Türkiye Ekopatoloji Dergisi 1998; 4 (3-4): 189-194

Tiner İnhalasyonunun Histopatolojik Bulguları (Deneysel Sonuçlar)

Histopathologic Findings of Thinner Inhalation (Experimental Results)

İbrahim Öztek[1] Atilla Saygı[2] Erkan Zor[2] Hüseyin Baloğlu[3]
Filiz Süngün[2] Serdal Uğurlu[4] Erol Erçağ[5] Dilek Özbeyli[6]

[1]Bahariye Patoloji ve Sitoloji Laboratuvarı, Kadıköy, İstanbul
[2]Heybeliada Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahi Merkezi, İstanbul
[3]GATA Haydarpaşa Eğitim Hastanesi, İstanbul
[4]İstanbul Üniversitesi Veteriner Fakültesi, İstanbul
[5]İstanbul Üniversitesi Mühendislik Fakültesi Kimya Bölümü, İstanbul
[6]Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Deneysel Araştırma ve Hayvan Laboratuvarı, İstanbul

Özet: Sanayide yaygın kullanım alanı olan tinerin son yıllarda özellikle çocuklar arasında uyuşturucu amaçlı kullanımı, bir sağlık ve sosyal sorun durumuna gelmiştir. Bu deneysel çalışma tiner inhalasyonunun yaşamsal organ ve sistemlere patolojik etkilerini araştırmak amacıyla yapılmıştır. Araştırmada 5'er sıçandan oluşan 5 test kümesi ve 8 sıçandan oluşan bir kontrol kümesi kullanılmıştır. Test kümesi sıçanları özel kafeste 1, 2, 3, 4 ve 5 hafta süreyle kontrollü tiner inhalasyonun etkisine bırakılmıştır. Kafese püskürtülen tinerin bileşimindeki solventlerin konsantrasyonları Drager gaz dedektörleriyle ölçülmüştür. Organlardaki değişiklikler histopatolojik olarak incelenmiştir. Vücut ağırlıkları, hareket ve davranış değişiklikleri yazılmıştır. Tiner inhalasyonunun erken dönemlerinde, trakea mukozasında hafif yangısal değişiklikler, kanama, erozyon; akciğer parankiminde alveoller, interstisyel kanama ve ödem saptanmıştır. İnhalasyon süresi artıkça, trakeada kronik yangısal değişiklikler, epitel proliferasyonu ve yassı epitel metaplazisi; akciğerde alveoler epitel proliferasyonu, kollaps, panasiner biçime varan değişik amfizem türleri ve interstisyel fibrozis gelişmiştir. Beyinde hafif ödem, konjesiyon, hemoraji, fokal vakuoler dejenerasyon ve perivasküler demiyelinizasyon; karaciğer ve dalakta konjesiyon ve hemoraji; böbreklerde distal tübüllerde yaygın ve ağır dejeneratif değişiklikler, konjesiyon ve hemoraji; kalpte konjesiyon

Summary: *Paint thinner has widespread use in industry. The use of thinner among children as a narcotic agent has become a social and bealth problem. This experimental study has been undertaken to investigate the barmful effects of inhalation of the agent on organs, and systems. Five test groups eacb consisting of five rats and a control group of eight rats have been used. Test group rats, placed in a specially designed cage, have inhaled controlled amounts of paint thinner for 1 to 5 weeks. The concentration of solvents in the thinner has been measured my Drager gas detectors. Body weight changes in morements and behaviour have been recorded, all of the organs have been examined pathologically. At the beginnign of the inhalationslight inflamator changes, extravasation and erosion in tracheal mucosa, intraalveoler and interstitial extravasation and edema in lung parencbyma have been noticed. As inhalation period extended, chronic inflammatory changes, epithelial proliferation and squamous metaplasia in trachea; alveoler epithelial proliferation, collapse, ampbysematous changes, epithelial terstitial fibrozis in lung were detected. Slight edema, congestion and extravasation, focal vacuolar degeneration and perivascular demyelinisation in brain; congestion and hemorrhage in liver and spleen; disseminated and severe distaltubulerdegeneration, congestion and hemorrhage in liver and spleen; disseminated and*

ve minimal kardiomyopatik değişiklikler; testislerde peritübüler fibrozis ve değişik düzeylerde spermatogenetik arrest saptanmıştır. Defekasyon kontrolünde azalma ve hareketsizlik tiner inhalasyon süresine bağlı olarak artmıştır. Tiner inhalasyon süresiyle vücut ağırlığı arasında anlamlı ilişki bulunamamıştır (p>0.05). Tinerin uyuşturucu amaçlı kullanımının önlenmesi için özellikle yasal ve eğitimsel önlemlerin alınmasının gerekçesi ortaya konulmuştur.

Anahtar Sözcükler: Tiner inhalasyonu, histopatoloji, deneysel çalışma.

severe distaltubuler degeneration, congestion and hemorrhage in kidneys; congestion and minimal cardiomyopathy in heart; peritubuler fibrosis and arrest in spermatogenesis in tecticles are seen. Weakness in defecation control and immobilitiy have increased parallel to inbalation period. No statistical correlation was found between inhalation period and body weight (p>0.05). The obvious necessity for legal and educational measures to prevent the narcotic use of thinner have been stated.

Key Words: *Thinner inhalation, histopathology, experimental study.*

Bugün bozulmuş insan sağlığını düzeltmek için devletler ve kuruluşlar bütçelerinden çok büyük paylar ayırırken, sağlığı korumak için aynı duyarlılığı göstermemektedir. Sosyal ve ekonomik düzeyleri düşük toplumlarda, kültürel ve eğitimsel noksanlık, bireylerin suç işlemeye ve kötü alışkanlıklara eğilimini artırmaktadır. Bunlardan biri de uyuşturucu madde alışkanlığına ortam hazırlanmasıdır.

Çok çocuklu sosyal ve ekonomik düzeyleri düşük ailelerin ya da aile bağları zayıf, öğrenim olanaklarından yoksun sokakta yaşamaya başlayan çocukların ortamları kendiliğinden oluşmaktadır. Bu çocuklr kolaylıkla, herhangi bir maddenin bağımlısı durumuna gelmektedir. Bunun yanı sıra pek çok kokulu okul gereçlerini koklamaktan zevk alan körpecik öğrencilerin yeterince uyarılmamaları sonucu yeni yeni maddelere bağımlılık ve bağımlılık eğilimi oluşmaktadır.

Basın organlarında, konu ile ilgili aşağıdaki başlıklar sıkça izlenmektedir:

- Madde bağımlısı çocukların sayısında patlama!
- 40.000 çocuk BALLY tutkunu!
- Madde bağımlısı çocuklr ürkütüyor!
- TİNER'e dikkat!
- TİNER tutkunu çocuklara aldıran yok!
- Liselerdeki sinsi tehlike!
- Uyuşturucuya alışmak kolay, sağaltım kurumları yetersiz!
- Tinerci çocuklar can alıyor!

Bu uyarılara karşın alınan önlemler yetersizdir.

Tiner, sanayide yaygın olarak kullanılan bir solvent bileşimidir ve son yıllarda ülkemizde çocuklar arasında yaygın olarak, uyuşturucu amaçlı kullanılan bir madde durumuna gelmiştir.

Bakırköy Ruh ve Sinir Hastalıkları Hastanesi Alkol ve Madde Bağımlıları Araştırma ve Tedavi Merkezi (AMATEM)'ne sağaltım için başvuruda bulunan çocuk sayısı binleri geçmiştir.

Medyada sık sık dramatik tablolar sergileyerek yer alan tiner bağımlısı çocukların sayısı için ise resmi hiçbir veri yoktur. Bu binlerce çocuk, ileride kendilerini esrar, eroin, kokain ve diğer benzeri uyuşturucuların içinde ve pençesinde bulacaklardır.

İngiltere'de gençler arasında Solvent inhale eden ya da içenlerin oranı % 10'a varmaktadır. Bu nedenle 100'den çok ölüm bildirilmiştir (1).

Bu çalışmanın amacı, toplulumuzda sağlık ve sosyal açıdan çok ciddi bir sorun durumuna gelmiş olan "tinerci çocukların" yaşamsal organlarındaki patolojik yıkımı belirlemek, tiner ve benzeri maddelerin uyuşturucu amaçla kullanımını önlemek için yasal ve eğitimsel önlemlerin alınması gerekçelerini ortaya koymaktır.

Gereç ve Yöntem

Araştırma için 6-8 haftalık 100-140 gr (Ort. 112.7 gr) ağırlığında 33 adet Wistar Albino sıçan denek olarak kullanıldı.

33 deneğin 8'i kontrol, 25'i araştırma kümesi olarak ayrıldı. Araştırma için denekler belirlenerek 5 kümeye ayrıldı. Her küme 1 hafta artırılarak 1 den 5 haftaya dek tiner inhalasyonu etkisine bırakıldı. Beslenmelerinde fare yemi kullanıldı ve içebildikleri kadar su verildi. Araştırma 80x50x35 cm boyutlarda hava ventilasyonlu cam kafeste, sabit hacimde (140.000 cm), sabit sıcaklıkta (20 c - 22 c) ve sabit basınçta (deniz seviyesinde 760 mmHg) yapıldı.

Millipore Pump ile sabit basınçta günde 2 kez (saat 10 ve 14'de) birer saat süre ile haftada 5 gün tiner pulverize edildi. Böylece tineri narkotik amaçla kullanan çocukların koşullarına yakın bir ortam sağlandı.

Araştırma, sanayide en çok kullanılan selülozik tiner kullanıldı (% 63 toluen, % 13 aseton, % 10 isobutil asetat, % 7.5 isobutanol, % 6.5 butil glukol).

Ortamdaki solvent konsantrasyonları Drager gaz dedektör ile ölçüldü.

Her küme denek her hafta sonunda, kontrol kümesi ise 5. hafta sonunda otopsiye alındı. Solunum sistemleri anblok, beyin, kalp, karaciğer, böbrek ve testisler ayrı ayrı çıkarıldı, makroskobik olarak incelendi. % 10'luk tamponlu formalin eriyiğinde fikse edildi.

Yeterli sayıdaki kesitler HE, PAS ve Massonun trikrom boyaları ile boyandı. Işık mikroskobunda incelendi.

Morfolojik değişikliklere ek olarak dreneklerin vücut ağırlığı, hareket sistemi ve davranışlarında meydana gelen değişiklikler de değerlendirildi.

Bulgular

Tiner inhalasyonunun başlangıcında deneklerde hareket artışı gözlenmiştir. 15. dakikadan hareketlerde yavaşlama, uyku durumu ve yürüme güçlüğü görülmüştür.

İkinci günde tüm deneklerde anüs prolapsusu, defekasyonda artış ve beslenmede azalma saptanmıştır. Bu değişiklikler inhalasyon peryodunun sonunda 1 saat içinde normale dönmüştür.

Üçüncü günde denekler, temiz hava almak için ventilasyon deliklerine yönelmişlerdir.

Dördüncü ve sonraki günlerde anüs prolapsusu kalıcı olmuştur. İlk üç gün içinde saptanan bulgular 5. hafta sonuna kadar devam etmiştir.

Dördüncü haftanın son günü inhalasyon peryodunun sonuna doğru, 3 deneğin göz kapaklarının düştüğü ve hareketsiz olarak yan yattıkları, diğer 7 deneğin ise solunum seslerinin dışarıdan duyulabilecek biçimde hırıltılı olduğu ve solunum güçlüğü çektikleri saptanmıştır.

Çalışma kümesindeki hayvanların başlangıçtaki vücut ağırlığı ortalaması 114.09 gr iken, çalışma sonunda 234.87 gr olmuş, Kontrol kümesinde ise 108.75 gr dan 221.6 gr'a yükselmiştir ($p>0.05$).

Makroskopik bulgular: Test kümesi deneklerin trakea mukozaları, akciğer ve plevra kesit yüzleri, ayrıca beyin, karaciğer ve böbreklerinde kontrol kümesindekilerde gözlenmeyen noktasal kanamalar saptanmıştır. Artan hafta sayısına koşut olarak akciğer kesitlerinde sertleşme ve kesit yüzlerinde soluklaşma dikkati çekmiştir. 3. 4. ve 5. haftanın test kümesi deneklerinde iç organ parankim içinde yaygın kanamalar görülmüştür.

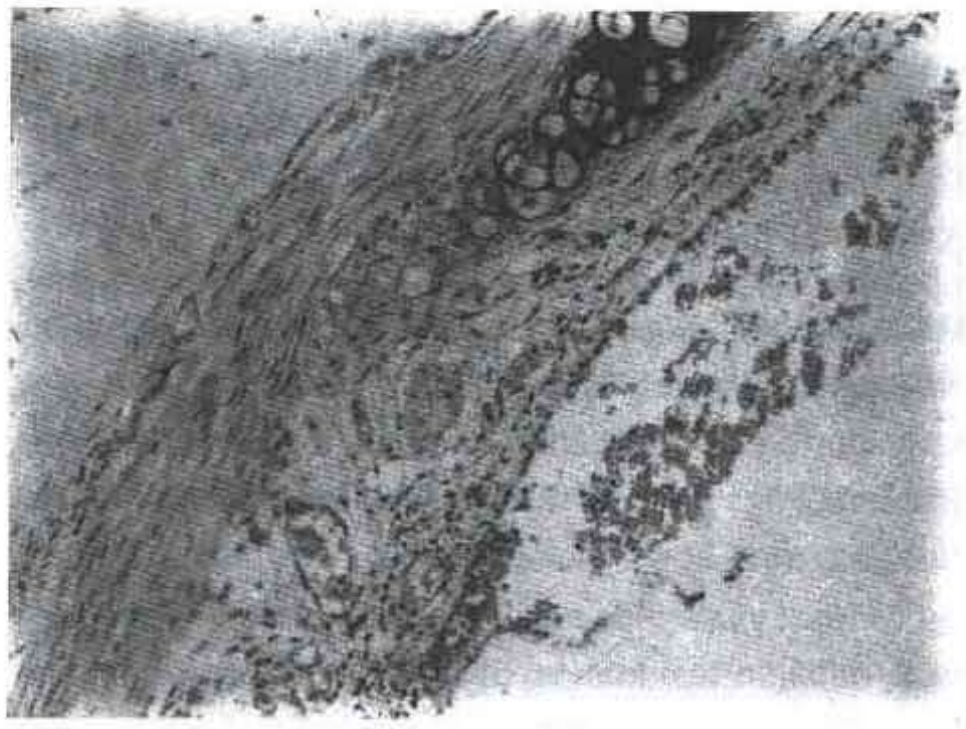
Mikroskopik bulgular: Çalışma kümesi deneklerinin solunum sistemlerinde, kontrol kümesine göre saptanan değişiklikler başlıca şunlardır:

a) Trakea ve ana bronş mukozası bulguları: Mukoza epitelinde oluşan vakuoler dejenerasyonun ikinci haftada belirgin durum aldığı, izleyen haftalarda ise belirli bir düzeyde kaldığı ya da azaldığı saptanmıştır. Sil yıkımı proliferasyon, yassı epitel metaplazisi, küboidal değişim, atrofi ve erozyon bulguları ise giderek artmıştır (Resim 1). Trakea ve ana bronş mukozalarında saptanan kronik yangısal değişiklikler 4. ve 5. haftalarda da artmasına karşın, ödem, kapiller proliferasyonları, mast hücreleri ve kanama alanları ile ilgili bulgular pek değişmemiştir.

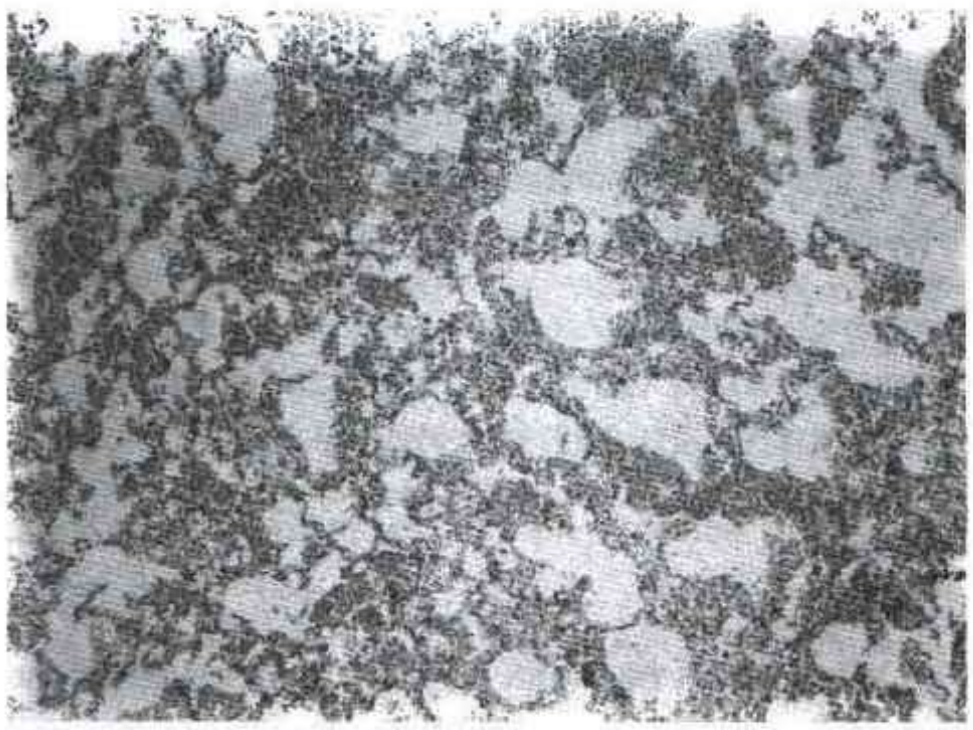
b) Alveoller ve interstisyuma ait bulgular: Alveol endotelinde dejenerasyon ve süregen yangısal bulgular giderek artan düzeyde kendini göstermiştir (Resim 2).

Diğer iç organlarda artan haftalarla, koşut olarak belirginleşen konjesyon ve kanama dikkat çekmiştir. Diğer organ bulguları başlıca şunlardır:

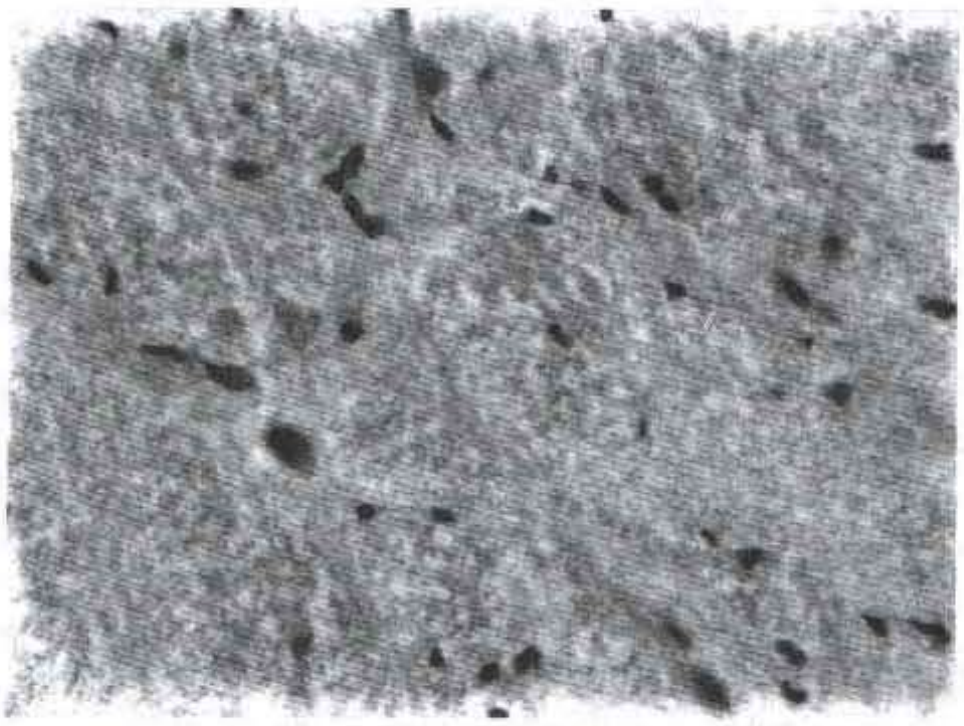
- Beyinde; hafif ödem, seyrek fokal vakuoler dejenerasyon alanları, gliozis ve perivasküler demiyelinizasyon (Resim 3).
- Kalpte: Minimal kardiyomyopatik değişiklikler.
- Karaciğerde: Parankim hücrelerinde bulanık şişme (Resim 4).
- Böbreklerde: Distal tübüllerde yaygın ve ağır dejeneratif değişiklikler.
- Testislerde: Hafif pertitübüler fibrozis, spermatogenezde yavaşlama ve interstisyel ödem.



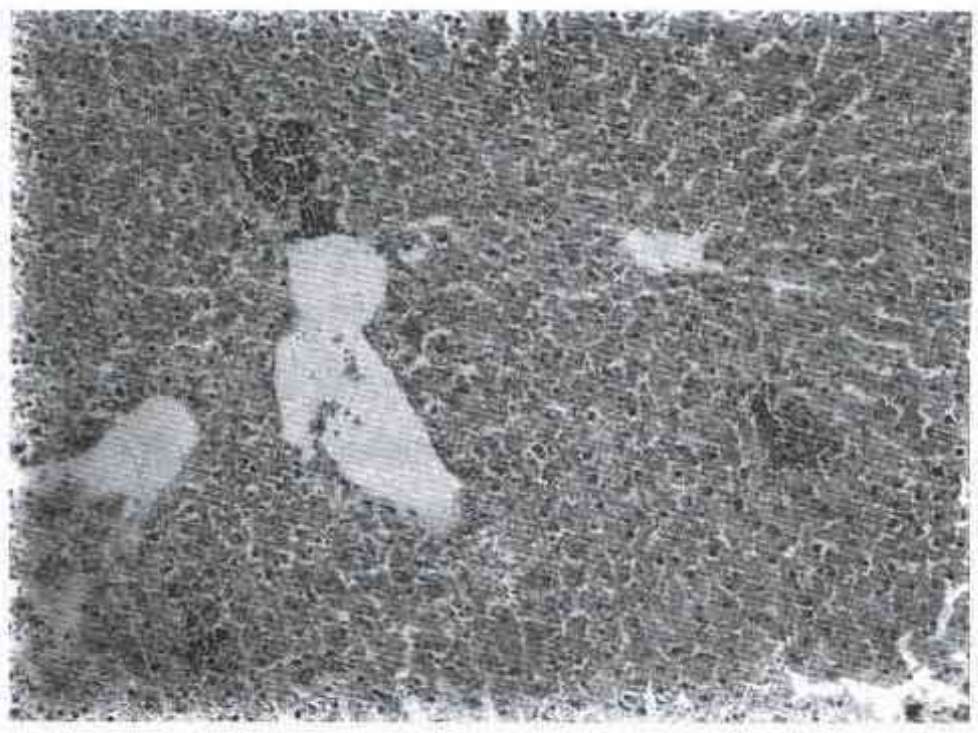
Resim 1.



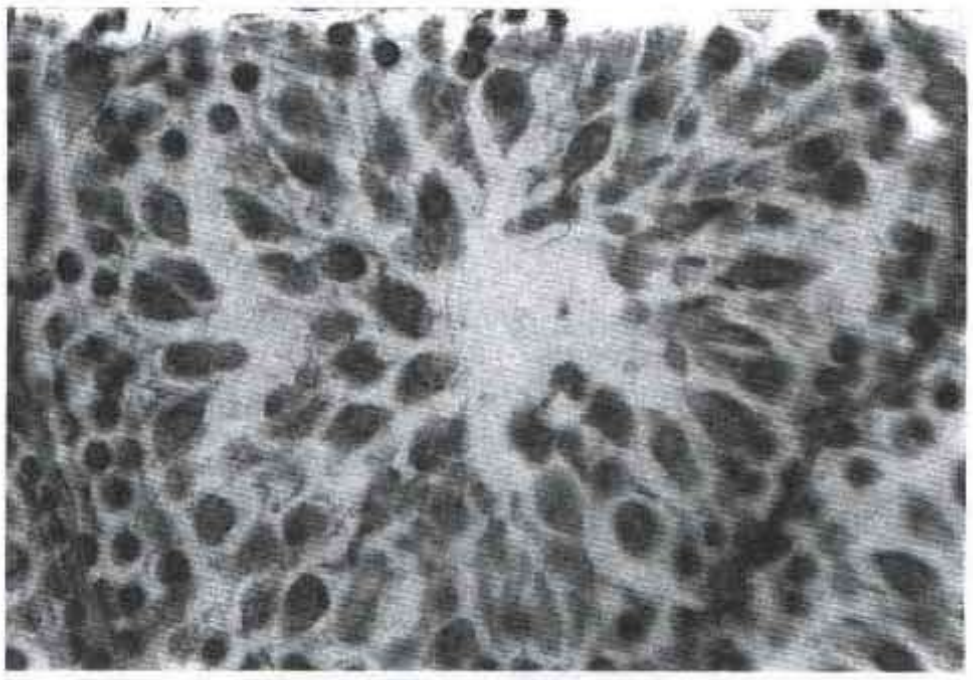
Resim 2.



Resim 3.



Resim 4.



Resim 5.

Resim 1. Trakea ve ana bronşlarda döşeyici mukozanın dökülmesi ve erozyon oluşumu (HEx100).
2. Alveol septumlarında yer yer proliferatif kalınlaşma, yer yer incelme, parçalanma ve kanama (HEx40).
3. Hafif ödem ve mikroveziküler dejenerasyon gösteren beyin dokusu (HEx200).
4. Bulanık şişme gösteren karaciğer dokusu (HEx200).
5. Spermiyumların ortadan kalkmış olduğu tubuli seminiferiler (HEx400).

Türkiye Ekopatoloji Dergisi 1998; 4 (3-4): 189-194

Tartışma

Solvent intoksikasyonlarının belirtileri insanlarda erken başlayıp kısa sürede bitmektedir. İlk belirtiler öfori, disinhibisyon, halüsinasyon, tinnitus, ataksi, konfüzyon, bulantı ve kusmadır. Kronik yüksek doz inhalasyonda ise kalıcı santral sinir sistemi, kalp, karaciğer, böbrek ve solunum sistemi incinmesi meydana çıkmakta ve bunlar ölümcül olabilmektedir (2, 1). Ölümler kardiak aritmi ve respiratuar arreste bağlı olarak gelişmektedir (1-3). Çalışmamızda yüksek doz tiner inhale ettirilen sıçanlarda ölüm görülmemiştir. Hareketlerde yavaşlama, uyku durumu, yürüme güçlüğü, bağırsak hareketlerinde artış, dışkılama kontrolü yitimi ile anüs prolapsusu geçici bulgularımızdır. İnhalasyonun ilerleyen günlerinde anüs prolapsusu kalıcı duruma gelmiştir. İnhalasyonun 4. haftasında kimi deneklerde görülen solunum stresi, inhalasyon peryodu bitiminden sonraki bir saat içinde kaybolmuştur. Bu bulgular yüksek doz tiner inhalasyonunun santral sinir sistemi üzerinde oluşturduğu toksik etkiyi desteklemektedir. Artan tiner inhalasyon peryodu sayısına koşut olarak izlenen solumsal distress, larinks ve trakeobronşial mukozada oluşan geçici, buna karşın akciğerdeki ağır ve kalıcı değişikliklerle açıklanabilmektedir.

Yapılan çalışmada; 7 gün, günde iki kez, doğrulama refleksi yitene dek sürekli olarak tiner inhale ettirilen sıçanlarda, vücut ağırlığının belirgin bir biçimde azaldığı bildirilmiştir (4).

Bir başka çalışmada ise, haftada 5 gün ve günde 8 saat süreyle 6 hafta boyunca 1085 ppm toluen inhale ettirilen 15 sıçanın vücut ağırlıklarındaki değişimin anlamlı olmadığı bildirilmiştir (5). Çalışmamızda da, kontrol kümesine göre test kümesi deneklerinin vücut ağırlığı değişimleri anlamlı bulunmamıştır.

Alousi ve ark.'nın çalışmasında; insan solunum sisteminde en sık meydana gelen değişikliğin akciğer ödemi olduğu belirtilerek, solvent inhalasyonu nedenli ölümlerde akciğer ödeminin belirleyiciliği üzerine dikkat çekilmiştir (3). Marjot ve McLeod toluen bağımlısı insanlara yaptıkları solunum testlerinde, kontrol kümesine göre anlamlı yüksek rezidüel volüm saptamışlardır ve bunu interstisyel proliferasyon ve amfizeme bağlamışlardır (6). Çalışmamızda yüksek konsantrasyonda tiner inhalasyonu etkisine bırakılan sıçanlarda, inhalasyon süresi uzadıkça solunum yolları mukozasına ait hücrelerde giderek artan sil yitimi, proliferasyon, metaplazi ve atrofi gibi değişikikler ile akciğerde gelişen kronik yangısal değişiklikler, interstisyel bağ doku proliferasyonu, fokal fibrozis, özellikle alveoler gepitel proliferasyonu, septal parçalanmalar, fokal ya da yaygın amfizam ya da alveoler kollaps gibi kalıcı yapısal değişikliklerin meydana geldiği görülmüştür.

Kardiak etkiler kısa ve uzun süreli olabilmekte, her ikisine bağlı olarak da atrioventriküler blok, fibrilasyon ya da koroner arter spazmasna bağlı myokard infarktüsü gibi nedenlerle ölüm meydana gelmektedir (3, 6).

Beyin bulguları daha çok anoksik türdedir (3). Karaciğer, böbrek ya da kemik iliği üzerine olabilecek etkilerle çok seyrek olarak ölüm meydana gelir (3). Olgularımızda da özellikle beyin, kalp, karaciğer gibi organlarda yaşamsal tehlike oluşturabilecek büyük incinme saptanmamıştır.

Kronik toluen etkileşimine bağlı Tip 1 (distal) renal tübüler asidoz, glomerulonefrit ve *Good pasture* sendromundan interstisyel fibrozise dek değişen böbrek incinmesi gösterilmiştir (3, 6). Olgularımızın 4. ve 5. hafta deneklerinde orta derecede karyolizis, sitolizis ve diskuamatif türde distal tüp incinmesi gözlenmiştir.

Epididimdeki spermatozoa düzenleri etil asetat ve xylen gazının inhalasyonu ile düştüğü, tiner ve metanol'un epididimdeki spermatozoa'ya hiçbir etkisi olmadığı gösterilmiştir (4). Olgularımızda histopatolojik olarak tübüler yapılr içinde % 2-5'den % 100'e varan spermiyum yitimi ve spermatogenezdeki yavaşlama önemli bulgulardan birisini oluşturmuştur, ayrıca interstisyel ödeme de pek çok denkte rastlanmıştır.

Sonuç olarak tiner inhalasyonuna bağlı olarak ulaşılan bulgular ve öneriler şunlardır:

1) Yüksek doz tiner inhalasyonu yaşamsal organlarda kalıcı ve ölümcül incinme meydana getirmektedir.
2) Ülkemizde çocuklar ve gençler arasında tiner ve benzeri maddelerin uyuşturucu amaçlı inhalasyonu hızla yaygınlaşmaktadır.
3) Bu eylem daha etkili toksik madde bağımlılığını davet etmektedir.
4) Basın ve yayın kurumlarımızca konu ile ilgili özel ve eğitici programlara daha çok yer verilmelidir.
5) Aileler gerekli ilgiyi göstermeli, toplumsal kurumlar daha çok uyarıcı çaba içinde bulunmalıdır.

6) Ailelerden kopmuş ve kimsesiz çocuklar sokakta kalmaya devam etmektedir. Bu durum için etkin önlemler alınmalıdır.

7) Çocuk denecek yaştaki işçilerin sanayi alanında etkisinde kaldıkları tiner ve benzen gibi maddeler ile kimi yapıştırıcılar yerine alternatif maddeler kullanılmalıdır.

8) Sağaltım ve rehabilitasyona yönelik kurumlar yeterli düzeye getirilmeli ve geliştirilmelidir.

9) Ailesel, eğitimsel, tıbbi, sosyal ve adli yönleri ve boyutları olan bu konuya ait özellikle eğitimsel yasal önlemler süratle ve ciddi bir biçimde alınarak, çocuk ve gençler uyuşturucunun ölüme yol açan ruhsal ve bedensel etkilerinden kurtarılmalıdır.

Kaynaklar

1. Flanagan RJ, Ruprah M, Meredith TJ, Ramsey JD. An introduction to the clinical toxicology of volotile substance. Drug Saf 1990; (5): 359-383.
2. Magos GA, Lorenzana-Jimenez M, Vidrion H. Toluene and benzere inhalation influences on ventricular arhytmias in the rat. Neurotoxicol Teratol 1970; 12(2): 119-124.
3. Al Alousi LM. Pathology of volatile substance abuse: A case report and a literature review: Med Sci Low 1989; 29: (3): 125-130.
4. Yamada K. Influence of lacquer thinner and same organic solvents on reproductive and accessory reproductive organs in the male rat. Biol Pharm Bul 1993; 16 (4): 425-427.
5. Jerkins LD, JR, Jones RA, Siegel J. Long-term inhalation screening studies of benzere, toluene, o-xylene and cumene on experimental animals, Toxicol and Appl Pharmacol 1970; 16: 813-823.
6. Marjot R, Mc Lead AA. Chronic non-neurological toxicity from volatile substance abuse. Hum Toxicol 1989; 8: 301-306.

Yazışma Adresi: Bahariye Patoloji Laboratuvarı,
Seranker Cad. Dilber Pasajı, 104/4 81300
Kadıköy/İSTANBUL
Tel/Faks: 0 216 345 53 84