyak toksik etkileri, kan ve akciğer reseptörleri ile oksidatif stres yolunun etkisi sonucu olabileceği düşünülmüş. Bugüne kadar yapılmış çalışmaların birçoğunda kalp hızı değişkenliğinin azalması ile maruziyet süresi arasında bir ilişki saptanmamıştır (101, 102).

Biz bu çalışmamızda uzun süreli solvent maruziyetinin belirgin otonomik belirtilere neden olmadan ve periferik sinir sistemin hasarı oluşturmadanda OSS ni etkilediğini nörofizyolojik testlerle gösterdik. Bulgular OSS nin santral merkezlerinin erken dönemde etkilenmesinin bu duruma neden olabileceğini düşündürmektedir.

Solventin kötüye kullanımı ya da mesleki olarak maruz kalmanın sonucunda oluşan uzun dönem solvent maruziyetinin sinir sisteminde yaptığı hasarı klinik pratikte tanımlamak zordur. Organik solventlerin asıl etkileri MSS depresyonuna neden olmasıdır. Maruziyet düzeyine bağlı olarak uyusukluk ve baş dönmesinden ölüme kadar değişen ağırlıkta semptomlara yol açmakla birlikte uzun dönem maruziyetin en kötü sonuçlarından biriside kronik solvent ensefalopatisidir (103).

Uzun dönem solven maruziyetine bağlı mental durumda yaygın bozulmanın olduğu bu tablo “kronik toksik ensefalopati (CTE), solventin indüklediği ensefalopati” gibi değişik isimlerle anılmıştır. Bu klinik durum psikoorganik sendrom veya yüksek kortikal fonksiyonların erken yaşlanması ile oluşan ılımlı bir demans olarak da tanımlanabilir. CTE nin tanımlayıcı özellikleri kognitif fonksiyonlarda özellikle hafıza ve konsantrasyonda bozulma, kişilik değişiklikleri, motivasyon, uyanıklık ve enerji azalmasıdır (103). CTE’de; kognitif bozukluk dışında serebellar semptomlar, ataksi, dizartri, nistagmus, tremor, anormal göz hareketleri, myoklonus, kore, refleks artışı, parkinsonizm, psikiyatrik hastalıklar ve yaygın nöroastenik bulgular rapor edilmiştir (104). Solvent maruziyeti nedeni ile oluşan belirti ve bulgular başlangıçta geri dönüşümlü iken daha sonra geri dönüşümsüz olur ve solventlere maruz kalındığı ölçüde artar hatta ensefalopati tablosu maruziyet kesilse bile devam edebilir (105).

CTE tanısı genellikle hastaların subjektif şikâyetleri, nöropiskolojik testlerin sonuçları ve işyerinde solvante maruz kalma öyküsünün birlikte olması ile konulur. Radyolojik olarak BBT’de atrofi, ventriküler genişleme, MR’da, serebral kortikal ve serebellar atrofi, korpus kallosumda incelme, talamus ve bazal gangliyonlarda hipointensite, gri-beyaz madde patolojileri görülebilir. Nörofizyolojik olarak, sinir iletim hızında etkilenme, uyarılmış potansiyellerden VEP, SEP ve BAEP’de anormal fonksiyon ve EEG de yavaş dalga aktivitesi gösterilmiştir. Ayrıca solvante maruz kalmış işçilerde, subkutan yolla organik solvent verilmiş ratlarda ve kronik toluen kötüye kullanan kişilerde, akustik sinir ile beyin sapı arasında ve grasil/kuneat nukleusları ile primer somatosensoryal korteks arasında sinir iletimlerinde önemli ölçüde gecikme gözlenmiştir. Kronik olarak organik solventlere maruz kalan kişilerin nöropatolojik incelemesinde granüler inklüzyon içeren beyaz cevher makrofajları ile yamalı miyelin kaybı, hafif akson kaybı, oligodentrogliya sayısında azalma ve gliozisi içeren demyelinizan süreç ile uyumlu değişiklikler dışında, subklinik olarak solvante maruz kalmış ratlarda spinal kord, medulla oblongata ve serebellumun belirli alanlarında lif dejenerasyonu ve dev aksonal şişme gibi patofizyolojik değişiklikler olduğu bildirilmiştir (9, 103, 106).

Spesifik solventlerin kendileri veya metabolitleri kan, idrar, saç, nefes ve yağ dokusunda ölçülebilir. Bireysel olarak maruz kalınan dozun ölçülmesi en doğru yaklaşım gibi görülsede, örnekleme ve ölçümlerin çok masraflı olması, ölçümlerin güvenilirliğinin şüpheli olması nedeni ile kullanımı sınırlıdır. İşçiler çok sayıda ve çeşitli solventlere maruz kaldığı için total maruziyet dozunu göstermek zorlaşır. Organik solvent maruziyeti genellikle idrar metabolitlerinin izlenmesi ile değerlendirilir. 2,5 hexanodione, trans, transmuconic asit ve hippurik asit sırasıyla n-heksan, benzen ve toluenin biyolojik markırlarıdır. Metabolitlerin atılımı aynı zamanda yaş, alkol tüketimi ve sigara alışkanlıkları, özellikle benzoikasit içeren bazı yiyecek ve içeceklerle, çevresel faktörler ve ilaçlarla (parasetamol ve asetilsalisilik asit gibi) etkilenebilmektedir. Bu yüzden markırların düzeyleri kişisel özelliklere bağlı oldukça değişkenlik gösterir. Düşük konsantrasyonlardaki maruziyetlerde solvent maruziyetinin düzeyi ile maruziyet arasında zayıf bir ilişki olduğu gösterilmiştir.

Ayakkabı işçileri, isteyerek toluene maruz kalanlar ve kontrol grubu olarak işçilerin 3 guruba ayrıldığı bir çalışmada; gurubların hepsinin idrar örneklerinde hippürik asit ve o-cresol düzeyleri ölçülmüş, yapıştırıcı maddeyi isteyerek kullananlarda, kontrol ve ayakkabı işçilerine göre bu düzey daha yüksek bulunmuş. Ayakkabı işçilerinde kontrol gurubuna göre anlamlı fark oluşmamıştır (107). Solvent kötüye kullanıcılarının kan toluen seviyesi ile semptom ve bulgular korelasyon göstermezken, ölüm ve koma gibi yüksek dozda solvente maruz kaldığı durumlarda toluen seviyesi ile ilişkili bulunmuştur. Bu konu ile ilgili yapılmış bir çok çalışmada solvent dozu ile eletrofizyolojik ölçümler ve maruziyet arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır (1, 7, 9, 10, 107, 108, 109). Çalışmamızda, bu nedenlerden dolayı solvent düzeyi bakmadık.

Solventler inhalasyon sonrası kolayca kan-beyin bariyerini geçerek alkol ve benzodiazepin gibi sedatif-hipnotiklere benzer etkilere neden olur. Organik çözücüler esas olarak karaciğerde bulunan P450 gibi enzimler tarafından metabolize edilerek aktif veya inaktif olabilirler. Bu enzimler aynı zamanda daha az bir oranda beyin dahil olmak üzere diğer dokulardada bulunur (110).

Nörotransmitterler nöronal iletim ve beyin fonksiyonlarının birçoğunun devamında çok önemli rol oynadıkları için, normal fizyolojik düzeylerinde olan sapmalar beyin fonksiyonlarında patolojik durumlara yol açabilir. Solventler ile GABA glutamaterjik, dopaminerjik, serotonerjik ve kolinerjik gibi çeşitli nöronal sistemler arasında geniş spektrumlu bir etkileşimin varlığı rapor edilmiştir. Bu konuda yapılmış bir çalışmada; farelere toluen uygulanmasından (150 mg / kg ya da 300 mg / kg) 30dakika sonra nörotransmitter düzeyleri ölçüldüğünde hipokampusda, ekstraselüler glutamat ve taurinin seviyelerinin doza bağımlı olarak arttığı gösterilmekle beraber GABA ve glisin de böyle bir etki gözlenmemiştir (111). Başka bir çalışmada intraperitoneal solvent enjeksiyonu (200-2000mg/kg); striatum ve hipokampüsde Ach'nin hücre dışı konsantrasyonunu azaltmıştır (112). Ratlar üzerinde yapılmış bir çalışmada ise solvent inhalasyonu sonrası prefrontal kortekste hücre dışı dopamin konsantrasyonun arttığı gözlenmiştir (113).

Sonuç olarak organik solventlere maruz kalan ratlarda hipotalamusda ve OSS'nin diğer merkezlerinde katekolamin seviyelerinde anlamlı değişiklikler gözlenmiştir. Toluenin nörotoksisite mekanizmasını araştıran çalışmalarda toluenin dopamini ve kolinerjik aktiviteyi artırarak, GABA reseptörlerine bağlanarak ve N-metil-D-aspartat (NMDA) reseptörlerine karşı nonkompetitif antagonist bir etki gösterdiği saptanmıştır. Ratlarda yapılan çalışmalarda ise solventlerin reaktif oksijen ürünlerini artırarak nöronal hasar yapıp, gliozise neden olduğu belirtilmiştir. Gliozisin santral sinir sisteminde özellikle hipokampus, korteks ve serebellum bölgelerinde olduğu belirtilmiştir (112).

Solventlerin farmakolojik olarak sadece nörotransmitterler üzerine değil aynı zamanda reseptörleri üzerinede çok çeşitli etkileri vardır. Solventlerin NMDA, nikotinik asetilkolin reseptörü, GABA ve glisin reseptörleri gibi uyarıcı reseptör işlevlerini inhibe ettiği rapor edilmiştir. Uzun dönem solvante maruz kalan ratlarda hipokampüsde bulunan reseptörlerin etkilendiği yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (114). Organik solventler kan beyin bariyerini serebral kapiller yolu ile aşarak MSS'ne ulaşabildikleri gibi olfaktor sinir yoluyla da serebelluma ulaşım birikebilirler.

Solventlere maruz kalan farelerde nöromusküler bozukluklar, otonomik disfonksiyon ve duysal motor uyarılara karşı gecikmiş yanıt alınması gibi akut nörotoksisite ile ilişkili durumlar açık olarak gösterilmiştir (115). Beynin limbik sisteminin bir parçası olan hipokampus yakın hafıza fonksiyonları ve öğrenme ile ilişkilidir. Solventlerin düşük konsantrasyonlarda solunmasının insan ve hayvanlarda öğrenme ve hafıza ile ilişkili kalıcı defisitlere yol açtığı birçok defa gösterilmiştir.

Hipotalamo-pituitar-adrenal (HPA) aksın kimyasal maddelere maruz kalma gibi çevresel faktörlerden etkilendiği bilinmektedir. Uzun vadeli düşük seviyeli solvent maruziyetinin HPA aksı üzerinde etkisinin araştırıldığı bir çalışmada solventin HPA aksı üzerinden adrenokortikal hipertrofiye neden olabileceği düşünülmüştür (116). Başka bir çalışmada ise içme suyu ile 28 gün boyunca solvent alan farelerde,

hipotalamik norepinefrin ve metaboliti vanilmandelik asit ve plazma kortikosteron düzeylerinin arttığı görülmüştür (117).

Organik solvent maruziyetinden sonra inflamatuvar yanıtta önemli rol oynayan tümör nekroz faktörü-alfa (TNF- α) gibi sitokinlerin miktarında artış olduğu gözlenmiştir. Solventlerin antioksidan enzim aktiviteleri azaltırken oksidatif stresi arttırdığı bildirilmiştir (118).

Intraperitoneal solvent enjeksiyonu beyinde ROS'de anlamlı bir yükselmeye neden olurken redükte glutatyonun seviyesini alalttığı görülmüştür. ROS sırasıyla lipid, protein ve nukleik asitlerde hasara neden olarak nörodejeneratif değişikliklere yol açar. Solventler lipid peroksidasyonunu artırırken antioksidan enzim aktivitelerini azaltması sonucunda oluşan serbest oksijen radikalleri aracılığıyla ultrastrüktürel değişikliklere neden olabilir. Solventler nöronların varlığında önemli rol oynayan astrositlerin aktivasyonunu artırır. Astrositlere bağlı oluşan reaktif gliosis nöronal hasarla sonuçlanır (119).

Beyinsapı disfonksiyonu olan komalı çocuklarda yapılan bir klinik çalışmada kalp hızı değişkenliğinin önemli ölçüde azaldığı gösterilmiştir. Bu azalmaya beyin sapında yer alan OSS fonksiyonu ile ilgili nukleuslarda oluşan santral hasarın yol açabileceği düşünülmüştür (87, 89). Tüm bu bulgular organik solventlerin, OSS ile ilişkili beyin sapı fonksiyonlarını etkileyebileceğini göstermiştir.

Elde edilen bu sonuçlar; solventlerin parasempatik disfonksiyona yol açtığını göstermiştir. Aynı zamanda SDY'nında kontrol gurubuna göre farklı bulunması OSS'nin sempatik bileşeninde etkilenmiş olabileceğini göstermektedir. Bizim çalışmamız uzun süreli solvent maruziyetine bağlı OSS'nin sempatik ve parasempatik bileşenlerinin her ikisinde, OSS den sorumlu santral merkezlerin hasarına bağlı subklinik olarak etkilenmiş olabileceğini düşündürmektedir.

Organik solvante bağlı toksisiteyi değerlendirebilmek için maruziyetin tipi, maruziyetin süresi ve meslek öyküsü yanında kullanılan solventin kimyasal etkisi, güvenliği tanımlanmalı, işyerinin hava kalitesi, endustriyel sağlık bilgisi değerlendirmeleri ve biyolojik izlemi yapılabilirdir. Solvent toksisitesinin değerlendirmesinde kullanılabilecek en uygun yöntemler anket ve biyolojik izlemdir.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Maruziyet ile kontrol grubu arasındaki ortalama SDY latansları ve amplitüdüleri karşılaştırıldığında; elde edilen cevaplardan latans değerlerinin kontrol grubuna göre daha uzun ve amplitüd değerlerinin daha küçük olduğu görülmüştür ($p<0.05$).

İşçiler ile kontrol grubu arasında RRIV değişkenliği ile ilgili %R, %D, valsalva oranı, %D-%R, %D/%R değerleri işçilerde anlamlı olarak düşük bulundu ($p<0.05$).

Kontrol ve maruziyet gruplarında yaş ile SDY ve RRIV değişkenliği arasında anlamlı bir ilişki bulunmadı. Sadece yaş arttıkça SDY el amplitüd değerinde düşme görüldü. Maruziyet süresi ile otonomik fonksiyon testleri arasında anlamlı bir fark saptanmadı. Maruziyet süresi arttıkça SDY el amplitüd değerinde düşme olduğu görüldü. Her iki durumda SDY el amplitüd değerinin düşük bulunması birbirinin kovaryantı olarak değerlendirildi.

Kontrol ve maruziyet gruplarının tamamı erkekti, dağılım, yaş ve sigara içme oranları açısından iki grup arasında anlamlı fark bulunmadı.

Solvente maruz kalan grupta OSS işlev bozukluğu semptomlarından en sık dizines semptomunun eşlik ettiği saptanmıştır.

Maruziyet gurubunun yapılan ENG değerleri normal sınırlarda bulundu çalışmaya kabul edilen hiçbir işçide polinöropati saptanmadı.

OSS disfonksiyon belirtilerinin eşlik ettiği ve eşlik etmediği işçiler arasında otonomik fonksiyon testleri açısından anlamlı bir farklılık gözlenmedi.

Kontrol gurubunda SDY ortalama latans ve amplitüdüleri ile RRIV değişkenliği ile ilgili parametreler, sigara içen ve sigara iemeyen olguların oluşturduğu alt gurublar arasında karşılaştırıldığında %R, %D, valsalva oranında anlamlı fark oluşturmadı.

Kontrol gurubunda sigara kullanma alışkanlığı olanların %D-%R, %D/%R değerleri olmayanlara göre anlamlı olarak yüksek bulundu.

Maruziyet gurubunda, sigara kullanan ve kullanmayan işçilerin, SDY ortalama latans ve amplitüdüleri ile RRIV değişkenliği ile ilgili parametrelerin karşılaştırılmasında anlamlı fark bulunmamıştır.

Solvent maruziyeti sonucu oluşan nörotoksik etkileri önlemenin temel yolu solvent maruziyetinden korunmaktır. Korunmanın başarılı olması için önerilen standart tavsiyelere bağlı kalınmalı ve bu konuda işveren ve işçiler eğitilmelidir. Solvent maruziyeti sonucu oluşan nörolojik bozuklukların tedavileri sınırlıdır. İlk basamakta maruziyet sonlandırılmaldır. Gerekirse solvent içermeyen yeni bir iş bulunmalıdır. Solvente bağlı erken semptomların fark edilmesi morbiditeyi azaltacağı için belli aralıklarla solvante maruz kalan işçilere, herhangi bir semptomu olmasa bile genel sağlık kontrolü yaptırılmaldır. Solvante maruz kalan işçilerde sinir sistemi etkileniminin erken teşhisi ve hastalığın takibinde otonomik fonksiyon testleri kullanılabilir. Organik solvent maruziyetine bağlı OSS disfonksiyonun patogenezi açıklayacak çalışmalara ihtiyaç vardır.

7. ÖZET

Uzun süreli düşük doz organik solvent maruziyetinin sinir sistemi üzerinde toksik etkileri iyi biliniyor olmasına rağmen OSS üzerindeki etkileri ile ilgili sınırlı sayıda yayın vardır. Solventlerin OSS disfonksiyonuna hangi patofizyolojik mekanizmalarla yol açtığı net değildir. Bu çalışmada amacımız solvente maruz kalmış işçilerde OSS fonksiyonlarının etkilenip etkilenmediğini, elektromyografik olarak SDY ve RRIV testlerine bir arada bakarak OSS'nin hem sempatik hemde parasempatik bileşenlerini değerlendirmektir.

Bu çalışma Aralık 2011- Şubat 2012 tarihleri arasında İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Kliniği Nörofizyoloji laboratuvarında yapıldı. Çalışmaya Malatya'da 5 yıldan daha uzun süredir ayakkabı imalat işçisi olarak çalışan 33 erkek işçi ve benzer yaş gurubunda sağlıklı 33 erkek alındı. Maruziyet gurubuna otonomik fonksiyon bozuklukları ile ilgili semptomları içeren standart sorgulama formu uygulandı, kan sayımı, karaciğer, böbrek fonksiyon testleri ve kan elektrolit düzeylerini içeren kan biyokimyası bakıldı ve ENG testi yapıldı. Her iki grubada EMG laboratuvarında otonom tutulum açısından SDY ve RRIV değişkenliği çalışıldı.

Solvente maruz kalan gurubta kontrol gurubuna göre SDY latans değerleri uzun ve amplitüd değerleri küçük bulundu. Maruziyet gurubunda RRIV değişkenliği ile ilgili parametreler kontrol gurubuna göre düşük saptandı. Maruziyet gurubunda ENG değerleri normal bulundu işçilerin hiçbirinde PNP saptanmadı. Otonomik semptomların varlığı ile SDY ve RRIV değerleri arasında ilişki kurulamadı. Sigara kullanan ve kullanmayan işçilerin, SDY ve RRIV değişkenliği ile ilgili parametreleri karşılaştırıldığında anlamlı fark bulunmazken kontrol gurubunda sigara kullanan kişilerde %D-%R ve %D/%R değerleri yüksek bulundu.

Bu çalışma; solvente uzun dönem maruz kalmış ve elektrofizyolojik olarak polinöropati saptanmayan işçilerde, otonomik semptomların varlığından bağımsız olarak OSS'nin hem sempatik hemde parasempatik bileşenlerinde fonksiyon bozukluğu olabileceğini gösterdi. Bu çalışma solventlerin OSS den sorumlu santral merkezleri subklinik olarak etkilemiş olabileceğini düşündürmektedir.

8. SUMMARY

Although toxic effects of long term exposure to low dosage organic solvent on the nerve system has been identified, there are limited number of publications regarding its effects on OSS. It is not clearly known what kind of pathophysiological mechanisms result in OSS dysfunction. Our goal in this study is to study whether OSS functions of workers exposed to solvent are affected or not and to evaluate sympathetic and parasympathetic components of OSS while considering SDY and RRIV tests using electromyography at the same time.

This study was conducted in Neurophysiology laboratory of Neurology Clinic in Faculty of Medicine in İnönü University between December 2011 and February 2012. 33 male workers, who have been working in shoe manufacturing in Malya for a period longer than 5 years, and 33 healthy males participated in the study. Standard questionnaire including symptoms corresponding to autonomic function disorder was presented to the exposed group, their blood biochemistry tests including blood count, liver and kidney function tests and blood electrolyte levels were controlled and ENG was completed. SDY and RRIV variability from stand point of autonomic involvement were tested in EMG laboratory for both groups.

SDY latency values were long and amplitude values were small in the exposed group compared to the control group. Parameters corresponding to RRIV variability were identified to be low in the exposed group compared to the control group. ENG values were normal in the exposed group and no PNP was identified in any of the workers. It was not possible to identify a relationship between autonomic symptoms and SDY and RRIV values. Although no significant difference between parameters corresponding to SDY and RRIV variability was identified when parameters related to smoker and non smoker workers were compared, it was observed that %D-%R and %D/%R values were high among smokers in the control group.

This study showed that function disorders in sympathetic and parasympathetic components of OSS may be present in those workers, who have been exposed to solvent for

a long time and who do not display any polyneuropathy electrophysiologically, independent of existence of autonomic symptoms. This study made us believe that solvents may be affecting central centers as subclinics in charge of OSS.

9. KAYNAKLAR

1. White RF, Proctor SP, Solvents and neurotoxicity, *Lancet* 1997; 349: 1239–43
2. Xiao JQ, Levin SM. The diagnosis and management of solvent-related disorders. *Am J Ind Med.* 2000; 37: 44-61
3. US Congress, Office of Technology Assessment. Neurotoxicity-identifying and controlling poisons of the nervous system, OTA-BA-436. Washington, DC: US Government Printing Office, 1990.
4. NIOSH/USDHHS. Organic solvent neurotoxicity. *Curr Intelligence Bulletin* 1987: 48.
5. Grasso P, Sharratt M, Davies DM, Irvine D. Neuropsychological and psychological disorders and occupational exposures to organic solvents. *Food Chem Toxic* 1984; 22: 819–52.
6. Flanagan RJ, Ives RJ. Volatile substance abuse. *Bull Narc.* 1994;46(2):49-78
7. Matikainen E, Juntunen J, Autonomic nervous system dysfunction in workers exposed to organic solvent, *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry* 1985;48:1021-1024
8. Murata K, Autonomic and peripheral nervous system dysfunction in workers exposed to mixed organic solvents, *Int Arch Occup Environ Health* 1991; 63:335-340
9. Murata K ve ark., Changes in Autonomic Function as Determined by ECG R-R Interval Variability in Sandal, Shoe and Leather Workers Exposed to n-Hexane, Xylene and Toluene, *NeuroToxicology* 1994; 15(4): 867-876
10. HT Shih, CL Yu, MT Wu ve ark. Subclinical abnormalities in workers with continuous low-level toluene exposure, *Toxicology and Industrial Health* 2011; DOI: 10.1177/0748233710395348
11. Nordling Nilson L ve ark., Self-reported symptoms and their effects on cognitive functioning in workers with past exposure to solvent-based glues: an 18-year follow-up. *Int Arch Occup Environ Health* 2007; 81: 69–79.
12. TH Lowry and KS Richardson In: *Mechanism and Theory in Organic Chemistry*, 3rd ed. New York, 1987
13. Orsi L ve ark. Occupational exposure to organic solvents and lymphoid neoplasms in men: results of a French case-control study. *Occup Environ Med.* Oct 2010;67(10):664-72.
14. Manahan, S.E. *Environmental Science and Technology*. CRC Press, Florida, 1997

15. RJ Fesseden ve ark, Organik Kimya. T. UYAR, İkinci Baskı, Güneş Kitabevi, İstanbul. 1990.
16. Uzun ve ark., Kronik toluen ve n-keksan intoksikasyonunda periferik sinir sistemi hasarı: Elektrofizyolojik inceleme. Cerrahpaşa Tıp Dergisi, 2001. 32: 142-150.
17. Faust, R.A. Toxicity summary for toluene. Biomedical and Environmental Information Analysis, 1994.
18. Mikov ve ark., Effects of simultaneous toluene and ethanol on urinary phenol excretion in mice. J Occup Health, 2000. 42:258-259.
19. Xiao ve ark., Effect of benzene, toluene, xylene on the semen quality and the function of accessory gonad of exposed workers. Industrial Health, 2001. 39:206-210.
20. Linden, Volatile substances of abuse. Emergence medicine clinics of North America, 1990. 8:559-578.
21. Nijem K ve ark. Prevalence of neuropsychiatric and mucous membrane irritation complaints among Palestinian shoe factory workers exposed to organic solvents and plastic compounds. Am J Ind Med 2001;40:192-8.
22. Todd LA, Mottus K, Mihlan GJ. A survey of airborne and skin exposures to chemicals in footwear and equipment factories in Thailand. J Occup Environ Hyg 2008;5:169-81.
23. Perbellini L, Soave C, Cerpelloni M. [Solvent pollution in shoe factories]. Med Lav. 1992 Mar-Apr;83(2):115-9.
24. Encyclopaedia of Occupational Health and Safety, Fourth Edition, Ed.: J.M. Stellm, Geneva, 1998
25. Tsuga H. Ve ark., Effects of Toluene Exposure on Signal Transduction: Toluene Reduced the Signaling via Stimulation of Human Muscarinic Acetylcholine Receptor m2 Subtypes in CHO Cells The Japanese Journal of Pharmacology Vol. 89 (2002) , No. 3 pp.282-289
26. Haug, L.W., Teratogen update: Toluene. Teratology, 1997;55:145-151.
27. Sağlık Bakanlığı Sağlık Hizmetleri Okul Sağlık Kitabı, Yayın No: 719 ISBN 978-975 - 590-236-4 HB Yayın No: SB-HM-2007.
28. Hakan MIZRAK, “Kanser Riskleri ve Kanser Oluşumu” Alternatif Kanser Merkezi, İstanbul 2007
29. Witkowski KM, Johnson NE ORganic-Solvent Water Pollution and Low Birth Weight in Michigan. Soc Biol 1992; 39(1-2): 45-54

- 30.** W. Woiwode, K. Drysch, Experimental Exposure to Toluene: Further Consideration of Cresol Formation in Man. *Occupational and Environmental Medicine [BR. J. IND. MED.]*, 1981. 38 (2): p. 194-197.
- 31.** H. Ukai, T. Watanabe, H. Nakatsuka, Satoh, Dose dependent increase in subjective symptoms among toluene exposed workers. *Environ. Researc.*, 1993. 60: p. 274-289.
- 32.** Win-Shwe T, Fujimaki H, Neurotoxicity of toluene, *Toxicology Letters* 198 2010; 93-99
- 33.** Burmistrov SO, Arutyunyan AV, Stepanov MG, Oparina TI, Prokopenko VM Effect of chronic inhalation of toluene and dioxane on activity of free radical processes in rat ovaries and brain. *Bull Exp Biol Med* 2001; 3:832–836.
- 34.** W. Tassaneeyakul, D. J. Birkett, Human Cytochrome P450 isoform specificity in the regioselective metabolism of toluene and o-, m- and p-xylene. *J. Pharm. Exp. Therp.*, 1996. 276 (1): p. 101-108.
- 35.** S. Akgür, P. Öztürk, Y. Kurtulmuş, H. Karali, S. Ertürk, Medicolegal aspects of blood-urine toluene and urinary ortho-cresol concentrations in toluene exposure. *Turk J Med Sci*, 2001. 31: p. 415-419.
- 36.** P. Moszczynski, J. Lisiewicz, Hematological indices of peripheral blood in workers occupationally exposed to benzene, toluene and xylene. *Zbl.Bakt.Hyg., I.Abt.Orig.B*, 1983. 178: p. 329-339.
- 37.** Neil L. Rosenberga, M.C. Spitz, Christopher M. Filleya, Kathleen A. Davisb, Herbert H. Schaumburge, Central nervous system effects of chronic toluene abuse-Clinical, brainstem evoked response and magnetic resonance imaging studies. *Neurotoxicology and Teratology*, 1988. 10 (5): p. 489-495.
- 38.** C. M. Filley, W. Haliday, B. K. Kleinschmidt-Demasters, The Effects of Toluene on the Central Nervous System. *Journal of Neuropathology and Experimental Neurology*, 2004. 63 (1): p. 1-12.
- 39.** Sanagi S ve ark., Peripheral Nervous System Functions of Workers Exposed to n-Hexane at a Low Level, *Int Arch Occup Environ Health*(1980) 47, 69-79
- 40.** Yüksel G, Karlıkaya G, Tutkavul K, Clinical and Electrodiagnostic findings of n-Hexane Neuropathy, *Journal of Neurological Sciences [Turkish]* 2007; 12;219-225
- 41.** Hirata M. An experimental study on neurotoxicity of 2,5-hexanedione: visual and somatosensory cortical evoked potentials in rats. *JpnJ Ind Health* 1984; 26:283-288
- 42.** Lazar RB ve ark. Multifocal central nervous system damage caused by toluene abuse. *Neurology* 1983; 33: 1337-1340

- 43.** Akyüz G, Türkdogan D. Otonom sinir sistemi elektrofizyolojisi. Akyüz G. (Editör). Elektrodiagnoz. Ankara. Öncü Basımevi 2003: 437-463.
- 44.** Kayaalp SO. Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji. Otonom Sinir Sistemi ile ilişkili ilaçlar. Ankara: Feryal Matbaacılık San. Tic. Ltd. Sti. 2002; 1044-1069.
- 45.** Ertas M: Nöroloji. A.Emre ÖGE (editör). OSS ve Hastalıkları. İstanbul: Nobel kitabevi. 2004; 627-629.
- 46.** Ropper AH, Brown RH. Adams and Victor's Principles of Neurology. Emre M. (Çeviren). Otonom sinir hastalıkları, solunum ve yutma bozuklukları. s:452-480, Ankara, Günes Kitabevi, 2006.
- 47.** Wannamaker BB. Autonomic nervous system and epilepsy. Epilepsia 1985; 26(Supp. 11): 31-39.
- 48.** Oğul E. Temel Nöroloji. Birinci Baskı. Bursa: Nobel & Güneş, 2002: 70-2.
- 49.** Guyton AC, Hall JE. Otonom sinir sistemi: böbreküstü bezi medullası. Textbook of Medical Physiology. 9. baskı, İstanbul: Nobel Tıp Kitapevleri Ltd. Sti. 1996: 769-781.
- 50.** Benarroch Eduardo E.: The central autonomic network: Functional organization, dysfunction, and perspective., Mayo Clin Proc; 68: 988-1001, 1993.
- 51.** Loewy AD. Central Autonomic Pathways. Central regulation of autonomic functions. New york: Oxford University Press, 1990
- 52.** Terzioğlu M. Fizyoloji Ders Kitabı. 3.Baskı, İstanbul: Prof Dr. N.Terzioğlu Basım Atölyesi, 1989: 412-426.
- 53.** Waxman G. S. Korrelatif Nöroanatomi. Yıldırım M. (çeviri), Nobel Tıp Kitabevi, İstanbul. 2002; 248-263
- 54.** Haerer AF. Dejong's The Neurological Examination. 5th. ed. Jb Lippincot company. Philedelphia 1992: 489-545.
- 55.** Snell SR. Clinical Neuroanatomy Cev ed: Mehmet Yıldırım Lippincott-Williams 2000:342-380.
- 56.** Low P.A., Pfeifer M.A.,; Standardization of clinical test for practice and clinical trials. Low P.A. ed., Clinical autonomic disorders. vol. 1. Mayo Foundation, Minnesota, 287-296, 1993.
- 57.** Ertekin C. Santral ve periferik EMG. 1. Baskı, İzmir: Meta Basım Matbaacılık, 2006: 883-911.

- 58.** Baser SM., Meer J., Polinsky RJ., Hallet M.: Sudomotor function in autonomic failure. *Neurology*; 41: 56-46, 1991.
- 59.** Freeman R. Noninvasive evaluation of heart variability. In: Low PA (ed), *Clinical autonomic disorders* (2nd ed). Lipincott- Raven, Philadelphia, pp 297-307, 1997.
- 60.** Malik M., Heart rate variability., *Curr Opinion Cardiology*; 13: 36-44, 1998.
- 61.** Baron R., Ewing D.J.; Heart rate variability. In: Deuschl G, Eisen A (eds), *Recommendations for the practice of clinical neurophysiology: Guidelines of the international federation of clinical neurophysiology* (2nd ed). Amsterdam, Elsevier, 283-86, 1999.
- 62.** Mc Leon L.G., Tuck R.R.: Disorders of autonomic nervous system(part): Investigation and treatment. *Annals of neurology*, 1987;21: 519–529
- 63.** Altenkirch H, Mager J, Stoltenburg G, Helmbrecht J (1977) Toxic polyneuropathies after sniffing a glue thinner *J Neurol* 214:137-152
- 64.** Baker EL, Letz RE, Eisen EA, Pothier LJ, Plantamura DL, Larson M, Wolford R (1988) Neurobehavioral effects of solvents in construction painters *J Occup Med* 30:116-123
- 65.** Fidler AT, Baker EL, Letz RE (1987) Neurobehavioural effects of occupational exposure to organic solvents among construction painters *Br J Ind Med* 44:292-308
- 66.** Juntunen J, Hupli V, Hernberg S, Luisto M (1980) Neurological picture of organic solvent poisoning in industry: a retrospective clinical study of 37 patients *Int Arch Occup Environ Health* 46:219-231
- 67.** NIOSH (1987) Organic solvent neurotoxicity US Department of Health and Human Services, Cincinnati (DHHS publication no 87-104)
- 68.** Low PA. Appendix: autonomic symptoms in evaluation of autonomic functions. In Low PA(ed). *Clinical Autonomic Disorders*. Boston: 1993
- 69.** Vetrugno R, Liguori R, Cortelli P et al. Sympathetic skin response Basic mechanisms and clinical applications. *Clin Auton Res* (2003) 13:256-270.
- 70.** Stalberg E, Nogue MA: Automatic analysis of heart rate variation: I. Method and reference values in healthy controls. *Muscle Nerve* 12:993-1000, 1989.
- 71.** Baker EL. A review of recent research on health effects of human occupational exposure to organic solvents. *J Occup Med* 1994; 36: 1079–92.

- 72.** White RF, Feldman RG, Proctor SP. Neurobehavioral effects of toxic exposures. In: White RF, ed. *Clinical syndromes in adult neuropsychology: the practitioner's handbook*. Amsterdam: Elsevier Science Publishers, 1992: 1–51.
- 73.** Moen BE, Hollund BE (2000) Exposure to organic solvents among car painters in Bergen, Norway. *Ann Occu Hyg* 44, 185–9.
- 74.** Baelum J, Andersen I, Millhave L (1982) Acute and subacute symptoms among workers in the printing industry. *Br J Ind Med* 39, 70–5.
- 75.** Wang JD, Chen JD (1993) Acute and chronic neurological symptoms among paint workers exposed to mixtures of organic solvents. *Environ Res* 61, 107–16
- 76.** Linz DH, de Garmo PL, Morton WE, Wiens AN, Coull BM, Maricle RA (1986) Organic solvent-induced encephalopathy in industrial painters. *J of Occup Med* 28, 119–25.
- 77.** Cranmer JM, Goldenberg M (1986) Proceedings of the workshop on neurobehavioral effects of solvents. *Neurotoxicology* 7 (Session 3), 45–54.
- 78.** Arlien-Soborg P, Bruhn P, Gyldsted C, Melgaard B (1979) Chronic painters' syndrome. Chronic toxic encephalopathy in house painters. *Acta Neurol Scand* 60, 149–56.
- 79.** Sharma KR, Romano JG, Ram Ayyar D, Rotta FT, Facca A, Sanchez-Ramos J (1999) Sympathetic skin response and heart rate variability in patients with Huntington disease. *Arch Neurol* 56:1248–1252
- 80.** Yokota T, Matsunaga T, Okiyama R, Hirose K, Tanabe H, Furukawa T, Tsukagoshi H (1991) Sympathetic skin response in patients with multiple sclerosis compared with patients with spinal cord transection and normal controls. *Brain* 114:1381–1394
- 81.** Drory VE, Nisipeanu PF, Korczyn AD (1995) Tests of autonomic dysfunction in patients with multiple sclerosis. *Acta Neurol Scand* 92:356–360
- 82.** Wang SJ, Fuh JL, Shan DE, Liao KK, Lin KP, Tsai CP, Wu ZA (1993) Sympathetic skin response and R-R interval variation in Parkinson's disease. *Mov Disord* 8:151–157
- 83.** Takebayashi K, Aso Y, Sugita R, Takemura Y, Inukai T. Relationship between sympathetic skin response and power spectral analysis of heart rate variation in patients with type 2 diabetes. *J Diabetes Complications* 2004; 18: 224-228.
- 84.** Nair KP, Taly AB, Veerak., Afferent pathways of sympathetic skin response in spinal cord. *J Neurol Sci* 2001 Jun 15; 187:77-80
- 85.** Kiylioglu N, Akyol A, Guney E, Bicerol B, Ozkul A, and Erturk A (2005) Sympathetic skin response in idiopathic and diabetic carpal tunnel syndrome. *Clinical Neurology and Neurosurgery* 108: 1-7.

- 86.** Sharma KR, Romano JG, Ayyar DR, Rotta FT, Facca A, and Sanchez-Ramos J (1999) Sympathetic skin response and heart rate variability in patients with Huntington Disease. *Archives of Neurology* 56: 1248-1252.
- 87.** Berenguer P, Soulage C, Perrin D, Pequignot JM, and Abraini JH (2003b) Behavioral and neurochemical effects induced by subchronic exposure to 40 ppm toluene in rats. *Pharmacology, Biochemistry, and Behavior* 74: 997-1003.
- 88.** Nazliel B, Arikan Z, Irkec C, and Karakilic H (2007) SSR abnormalities in chronic alcoholics. *Addictive Behaviors* 32(6): 1290-1294.
- 89.** Soulage C, Perrin D, Berenguer P, and Pequignot JM (2004) Sub-chronic exposure to toluene at 40 ppm alters the monoamine biosynthesis rate in discrete brain areas. *Neurotoxicology* 196: 21-30.
- 90.** Drory ve Korezyn AD.) Sympathetic skin response: age effect. *Neurology* 1993; 43; 1818-1820
- 91.** Baba M, Watahiki Y, Matsunaga M ve ark.,) Sympathetic skin response in healthy man. *Electromyogr clin Neurophysiol* 1998; 28; 277-283.
- 92.** Cryer PE, Haymond MW, Santiago JV, Shah SD. Norepinephrine and epinephrine release and adrenergic mediation of smoking-associated hemodynamic and metabolic events. *N Engl J Med.* 1976;295:573-577.
- 93.** Cinciripini PM, Benedict CE, Van Vunakis H, Mace R, Lapitsky L, Kitchens K, Nezami E, Gjika HB. The effects of smoking on the mood, cardiovascular and adrenergic reactivity of heavy and light smokers in a non-stressful environment. *Biol Psychol.* 1989; 29:273-289.
- 94.** Trap-Jensen J, Carlsen JE, Svendsen TL, Christensen NJ. Cardiovascular and adrenergic effects of cigarette smoking during immediate non-selective and selective beta adrenoceptor blockade in humans. *Eur J Clin Invest.* 1979;9:181-183.
- 95.** Akselrod S, Gordon D, Ubel FA, Shannon DC, Barger AC, Cohen RJ. Power spectrum analysis of heart rate fluctuation: a quantitative probe of beat-to-beat cardiovascular control. *Science.* 1981; 213:220-222.
- 96.** Kitney RI. Beat-by-beat interrelationships between heart rate, blood pressure, and respiration. In: Kitney RI, Rompelman O, eds. *The Beat-by-Beat Investigation of Cardiovascular Function.* Oxford: Clarendon Press; 1987:146-178.
- 97.** Eckberg DL (1983) Human sinus arrhythmia as an index of vagal cardiac outflow *J Appl Physiol* 54:961-966

- 98.** Murata K, Araki S, Maeda K (1991) Autonomic and peripheral nervous system dysfunction in workers exposed to hand-arm vibration: a study of R-R interval variability and distribution of nerve conduction velocities *Int Arch Occup Environ Health* 63:205-211
- 99.** Pagani M, Lombardi F, Guzzetti S, Rimoldi O, Furlan R, Pizzinelli P, Sandrone G, Malfatto G, Dell'Orto S, Piccaluga E, Turiel M, Baselli G, Cerutti S, Malliani A (1990) Power spectral analysis of heart rate and arterial pressure variabilities as a marker of sympatho-vagal interaction in man and conscious dog *Circ Res* 59:178-193
- 100.** Agency for Toxic Substances and Disease registry. Toxicological Profile for toluen. Atlanta, US department of Health and Human Services, 1989
- 101.** Pagani M, Lombardi F, Guzzetti S, Rimoldi O, Furlan R, Pizzinelli P, Sandrone G, Malfatto G, Dell'Orto S, Piccaluga E, Turiel M, Baselli G, Cerutti S, Malliani A (1990) Power spectral analysis of heart rate and arterial pressure variabilities as a marker of sympatho-vagal interaction in man and conscious dog *Circ Res* 59:178-193
- 102.** Pomerantz B, Macaulay RJB, Caudill MA, Kutz I, Adam D, Gordon D, Kilborn KM, Barger AC, Shannon DC, Cohen RJ, Benson H (1985) Assessment of autonomic function in humans by heart rate spectral analysis *Am J Physiol* 249: H 151-153
- 103.** Ridgway P, Nixon TE, Leach JP, Occupational exposure to organic solvents and long-term nervous system damage detectable by brain imaging, neurophysiology or histopathology, *Food and Chemical Toxicology* 41 (2003) 153–187
- 104.** Dingwall KM, Cairney S, Recovery from Central Nervous System Changes Following Volatile Substance Misuse, *Substance Use & Misuse*, 46:73–83, 2011
- 105.** Visser I, Lavini C, Booij J, Reneman L, Majoie C, de Boer AG, et al. Cerebral impairment in chronic solvent-induced encephalopathy. *Ann Neurol* 2008;63:572–80.
- 106.** Al-Hajri Z, • Marc RD, Brain damage in a large cohort of solvent abusers, *Acta Neuropathol* 2010; 119:435–445
- 107.** Çok İ. ve ark., Determination of urinary hippuric acid and o-cresol levels as biological indicators of toluene exposure in shoe-workers and glue sniffers *Biomarkers*, vol. 8, no. 2 2003; 119-127
- 108.** Paulo C F ve ark., Determination of Benzene, Toluene and N-Hexane in Urine and Blood by Headspace Solid-Phase Microextraction/Gas-Chromatography for the Biomonitoring of Occupational Exposure, *J. Braz. Chem. Soc.*, Vol. 21, No. 1 2010;119-126,
- 109.** Miyazaki T, ve ark. Correlation between ‘on admission’ blood toluene concentrations and the presence or absence of signs and symptoms in solvent abusers. *Forensic Science International* 1990;44, 169-177.

- 110.** Win-Shwe T, Fujimaki H, Neurotoxicity of toluene, *Toxicology Letters* 198 2010; 93-99
- 111.** Honma, T., Suda, M., 2004. Brain microdialysis study of the effects of hazardous chemicals on the central nervous system 2. Toluene exposure and cerebral acetylcholine. *Ind. Health* 42, 336–347.
- 112.** Win-Shwe, T.T., Mitsushima, D., Nakajima, D., Ahmed, S., Yamamoto, S., Tsukahara, S., Kakeyama, M., Goto, S., Fujimaki, H., Toluene induces rapid and reversible rise of hippocampal glutamate and taurine neurotransmitter levels in mice. *Toxicol. Lett.* 2007; 168, 75–82.
- 113.** Gerasimov, M.R., Schiffer, W., Marsteller, D., Ferrieri, R., Alexoff, D., Dewey, S.L., Toluene inhalation produces regionally specific changes in extracellular dopamine. *Drug Alcohol Depend.* 2002; 65, 243–251.
- 114.** Gelazonia, L., Japaridze, N., Svanidze, I., Pyramidal cell loss in hippocampus of young rats exposed to toluene. 2006; *Georgian Med. News* 135, 126–128.
- 115.** Saunders CR, Shockley DC, Knuckles ME. Behavioral effects induced by acute exposure to benzo(a)pyrene in F-344 rats. *Neurotox Res* 2001;3:557e9.
- 116.** Sari, D.K., Kuwahara, S., Tsukamoto, Y., Hori, H., Kunugita, N., Arashidani, K., Fujimaki, H., Sasaki, F., Effects of subchronic exposure to low concentrations of toluene on the hypothalamo-pituitary-adrenal gland axis of female mice. *J. Jpn. Soc. Atmos. Environ.* 2006;41, 38–43.
- 117.** Hsieh, G.C., Sharma, R.P., Parker, R.D., Hypothalamic–pituitary–adrenocortical axis activity and immune function after oral exposure to benzene and toluene. *Immunopharmacology* 1991;21, 23–31.
- 118.** Won YL ve ark., Occupational Safety and Health Research Institute Korea Occupational Safety and Health Agency, *Saf Health Work* 2011;2:365-74
- 119.** Burmistrov SO, Arutyunyan AV, Stepanov MG, Oparina TI, Prokopenko VM Effect of chronic inhalation of toluene and dioxane on activity of free radical processes in rat ovaries and brain. *Bull Exp Biol Med* 2001; 3:832–836.

2. EK 3: Bilgilendirilmiş olur formu örneği

BİLGİLENDİRİLMİŞ OLUR FORMU

Bu klinik çalışmanın amacı ayakkabı imalat işçilerinde organik solvent maruziyetine bağlı otonomik sinir sistemi tutulumunun sempatik deri yanıtı ve R-R interval değişkenliği testleri ile değerlendirmektir. Bu araştırmada sizin için hayati tehlike oluşturacak veya sağlığınıza zarar verecek herhangi bir risk yoktur. Bu araştırmada yer almanız öngörülen süre yaklaşık 45 dakika olup Fakültemiz Etik Kurulu tarafından, bu çalışmanın Helsinki Deklerasyonu'nda belirtilen maddelere göre ahlaki, vicdani ve tıbbi kurallara uygun olduğu onaylanmıştır. Çalışma öncesinde bu tıbbi uygulama ile ilgili işlemleri istediğinize dair bir evrak imzalamanız gerekmektedir.

Bu çalışmaya katılmakta karar tamamen size aittir. Başlangıçta kabul edip, daha sonra fikir değiştirip, hiç gerekçe göstermeden çalışmadan ayrılabilirsiniz. Size ait tüm tıbbi ve kimlik bilgileriniz gizli tutulacaktır

Hasta No:

Hastanın Adı, Soyadı / İmzası:

Hastanın Doğum tarihi:

Doktorun İmzası: