

Kısa Süreli Akrilamid Maruziyeti Sonucu Gelişmiş Toksik Polinöropati Olgusu

Toxic Polyneuropathy Case Developed as a Result of Short Term
Acrylamide Exposure
Nöroloji

Başvuru: 14.11.2013
Kabul: 31.01.2014
Yayın: 19.03.2014

Ayşın Kısabay¹, Tuğba Korkmaz¹, Eda Çakıroğlu¹, Deniz Selçuki¹

¹ Celal Bayar Üniversite Hastanesi

Özet

İnsanlarda toksik etkinin başlıca hedefinin periferik ve daha nadir olarak da santral sinir sistemi olduğu gösterilmiştir. Periferik nöropati değişken şiddette olup, kısa süreli yüksek doz veya uzun süreli düşük doz akrilamid maruziyeti sonucu oluşabilir. Olgumuzda, nörolojik muayene, elektronöromyografi bulguları, beyin omurilik sıvısında protein yüksekliği saptanması, diğer polinöropati nedenlerinin dışlanması ve öyküde akrilamid maruziyetinin olması nedeni ile toksik polinöropati düşünüldü. Toksik ajana iki saat gibi çok kısa süre maruz kalma sonucu polinöropati gelişmesi nedeni ile olgumuz dikkat çekici bulunmuş ve literatür eşliğinde sunulması amaçlanmıştır.

Abstract

It has been shown that main target of the toxic effect in human is peripheral, and rarely central nervous system. Peripheral polyneuropathy is of variable severity and may occur as a consequence of short-term exposure to high dose of long-term exposure to low dose of acrylamide. In our patient, toxic polyneuropathy was considered based on the results of neurological examination, electroneuromyography findings, finding high level of protein in the cerebrospinal fluid, exclusion of other causes of polyneuropathy and the history of the patient revealing exposure to acrylamide. The patient was considered to be interesting because of the fact that exposure to the toxic agent for very short times as short as two hours results in polyneuropathy and it was aimed to present the patient with literature findings.

Anahtar kelimeler: *Akrilamid, Polinöropatiler Toksikoloji*

Keywords: *Acrylamide, Polyneuropathies Toxicology*

Giriş

Akrilamid; ilk kez 1893 yılında Almanya'da Christian Moureau tarafından kimyasal bir bileşik olarak bulunmuştur. 1952-1954 yılları arasında ticari ve kimyasal amaçlı olarak Almanya'da kullanılmış vinil polimeridir.

Akrilamidin monomerik ve polimerik olmak üzere iki formu bulunmaktadır. Monomerik formda suda çözünebilir bir toz, polimerik formda (poliakrilamid) su geçirmez bir jel olması nedeniyle eşsiz bir bileşiktir. Poliakrilamid; içme ve atık suların iyileştirilmesinde, zenginleştirilmiş petrolün geri kazanımında, kağıt, boya, kozmetik endüstrisinde, plastik üretiminde, maden işlenmesinde kullanılmaktadır^{1,2,3,4}.

Akrilamidin monomerik formunun sinir sistemi üzerinde toksik etkiye neden olduğu, anemi yapıcı etkisinin bulunduğu, laboratuvar hayvanlarında kanserojen olduğu gösterilmiştir. Aynı zamanda insanlarda da kanserojen olabileceği düşünülmektedir. Polimerik formu ise toksik değildir⁵. Memelilerde kanserojen ya da toksik etkiye sahip olabileceği, kanserojen olduğu bilinen vinilklorid yapısına benzemesinden dolayı ilk defa 1976 yılında ortaya atılmıştır. Akrilamid; Uluslararası Kanser Araştırma Kurumu (IARC); tarafından 1994 yılında insanlar için muhtemel kanserojen olduğu bildirilen 2A grubu maddeler sınıfına dahil edilmiştir⁶.

Akrilamidin insanlar ve deney hayvanları üzerinde 2,3-epoksipropanamide (glisidamid) dönüştüğü ve bu bileşiğin de nörotoksik etkiye sahip olduğu bildirilmektedir^{7,8}. Akrilamidin kontamine sulara ve gıdalara uzun süreli maruziyet sonucu baş dönmesi, bulantı, kusma, terleme, kol ve bacaklarda halsizlik, uyuşukluk hissi ve karıncalanma gibi belirtilere neden olduğu, daha şiddetli vakalarda ise konuşma güçlüğü, halüsinasyonlar, kol ve bacak eklemelerinde anormal şişlikler, göz mukozasında etkilenme, kas zayıflığı ve üriner bozukluklar ile seyredebileceği belirtilmiştir. Akrilamide sürekli maruz kalma durumunda toksik hasar artarak sinir sistemi etkilenmektedir. Bu etkiler ileri aşamalarda beynin öğrenme, hafıza ve kavrama bölgelerinde dejenerasyona neden olmaktadır.

Değişken şiddette periferik nöropati, kısa süreli yüksek doz veya uzun süreli düşük doz akrilamid maruziyeti sonucunda oluşabilir^{9,10}.

Bu yazıda kısa süreli akrilamid maruziyeti sonucu periferik nöropatinin geliştiği 39 yaşında bir erkek hasta değerlendirilerek sunulmuştur.

Olgu Sunumu

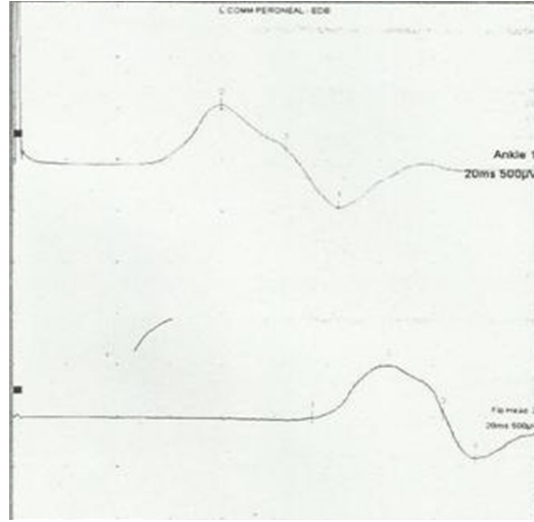
Otuz dokuz yaşında erkek hasta; ayaklarda uyuşma ve ağrı yakınması nedeniyle kliniğimize başvurdu. Öyküsünde; 2.5 yıl önce başlayan ve giderek artan sağ ayakta daha belirgin olmak üzere her iki ayakta uyuşma, karıncalanma ve kuvvetsizlik yakınmaları mevcuttu. Hastanın bu semptomları inşaatta isonem maddesiyle yalıtım yaparken başlamıştı. Başlangıçta sadece ayaklarda olan karıncalanma ve güçsüzlük şikayetine son birkaç aydır ellerde olan ağrı ve uyuşma şikayeti eklenmiştir. Olgu anemnezi ile toksik polinöropati ön tanısı ile kliniğimize yatırıldı.

Hastanın nörolojik bakışında bilinç açık, koopere ve oryante idi. Kraniyal sinir bakışı normal sınırlardaydı. Derin tendon refleksleri üst ekstremitelerde normoaktif, alt ekstremitelerde hipoaktif olarak alınıyordu. Eldiven çorap tarzı duyu kusuru saptanan hastanın nörolojik muayenesinde başka özellik yoktu.

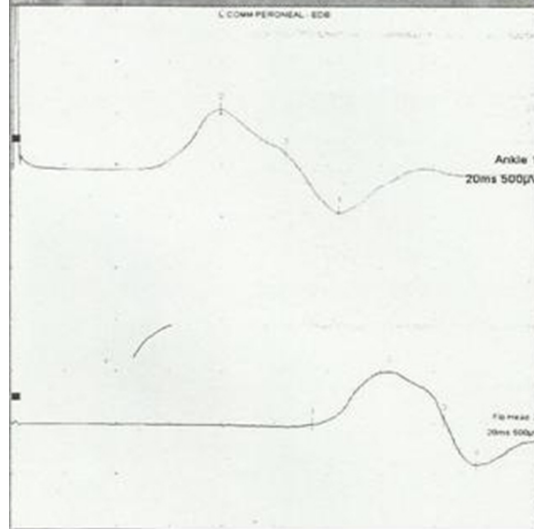
Hastanın elektronöromyografi (ENMG) bulguları ile alt ekstremitelerde belirgin olan aksonal polinöropati uyumlu bulundu. (Tablo 1, Şekil 1 ve 2) Somatosensoryel uyarılmış potansiyeller [somatosensoryel evoked potentials (SEP)] fasikulus grasiliste total blok olarak saptandı. Sempatik deri yanıtları üst ve alt ekstremiteden yapılan kayıtlamada elde edildi.

SİNİRİN ADI	DİSTAL İLETİM ZAMANI	AMPLİTÜD	İLETİM HIZI
N.MEDIANUS(D)	2 m/sn	4 mikrovolt	50 m/sn
N.ULNARIS(D)	3,2 m/sn	7 mikrovolt	45 m/sn
N.SURALIS(D)	3,1 m/sn	3 mikrovolt	38 m/sn
N.MEDIANUS(Q)	3,3 m/sn	3-3milivolt	47 m/sn
N.ULNARIS(Q)	3,5 m/sn	5-4milivolt	47 m/sn
N.FIBULARIS (Q)	5,4 m/sn	1-0,9milivolt	37m/sn
N.TIBIALIS POSTERIOR(Q)	4,7m/sn	0,1-0,1milivolt	38 m/sn
KASIN ADI	İĞNE EMG ÖZELLİKLERİ		
M.EKSTENSÖR DİGITORUM KOMMUNIS	NORMAL-İLİMLİ POLİFAZİ ARTIŞI-YER YER GENİŞ SÜRELİ MÜP		
M.TIBIALIS ANTERIOR	NORMAL-YER YER GENİŞ SÜRELİ MÜPLER		

Tablo 1
Olgunun ENMG Bulguları



Şekil 1 : Fibular Sinir Motor Yanıtı



Şekil 2 : Median Sinir Motor Yanıtı

Aksonal nöropati yapan nedenler(malignite-toksik-metabolik-herediter-vaskülit) araştırıldı.

Laboratuvar incelemelerinde karaciğer fonksiyon testleri, böbrek fonksiyon testleri, kardiyak enzimler, tam idrar tahlili, tiroid fonksiyon testleri, B12, folik asit, demir, demir bağlama kapasitesi, ferritin, hemogram bakısı ve sedimantasyon normal sınırlarda idi. Vaskülit belirteçleri ve romatolojik faktörleri negatifti. Immunflorasan elektroforezi ve protein elektroforezi normal sınırlarda idi.

Maligniteye yönelik tümör belirteçleri (PSA, CEA, CA19-9, CA 125, CA 15-3), tüm batın bilgisayarlı tomografi (BT) , toraks BT tetkikleri istendi. Yapılan incelemeler normal sınırlarda idi.

Yapılan lomber ponksiyon (LP) sonrası beyin omirilik sıvısında (BOS) hücre görülmezken, ılımlı protein yüksekliği (protein 51 mg/ dl) saptandı. BOS direkt bakı, kültürü, mikobakteriyolojik değerlendirilmesi ve BOS sitolojisi normal sınırlarda idi.

Anamnezde, ailede genetik geçişli polinöropati öyküsü olmadığı öğrenildi. Ebeveynler arasında akrabalık yoktu.

Hastanın poliakrilamidin monomeri olan akrilamid içeren isonem maddesine (hazır boya aracılığıyla), sadece bir hafta olmak üzere toplam 2 gün boyunca ve günde bir saat cilt yolu ile maruz kaldığı öğrenildi. Maruz kaldığı toplam süre iki saattir. Bu dönemde ellerde ve ayaklarda yara ve yanık olmadığı, dolaşım bozukluğunun, cilt lezyonunun, döküntü ve kontakt dermatitin gelişmediği, otonomik tutulum açısından değerlendirildiğinde ellerinde nem ve ısı kaybı olmadığı öğrenildi.

Nörolojik muayene, ENMG ve BOS bulguları, diğer polinöropati nedenlerine yönelik yapılan tetkiklerin negatif bulunması ve öyküde akrilamid maruziyetinin olması nedeni ile hastada toksik polinöropati düşünüldü.

Tartışma ve Sonuç

Akrilamid, 2-propenamid, etilen karboksiamid, akrilikamid, vinilamid gibi isimlerle bilinen poliakrilamid sentezinde kullanılan beyaz kristal formunda bir monomerdır. Poliakrilamidin içme sularının temizlenmesi, endüstriyel atık suların arıtılması, kuyu ve içme suyu depoları ve kanalizasyon hatlarının yapımı, plastik üretimi, jel elektroforezi, kağıt üretimi, boya sanayi ve kozmetik endüstrisi gibi bir çok alanda kullanıldığı bildirilmektedir^{3,4}. Toksisitenin çoğu deriye temas yoluyla, nadiren de inhalasyonla olmaktadır. Akrilamid, vücuda yaygın olarak dağılır ve böbreklerden atılır¹⁰.

Akrilamid toksisitesinin klinik özellikleri maruziyetin ciddiyetine bağlıdır. Değişken şiddette periferik nöropati, akut yüksek doz veya uzamış düşük doz maruziyet sonucu oluşabilir. Nöropati, sensoriyel ve motor liflerin her ikisini de tutan bir aksonopatidir. Hiperhidroz dışında otonomik anormallikler sık görülmez. Nörolojik muayenede distal sensorimotor defisit ve öncelikle aşıl refleksinin etkilendiği diğer nöropatilerden farklı olarak tüm derin tendon reflekslerinde erken kayıp rastlanır. Yürüyüş ve ekstremitate ataksisi duyusal kayıba bağlı olduğundan oldukça ağırdır^{9,10}.

Nöropati ile nörotoksin olduğu düşünülen bir maddenin arasında neden-sonuç ilişkisinin olduğunu kabul edebilmek için iki klinik kriter yerine getirilmelidir. Bunlardan ilki maruziyetin klinik semptomların başlangıç zamanı ile aynı dönemde görülmesidir. Nöropatik semptomlar genellikle maruziyetle aynı anda başlar veya birkaç aylık latans süresinden sonra ortaya çıkarlar. Toksik nöropatilerin birçoğu subklinik olduğundan subjektif semptomlar eşlik edebilir¹¹. Ancak nörolojik muayene ve elektrodyagnostik incelemeler yapılmalıdır. İkinci kriter ise maruziyet ortadan kalkınca çoğunlukla semptom ve defisitlerin ilerlemesinin durmasıdır. Bunu takiben iyileşme görülebilir. Bazı aksonopatilerde maruziyetin ortadan kalkmasından sonra semptomlar 2 aylık bir süre için kötüleşir ve sonra duraklama dönemine girer veya sonra yavaşça tersine döner¹². Periferik sinir sisteminde rejenerasyon olduğundan periferik nöropati sıklıkla iyileşir. Ancak spastisite ve serebellar ataksi varlığında kalıcı nörolojik defisit gelişir. Hiçbir spesifik tedavi yöntemi yoktur⁸.

Literatürde de belirtildiği üzere olgumuzun kliniği ve yakınmaları önceleri ağırlaşmış, daha sonra kendiliğinden düzelme eğilimine girmiştir. İzole periferik nöropati görülmesi ve ek sinir sistemi bulgularının olmaması da iyileşmeyi hızlandıran nedenlerdendir.

Elektrofizyolojik incelemelerde, aksonal sensorimotor polinöropati bulguları mevcuttur. Motor ve duyusal iletimde hafif bir yavaşlama, üst ve alt ekstremitede duyusal sinir aksiyon potansiyel amplitütünde belirgin düşme saptanır. Akrilamide maruz kalan çalışanlar hastalığın erken döneminde sensoriyel sinir aksiyon potansiyellerinde azalmanın elektrofizyolojik olarak kayıtlanması veya vibrasyon eşliğinin ölçülmesi ile izlenebilir¹². Bizim olgumuzda da ENMG bulguları literatürle uyumlu olarak aksonal polinöropati ile uyumlu bulunmuştur.

Hastamızın nörolojik muayenesinde, derin duyu kaybı bulgularına rastlanmadı. Klinik olarak saptanmamasına

rağmen yapılan SEP incelemesi derin duyuda etkilenmenin olduğunu destekler nitelikteydi.

Akrilamidin sempatik aktivite artışına neden olarak periferik nöropati tablosuna yol açabileceği literatürde gösterilmiştir¹³. 1967’de Auld ve Bedwell’in takip ettiği ekstremite distalinde, soğukluk, mavi beneklenme ve terleme artışı ile kendini gösteren dolaşım bozukluğu ile karakterize periferik nöropati olgusu buna örnektir¹³. Hastamızda, otonomik bulgular mevcut değildi. Yapılan incelemelerde sempatik deri yanıtlarının alındığı görüldü.

Hastamızda klinik ve elektrofizyolojik bulgular aksonal polinöropati ile uyumluydu. Aksonal polinöropati etyolojisinde rol alabilecek malignite; toksik, metabolik ve vaskülitik etkenler, herediter öykü araştırıldı. Diğer nedenlere yönelik anlamlı patolojiye rastlanmadı. Anamnezde ailede genetik geçişli polinöropati öyküsü olmadığı öğrenildi ve ebeveynler arasında akrabalık yoktu.

Anamnezinde akrilamid maruziyeti olan ve BOS’ta protein yüksekliği saptanan hastamızda, diğer aksonal polinöropati nedenlerinin dışlanması sonucunda akrilamide bağlı toksik polinöropati geliştiği düşünüldü.

Hastamızın akrilamid (poliakrilamidin monomeri) içeren isonem maddesine (hazır boya aracılığı ile) haftanın 2 günü günde bir saat cilt yolu ile maruz kaldığı öğrenildi. Maruz kaldığı toplam süre iki saati. Akrilamide çok kısa süre maruz kalma sonucunda bile polinöropatinin gelişmesi dikkat çekici bulundu.

Maruziyete kalma 2,5 yıl öncesi olduğu için kanda toksik düzeye bakılmadı.

Bu olguyla birlikte, polinöropati olgularında anamnezde mesleksi ve çevresel faktörleri sorgulamanın önemi bir kez daha vurgulanmak istenmiştir.

Kaynaklar

1. Sharp D. Acrylamide in food. *The Lancet*. 2003; February 361(9355):361-2.
2. LoPachin R M, Canady R A. Acrylamide toxicities and food safety: Session IV Summary and Research Needs. *NeuroToxicology*. 2004 Jun; 25(4):507-9.
3. Vatter DA, Shetty K. Acrylamide in food: a model for mechanism of formation and its reduction. *Innov Food Sci Emerg Tech*. 2003;4(3):331-8.
4. Konings EJM, et al. Acrylamide exposure from foods of the Dutch population and an assessment of the consequent risks. *Food Chem Toxicol*. 2003 Nov;41(11):1569-79.
5. Zetterberg LA. The dose-response relationship at very low doses of acrylamide is linear in the flow cytometer-based mouse micronucleus assay. *Mutat Res*. 2003; 535(2): 215-22.
6. Ruden C. Acrylamide and cancer risk—expert risk assessments and the public debate. *Food Chem Toxicol*. 2004;42(3): 335-49.
7. Barber DS. Metabolism, toxicokinetics and hemoglobin adduct formation, in rats following subacute and subchronic acrylamide dosing. *NeuroToxicology*. 2001;22(3): 341-53.
8. Sickles DW, Stone D, Friedman M. Fast axonal transport: a site of acrylamide neurotoxicity: a rebuttal. *NeuroToxicology*. 2002 Jul;23(2): 223-51.
9. LoPachin RM. Acrylamide neurotoxicity: neurological, morphological and molecular endpoints in animal models. *Adv Exp Med Biol*. 2005;561:21-37.
10. He FS, et al. Neurological and electromyographic assessment of the adverse effects of acrylamide on occupationally exposed workers. *Scand J Work Environ Health*. 1989 Apr;15(2):125-9.
11. Güle S, et al. Two serious complications of organophosphate poisoning in the same patient: acute pancreatitis and late-onset polyneuropathy: Case report. *Türkiye Klinikleri J Pediatr*. 2010;19(1):62-5.
12. Stone J D, et al. Neurofilaments are nonessential to the pathogenesis of toxic-induced axonal

degeneration. J Neurosci. 2001 Apr 1;21(7) :2278-87.

13. Auld R B, Bedwell SF. Peripheral neuropathy with sympathetic overactivity from industrial contact with acrylamide. Can Med Assoc J. 1967 March 18; 96(11): 652-4.