

## نوروپاتی بدون علامت در کارگران در معرض مواجهه با هگزان نرمال

**مسعود نقاب:** استاد، گروه بهداشت حرفه ای، دانشکده بهداشت و تغذیه، دانشگاه علوم پزشکی شیراز، شیراز، ایران  
**اسماعیل سلیمانی:** دانشجوی دوره کارشناسی ارشد، گروه بهداشت حرفه ای، کمیته تحقیقات دانشجویی، دانشکده بهداشت و تغذیه، دانشگاه علوم پزشکی شیراز، شیراز، ایران- نویسنده رابط: [esoleimani61@gmail.com](mailto:esoleimani61@gmail.com)

**کامبیز خاموشیان:** متخصص طب فیزیکی و توانبخشی، گروه طب فیزیکی و توانبخشی، بیمارستان آموزشی درمانی فارابی، دانشگاه علوم پزشکی کرمانشاه، کرمانشاه، ایران

تاریخ پذیرش: ۱۳۹۱/۶/۲۵

تاریخ دریافت: ۱۳۹۱/۱/۲۷

### چکیده

زمینه و هدف: هگزان نرمال به طور وسیع در تولید چسبها، لاکها، رنگها، پلاستیک و محصولات لاستیکی به مصرف می‌رسد و بنابراین در محیط های صنعتی پتانسیل زیادی برای مواجهه با این حلال سمی وجود دارد. مطالعه حاضر با هدف ارزیابی علائم غیرطبیعی در مطالعات نوروفیزیولوژیک کفشان در معرض مواجهه با هگزان نرمال و همچنین بررسی ارتباط میان این علائم با پارامترهای مهم شغلی انجام شد.

روش کار: مطالعات نوروفیزیولوژیک اندامهای فوقانی و تحتانی در ۲۷ کارگر مرد انجام شد و نتایج آن با یک گروه مرجع که از نظر سن و جنس با یکدیگر قابل مقایسه بودند مقایسه گردید. همچنین مواجهه فردی کارگران و غلظت ادرازی ۰.۲-هگزان دیون آزاد نیز اندازه گیری شدند. داده ها با نرم افزار آماری SPSS نسخه ۱۶ تحلیل شدند.

نتایج: میانگین زمانی مواجهه کارگران و غلظت ادرازی ۰.۲-هگزان دیون آزاد از مقادیر توصیه شده انجمن متخصصین بهداشت صنعتی آمریکا کمتر بودند. هر چند معاینات نورولوژیک و سرعت های هدایت عصب طبیعی بودند اما ارتباط معنی داری میان غلظت ادرازی ۰.۲-هگزان دیون آزاد و کاهش دامنه پتانسیل عمل عصب حسی در اعصاب مدیان ( $r = -0.77, p < 0.001$ ) و سورا ( $r = -0.52, p < 0.001$ ) مشاهده گردید.

نتیجه گیری: به نظر میرسد کاهش دامنه پتانسیل عمل عصب حسی در اعصاب مدیان و سورا اولین نشانه سمیت عصبی ۰.۲-هگزان دیون بوده و میتواند به عنوان شاخصی مناسب برای غربالگری نوروپاتی بدون علامت در کارگرانی که با هگزان نرمال مواجهه دارند مورد استفاده قرار گیرد.

واژگان کلیدی: کفشان، مواجهه، هگزان نرمال، ۰.۲-هگزان دیون آزاد، مطالعات نوروفیزیولوژیک، نوروپاتی بدون علامت

### مقدمه

می‌شود (EPA 2005). راه اصلی مواجهه کارگران با هگزان نرمال از طریق استنشاق است اما در عین حال جذب پوستی آن نیز امکان پذیر است. (Cardona et al. 1993; Prieto et al. 2003). مطالعات نشان داده‌اند که هگزان نرمال یک سم عصبی می‌باشد و می‌تواند سبب ایجاد پلی-نوروپاتی حسی- حرکتی هم در کارگرانی که به واسطه شغل با این ماده مواجهه دارند

هگزان نرمال ( $C_6H_{14}$ ) یک هیدروکربن راست زنجیر اشباع شده، مایعی است که در شرایط استاندارد بی-رنگ، شفاف و بسیار فرار بوده (HSDB 2002) و به طور وسیع در صنایع شیمیایی و غذایی (استخراج روغن از دانه‌های روغنی و در تولید محصولات نظیر چسبها، لاکها، رنگها، پلاستیک و محصولات لاستیکی) مصرف

محیطی خفیف پس از قطع مواجهه با هگزان نرمال معمولاً به طور کامل بهبود پیدا می‌کنند (Kutlu et al. 2009). در موارد شدیدتر با تشخیص قطعی نوروپاتی محیطی، علاوه بر تشدید تمامی علائم فوق الذکر، کاهش قابل توجه در سرعت‌های هدایت عصب حسی و حرکتی، طولانی شدن مشخص (DL) Distal and F-wave latencies نیز دیده می‌شود (Kutlu et al. 2009; Sadeghniat et al. 2005; Smith and Alber 1997; Chang et al. 1992) که نشان دهنده فرآیند دمیلینه شدن می‌باشد، هر چند که اثرات اولیه در نوروپاتی ناشی از هگزان نرمال روی آکسون‌ها اعمال می‌شود (Chang et al. 1998).

اثرات هگزان نرمال روی سیستم اعصاب محیطی مربوط به مهمترین متابولیت آن، ۰.۲-۵ هگزان دیون، یک گاما دی کتون فعال است (Perbellini et al. 1980; Governa et al. 1987). مطالعات اخیر نشان داده‌اند شاخص‌ترین علامت مورفولوژیک در نوروپاتی‌های ناشی از گاما دی کتون‌ها آتروفی آکسون‌های سیستم‌های اعصاب محیطی و مرکزی است (LoPachin and DeCaprio 2004; LoPachin 2000) و صرف نظر از میزان مواجهه (mg/kg/day) اولین پیامد سمیت عصبی ۰.۲-۵ هگزان دیون در حیوانات آزمایشگاهی می‌باشد (LoPachin and DeCaprio 2005). در واقع آتروفی آکسون‌ها یک رویداد لازم در فرآیند پاتوفیزیولوژیکی است که منجر به سمیت عصبی ۰.۲-۵ هگزان دیون می‌گردد (LoPachin and DeCaprio 2005). محققین اندازه‌گیری ۰.۲-۵ هگزان دیون آزاد (بدون هیدرولیز نمونه‌های ادرار) در ادرار را به عنوان شاخص تماس بیولوژیک برای کارگران در معرض مواجهه با هگزان نرمال توصیه کرده‌اند (dos Santos et al. 2002; Prieto et al. 2003; Perbellini et al. 1981) و انجمن دولتی متخصصین بهداشت صنعتی آمریکا (ACGIH) مقدار ۰/۴ mg/l را به عنوان مرجع برای آن توصیه نموده است (ACGIH 2010).

(Pastore 2002; Sendur and Turan 2009) ; Abbritti et al. 1979; Chang et al. 1992 et al (al) و هم در افرادی که به استنشاق حلال‌های آلی اعتیاد دارند (Glue Sniffers) گردد (Chang et al. 1998; Smith and Albers 1997). در گروه اول به دنبال مواجهه مکرر با مقادیر بیش از حد مجاز هگزان نرمال، به تدریج علائم ضعف عضلانی، و (یا) بی‌حسی و پاراستزیا (Paresthesia) به صورت متقارن ابتدا در اندام تحتانی و سپس در اندام فوقانی پدیدار می‌شوند و به دنبال آنها اختلال در حس‌های لامسه، ارتعاش، درد و درجه حرارت نیز ایجاد می‌شود. علائم حرکتی به دنبال تداوم مواجهه و تنها در موارد شدید نوروپاتی محیطی دیده می‌شوند (Sadeghniat 2005; Chang 1990) et al. در گروه دوم سیر بیماری تحت حاد (Subacute) بوده و عمدتاً علائم حرکتی دیده می‌شوند به طوری که در برخی موارد از سندرم گیلان - باره غیر قابل افتراق می‌باشند (Korobkin et al. 1975) ; Kuwabara et al. 1999).

مطالعات نوروفیزیولوژیک نشان داده که علائم بیماری متناسب با شدت بالینی بیماری می‌باشند (Pastore et al. 1994). در موارد خفیف و بدون علائم بالینی، اختلالات حسی ممکن است تنها یافته‌های بالینی در طول دوره طولانی مدت بیماری باشند همچنین کاهش دامنه پتانسیل عمل عصب حسی (SAP) و کاهش سرعت‌های هدایت عصب حسی و حرکتی (SCV and MCV) نیز ممکن است در اندام‌های انتهایی دیده شوند (Chang et al. 1992). در برخی موارد نیز ممکن است سرعت‌های هدایت عصب حسی و حرکتی در محدوده طبیعی باشند. در کارگران بدون علائم بالینی نوروپاتی، نوروپاتی بدون علامت می‌تواند با برخی علائم غیرطبیعی در مطالعات هدایت عصب (NCS) مانند کاهش دامنه پتانسیل عمل عصب حسی در اعصاب مدیان، اولنار و سورال تشخیص داده شود (Pastore et al. 1994). بیماران مبتلا به نوروپاتی

گرفتند. برای تمام افراد در هر دو گروه پرسش نامه‌ای مشتمل بر سؤالاتی در مورد ویژگی‌های دموگرافیک، استعمال سیگار، سوابق شغلی به‌ویژه مشاغلی با ریسک سمیت عصبی و مواجهه احتمالی با مواد شیمیایی در فعالیت‌های غیرشغلی تکمیل گردید. سابقه پزشکی تمام افراد ثبت شده و معاینات فیزیکی و نوروفیزیولوژیک از آنان به عمل آمد. همچنین آزمایش‌های بیوشیمیایی نظیر شمارش سلول‌های خونی (CBC)، سرعت رسوب گلبولی (ESR)، اوره خون (BUN)، آزمایش‌های عملکرد کلیه، کبد، و تیروئید (( Kidney, Liver, and Thyroid Function Tests (LFT, KFT, TFT) و آزمایش ادرار (Urinalysis) برای همه افراد انجام شد. افراد با سابقه آسیب و یا ضربه (Trauma) شدید به سر و اندام-های فوقانی و تحتانی، بیماری‌های عضلانی-عصبی ارثی یا اکتسابی، اختلالات متابولیک، سابقه مصرف داروهای نوروتوکسیک، سابقه مواجهه با سایر مواد شیمیایی نوروتوکسیک به غیر از هگزان نرمال و افراد مبتلا و حتی مظنون به بیماری‌های کلیوی، کبدی و تیروئید از مطالعه حذف شدند. افراد با LFT, KFT, TFT, ESR, BUN, CBC غیرطبیعی نیز وارد مطالعه نشدند. تمامی افراد شرکت کننده فرم شرکت آگاهانه در مطالعه را تکمیل و امضاء نمودند.

غلظت هگزان نرمال در نمونه‌های جمع‌آوری شده از ناحیه تنفسی کارگران اندازه‌گیری شده و میانگین زمانی مواجهه آنان محاسبه گردید. همچنین برای پایش زیستی کارگران نمونه‌های ادرار در پایان شیفت کاری آخرین روز هفته کاری (پنجشنبه) جمع‌آوری گردید.

مطالعات نوروفیزیولوژیک: مطالعات نوروفیزیولوژیک شامل مطالعات هدایت عصب حسی و حرکتی برای عصب‌های مدیان، اولنار، تیبیال، سورال و پرونیال در اندام‌های فوقانی چپ و راست و الکترومیوگرافی عضلات دیستال، ظرف مدت حداکثر ۵ روز پس از جمع-آوری نمونه‌های ادرار برای اندازه‌گیری غلظت ۵،۲-هگزان دیون آزاد، توسط پزشک متخصص (نویسنده

نوروپاتی محیطی به دنبال مواجهه شغلی کارگران با محدوده وسیعی از تراکم هگزان نرمال ( $106-8800 \text{ mg/m}^3$ ) در مطالعات مختلف گزارش شده است (Mutti et al. 1982 ; Chang et al. 1992). اغلب مطالعات گذشته دارای محدودیت‌هایی نظیر عدم اندازه‌گیری مواجهه کارگران با هگزان نرمال و غلظت ادراری ۵،۲-هگزان دیون در ادرار آنان و نیز نداشتن گروه کنترل بوده‌اند. در برخی مطالعات نیز مشخص نیست که تراکم‌های گزارش شده مربوط به خود هگزان نرمال بوده است یا مربوط به هگزان (هگزان نرمال و سایر ایزومرهای آن). همچنین در اغلب مطالعات مواجهه کارگران با هگزان نرمال و غلظت ادراری ۵،۲-هگزان دیون پس از ایجاد نوروپاتی محیطی در کارگران و مراجعه آنان به مراکز درمانی، روزها پس از توقف مواجهه با هگزان نرمال، اندازه‌گیری و گزارش شده‌اند (Sadeghniat et al. ; Kutlu et al. 2009 ; Chang 1990 ; Chang et al. 1992 al. 2005) با توجه به آنچه گفته شد مطالعه حاضر با اهداف ذیل طراحی و اجرا شد:

الف) آیا مواجهه با هگزان نرمال در تراکم‌های کمتر از حد مواجهه مجاز (TLV) باعث ایجاد علائم غیرطبیعی در مطالعات نوروفیزیولوژیک کارگران بدون علائم بالینی نوروپاتی محیطی می‌گردد؟

ب) آیا ارتباطی میان این علائم غیرطبیعی احتمالی با غلظت ادراری ۵،۲-هگزان دیون آزاد، میانگین زمانی مواجهه با هگزان نرمال، و طول مدت مواجهه با این حلال سمی وجود دارد؟

## روش کار

افراد و طراحی مطالعه: تعداد ۳۸ کارگر مرد مشغول به کار در ۶ کارگاه تولید کفش که به دلیل استفاده از چسب‌های حاوی هگزان نرمال با این حلال سمی مواجهه داشتند و ۲۰ نفر فرد سالم که از نظر جنس و سن با آنها قابل مقایسه بودند (گروه مرجع) مورد ارزیابی قرار

پایش بیولوژیک: برای اندازه‌گیری غلظت ادراری ۰,۲-۵- هگزان دیون آزاد از روش تدوین شده توسط دوس سانتوس و همکارانش استفاده شد ( Dos Santos et al. 2002). نمونه‌های ادرار در پایان شیفت‌کاری آخرین روز هفته (پنجشنبه) جمع‌آوری شده و تا زمان تجزیه در دمای ۴- درجه سانتی گراد نگهداری شدند. نمونه‌های ادرار با وزن مخصوص خارج از محدوده  $1/0.3 - 1/0.1 \text{ g/cm}^3$  دور ریخته شدند. توضیحات بیشتر در خصوص پایش بیولوژیک کارگران و اندازه‌گیری غلظت ادراری ۰,۲-۵- هگزان دیون آزاد در مقاله منتشر شده دیگری از مولفین مطالعه حاضر در دسترس می‌باشد (Neghab et al. 2011).

تجزیه و تحلیل آماری: با استفاده از نرم افزار آماری SPSS نسخه ۱۶، پارامترهای آماری توصیفی شامل میانگین حسابی و هندسی، انحراف معیار، میانه، و کمینه و بیشینه مقادیر مربوط به ارزیابی مواجهه تنفسی و پایش بیولوژیک کارگران محاسبه شدند. داده‌های به دست آمده از مطالعات هدایت عصب در کارگران در معرض مواجهه و گروه مرجع با آزمون ناپارامتری من-ویننی یو تست مقایسه شدند. همچنین ارتباط میان علائم غیرطبیعی در مطالعات هدایت عصب با غلظت ادراری ۰,۲-۵- هگزان دیون آزاد، میانگین زمانی مواجهه کارگران، و طول مدت مواجهه کارگران با هگزان نرمال با استفاده از آزمون ناپارامتری اسپیرمن بررسی گردید. در تمام آزمون‌ها سطح اطمینان ۹۵ درصد در نظر گرفته شده است.

## نتایج

از ۳۸ کارگر در معرض مواجهه با هگزان نرمال در ۶ کارگاه مورد مطالعه ۱۱ نفر شرایط ورود به مطالعات نوروفیزیولوژیک را نداشته و از مطالعه حذف شدند. تعداد کارگران در کارگاه‌های مختلف بین ۴ تا ۸ نفر بودند. میانگین سنی و سابقه کار ۲۷ نفر کارگر باقی مانده در مطالعه به ترتیب  $5/4 \pm 25/8$  سال و  $4/2 \pm 4/2$  سال بود. متوسط شیفت کاری کارگران  $9/2$  ساعت بوده و ۶ روز در هفته مشغول کار بودند. تنها ۷٪ کارگران سیگاری بودند.

سوم) انجام شد. با استفاده از دستگاه Medelec Synergy Electromyogram با الکترودهای تحریک کننده و ثبت کننده سطحی در هر یک از افراد Distal latency. دامنه و مدت زمان پتانسیل عمل عصب حسی (SAP) و پتانسیل عمل عصب حرکتی (MAP)، موج F، و سرعت‌های هدایت عصب حسی و حرکتی (MCV and SCV) ثبت گردیدند. و نتایج آن با گروه مرجع مقایسه شد. به منظور اجتناب از خطای بین مشاهده‌گر مطالعات نوروفیزیولوژیک برای کلیه افراد مورد مطالعه توسط یک نفر انجام می‌شد.

ارزیابی مواجهه پایش هوا: از آنجا که کارگران در کارگاه‌هایی با مساحت کوچک ( حداکثر ۲۰ متر مربع) و در نتیجه در فواصل بسیار نزدیک به یکدیگر مشغول کار بودند و همچنین همه آنها دارای وظایف مشابه بوده و با موای شیمیایی یکسانی (چسب) نیز مواجهه داشتند لذا می‌توان آنان را به عنوان گروه‌های با مواجهه یکسان در نظر گرفت. بنابراین از ۲۷ کارگر شرکت کننده در مطالعه تعداد ۱۲ نفر از (از هر کارگاه ۲ نفر) به طور تصادفی برای نمونه‌برداری از هوا به منظور مشخص کردن میانگین زمانی مواجهه فردی آنان با هگزان نرمال انتخاب شدند. برای نمونه‌برداری و تجزیه نمونه‌های هوا از روش انستیتوی ملی ایمنی و بهداشت حرفه‌ای آمریکا استفاده شد (NIOSH 2003). در مجموع تعداد ۸۴ نمونه هوا (۷ نمونه هوا برای هر نفر) با استفاده از پمپ نمونه- برداری فردی با دبی ثابت مدل SKC-۲۲۴ PCTX۸ و لوله‌ی جاذب سطحی مدل SKC ۲۲۶-۰۱ حاوی دو قسمت زغال فعال ۱۰۰ و ۵۰ میلی‌گرمی که توسط ۲ میلی‌متر فوم اورتان از هم جدا شده‌اند در شرایط طبیعی کار با دبی ۰/۲ لیتر در دقیقه از ناحیه تنفسی کارگران جمع‌آوری شد. توضیحات بیشتر در خصوص اندازه‌گیری مواجهه فردی کارگران با هگزان نرمال در مقاله منتشر شده دیگری از مولفین مطالعه حاضر در دسترس می‌باشد (Neghab et al. 2011).

طول مدت مواجهه با هگزان نرمال ارتباط معنی داری بدست نیامد.

### بحث

در مطالعه حاضر کارگران در شیفتهای کاری بیش از ۸ ساعت مشغول به کار بودند و بنابراین هم تعداد ساعات کار در روز (۹/۲ ساعت) و هم تعداد روزهای کار در هفته آنان (۶ روز) از مبنای مربوط به تعیین TLV-TWA از سوی ACGIH یعنی ۸ ساعت کار در روز و ۵ روز کار در هفته بیشتر بوده است. برای تصحیح اثرات تفاوت در دورههای کار و استراحت کارگران روی مواجهه آنان کاربرد معادله بریف و اسکالا توصیه شده است (۲۰۱۰ ACGIH). با استفاده از این معادله میانگین زمانی مواجهه مجاز (TLV-TWA) با هگزان نرمال برای شیفتهای کاری ۹/۲ ساعتی  $141 \text{ mg/m}^3$  محاسبه گردید. بنابراین میانگین زمانی مواجهه کارگران با هگزان نرمال در مطالعه حاضر ( $83/2 \text{ mg/m}^3$ ) از میانگین زمانی مواجهه مجاز ۸ ساعته ( $176 \text{ mg/m}^3$ ) (۸ h-TLV-TWA) توصیه شده از سوی ACGIH و از میانگین زمانی مواجهه مجاز ۹/۲ ساعتی ( $141 \text{ mg/m}^3$ ) (۹/۲ h-TLV-TWA) محاسبه شده براساس معادله بریف و اسکالا فراتر نرفته است (جدول ۱). همانطور که قبلاً اشاره شد جزئیات بیشتر در مورد نتایج پایش هوا و پایش بیولوژیک کارگران در مقاله منتشر شده دیگری از مولفین مطالعه حاضر در دسترس می باشد (Neghab et al. 2011).

در مطالعه حاضر دامنه پتانسیل عمل عصب حسی (SAP) در اعصاب مدیان و سورال کارگران در معرض مواجهه با هگزان نرمال نسبت به گروه مرجع به شکل معنی داری کمتر بود. لازم به ذکر است که هیچ یک از کارگران دارای سابقه خانوادگی بیماریهای عصبی-عضلانی نبودند. همچنین هیچ یک از آنان دارای ریسک فاکتورهای موثر بر عملکرد عصبی مانند دیابت و الکلیسم نبوده و آزمایشات بیوشیمیایی آنان غیرطبیعی نبودند. بعلاوه معاینات فیزیکی و Stretch Reflexes در همه آنان

آنالیز کیفی نمونه های هوا با دستگاه کروماتوگرافی گازی مدل Agilent ۷۸۹۰A/۵۹۷۵C GC/MS حضور بخارات هگزان نرمال، پنتان، سیکلو هگزان، تولوئن و اتیل استات را در هوای کارگاههای مورد مطالعه نشان داد.

پارامترهای آماری مربوط به مواجهه با هگزان نرمال و غلظت ادراری ۵،۲- هگزان دیون آزاد در جدول ۱ ارائه شده است. میانگین زمانی مواجهه (h-TWA ۹/۲) با هگزان نرمال و میانگین حسابی غلظت ادراری ۵،۲- هگزان دیون آزاد در کارگران به ترتیب  $83/2 \text{ mg/m}^3$  و  $0/23 \text{ mg/l}$  برآورد گردید که از حدود مجاز توصیه شده از سوی انجمن دولتی متخصصین بهداشت صنعتی آمریکا ( $\text{TLV-TWA} = 176 \text{ mg/m}^3$ ;  $\text{BEI} = 0/4 \text{ mg/l}$ ) فراتر نرفته اند.

نتایج مطالعات نوروفیزیولوژیک اندامهای فوقانی و تحتانی راست در کارگران در معرض مواجهه و گروه مرجع در جداول ۲ و ۳ نشان دادن شده است. همانگونه که ملاحظه می شود میانگین دامنه پتانسیل عمل عصب حرکتی (MAP)، سرعتهای هدایت عصب حسی و حرکتی (MCV and SCV)، Distal Latency، عصب حسی و حرکتی و موج F در دو گروه تفاوت آماری معنی داری ندارند. هر چند میانگین سرعتهای هدایت عصب حسی (SCV) در اعصاب مدیان، اولنار و سورال کمتر از گروه مرجع بود اما تفاوت معنی داری با هم نداشتند. بر عکس، دامنه پتانسیل عمل عصب حسی (SAP) در اعصاب مدیان و سورال کارگران در معرض مواجهه با هگزان نرمال نسبت به گروه مرجع به شکل معنی داری کمتر بود (جدول ۳).

کاهش معنی داری میان غلظت ادراری ۵،۲- هگزان دیون آزاد و دامنه پتانسیل عمل عصب حسی (SAP) در عصبهای مدیان ( $r = -0/67$ ,  $p < 0/001$ ) و سورال ( $r = -0/52$ ,  $p < 0/008$ ) مشاهده شد (جدول ۴) اما میان این کاهش با میانگین زمانی مواجهه (TWA) و

پتانسیل عمل عصب حرکتی در اعصاب مدیان و اولنار را در ۹۵ کارگر در معرض مواجهه با هگزان نرمال که فاقد بیماری‌ها و اختلالات موثر بر سیستم اعصاب محیطی بودند در مقایسه با ۵۲ کارگر فاقد مواجهه که از نظر سن، جنس و سابقه کار با کارگران دارای مواجهه قابل مقایسه بودند، گزارش کرده‌اند (Mutti et al. 1982). در مطالعه موتی و همکارانش کارگران مورد مطالعه بر اساس میزان مواجهه با هگزان نرمال به دو گروه با مواجهه کم ( $TWA = 243 \text{ mg/m}^3$ ) و زیاد ( $TWA = 474 \text{ mg/m}^3$ ) تقسیم شده بودند که در هر دو گروه مواجهه کارگران هم از حد مجاز توصیه شده از سوی ACGIH و هم از مواجهه کارگران در مطالعه حاضر بیشتر بوده است (۲/۴ تا ۵/۷ برابر). بنابراین این مواجهه بسیار بالا و همچنین مواجهه همزمان کارگران با متیل اتیل کتون که باعث افزایش سمیت عصبی ۵،۲- هگزان دیون می‌شود می‌تواند به خوبی علت کاهش سرعت‌های هدایت عصب را در مطالعه موتی و همکارانش توجیه کند. بر عکس، وانگ و همکارانش کاهش معنی‌داری را در سرعت‌های هدایت عصب حرکتی در اعصاب مدیان، اولنار و پرونیال در کارگران در معرض مواجهه با غلظت‌های کمتر از  $88 \text{ mg/m}^3$  هگزان نرمال (تقریباً معادل نصف مقدار TLV-TWA) گزارش کرده‌اند (Wang et al. 1986). وانگ و همکارانش چنین نتیجه‌گیری کرده‌اند که این یافته‌های آنان بدلیل مواجهه طولانی مدت کارگران با هگزان نرمال به دلیل شیفت‌های کاری بیش از ۸ ساعت بوده است. شایان ذکر است در مطالعه وانگ و همکارانش مواجهه فردی کارگران تنها بر اساس یک نمونه هوای یک ساعته اندازه‌گیری شده است و لذا نمی‌تواند برآورد صحیحی از مواجهه واقعی کارگران با هگزان نرمال باشد.

در مطالعه حاضر هر چند سرعت‌های هدایت عصب حسی و حرکتی در کارگران در معرض مواجهه با گروه مرجع تفاوت معنی‌داری نداشت اما میانگین آنها در عصب‌های مدیان، اولنار و سورال در کارگران در معرض مواجهه با هگزان نرمال کمتر از گروه مرجع بود. این یافته‌ها نشان

طبیعی بود و علائمی دال بر Denervation الکترومیوگرافی آنان مشاهده نشد. همچنین هیچ یک از کارگران علائم مشخصه نوروپاتی از قبیل بی‌حسی، سوزن سوزن شدن (Tingling) و ضعف عضلانی را گزارش نکردند. بنابراین با توجه به اینکه هگزان نرمال تنها ماده نورو-توکسیکی بوده است که کارگران با آن مواجهه داشته‌اند می‌توان چنین نتیجه‌گیری کرد که این علائم غیرطبیعی در مطالعات هدایت عصب کارگران احتمالاً ناشی از مواجهه آنان با این حلال سمی بوده است. این یافته‌ها با نتایج مطالعه پاستور و همکارانش که کاهش معنی‌دار دامنه پتانسیل عمل عصب حسی در اعصاب مدیان، اولنار و سورال را در کارگران در معرض مواجهه با هگزان نرمال که میانگین غلظت ادراری ۵،۲- هگزان دیون کل در آنان  $11/02 \text{ mg/l}$  بود گزارش کرده‌اند همخوانی دارد هر چند که پاستور و همکارانش در مطالعه خود میزان مواجهه کارگران با هگزان نرمال را گزارش کرده‌اند (Pastore et al. 1994). همچنین چانگ و همکارانش در کارگران سالم بدون علائم بالینی نوروپاتی محیطی، کاهش دامنه پتانسیل عمل عصب حسی در عصب مدیان را به عنوان تنها علامت غیرطبیعی در مطالعات هدایت عصب کارگران در معرض مواجهه با هگزان نرمال نسبت به یک گروه مرجع که از نظر سن و جنس با هم قابل مقایسه بودند را گزارش کرده‌اند (Chang et al. 1992).

هر چند در مطالعه حاضر میانگین سرعت‌های هدایت عصب حسی و حرکتی و دامنه پتانسیل عمل عصب حرکتی در اعصاب مورد مطالعه، در دو گروه تفاوت معنی‌دار آماری نداشت (جداول ۲ و ۳) محققین دیگری در مطالعات خود کاهش قابل توجه سرعت‌های هدایت عصب حسی و حرکتی، و کاهش معنی‌دار دامنه پتانسیل عمل عصب حرکتی را در کارگران بدون علائم بالینی در معرض مواجهه با هگزان نرمال گزارش کرده‌اند. به عنوان مثال موتی و همکارانش کاهش معنی‌دار در سرعت‌های هدایت عصب حرکتی و افزایش مدت زمان

گزارش کرده‌اند (Pastore et al. 1994). این یافته هر چند غیر معمول به نظر می‌رسد اما علت آن را می‌توان به تفاوت‌های موجود در حساسیت (Susceptibility) کارگران به هگزان نرمال به دلیل وجود تفاوت‌های فردی در متابولیسم این ماده شیمیایی توسط سیتوکروم P-۴۵۰ نسبت داد.

### نتیجه گیری

نتایج مطالعه حاضر نشان می‌دهد که مواجهه شغلی با هگزان نرمال تحت سناریوی شرح داده شده در این مطالعه (مواجهه با مقادیر کمتر از حد مجاز توصیه شده (TLV-TWA) و شیفت‌های کاری بیش از ۸ ساعت) باعث ایجاد علائم غیرطبیعی در مطالعات هدایت عصب به صورت کاهش در پتانسیل عمل عصب حسی در اعصاب مدیان و اولنار می‌شود که این کاهش با غلظت ادراری ۰٫۲-۵ هگزان دیون آزاد ارتباط معنی‌داری دارد. بنابراین می‌توان چنین نتیجه‌گیری کرد که این علائم غیرطبیعی در مطالعات هدایت عصب می‌توانند به عنوان شاخص‌های مناسبی برای شناسایی و تشخیص زود هنگام نوروپاتی محیطی ناشی از هگزان نرمال در کارگرانی که با این حلال سمی مواجهه دارند اما هنوز علائم بالینی نوروپاتی محیطی در آنها بروز نکرده است مورد استفاده قرار گیرند.

### تشکر و قدردانی

این مطالعه از سوی معاونت تحقیقات و فناوری دانشگاه علوم پزشکی شیراز در قالب طرح تحقیقاتی شماره ۲۱۷۳-۲۲-۰۱-۸۹ حمایت مالی شده است. مولفین از همکاری سرپرست‌ها و کارگران کارگاه‌های تولید کفش در انجام این مطالعه کمال تشکر را دارند. مطالعه حاضر بر گرفته از بخشی از نتایج پایان‌نامه آقای اسماعیل سلیمانی (مؤلف دوم) دانشجوی کارشناسی ارشد رشته بهداشت حرفه‌ای دانشکده بهداشت و تغذیه دانشگاه علوم پزشکی شیراز می‌باشد که زیر نظر و به راهنمایی دکتر مسعود نقاب (مؤلف اول) انجام گردیده است.

می‌دهد ضایعه اولیه ناشی از ۰٫۲-۵ هگزان دیون روی آکسون‌ها اعمال می‌شود و دمیلینه شدن در مراحل بعدی پیشرفت بیماری و به دنبال آسیب دیدن آکسون‌ها اتفاق می‌افتد (Chang 1998).

میان کاهش دامنه پتانسیل عمل عصب حسی (SAP) در اعصاب مدیان و سورال با میانگین زمانی مواجهه کارگران با هگزان نرمالی ارتباطی مشاهده نشد. برعکس، میان این علائم غیر طبیعی در مطالعات هدایت عصب و غلظت ادراری ۰٫۲-۵ هگزان دیون آزاد ارتباط معنی‌دار آماری بدست آمد (جدول ۴) که با نتایج گاورنا و همکارانش که ارتباط معنی‌داری میان غلظت ادراری ۰٫۲-۵ هگزان دیون کل (میانگین ۶/۸ mg/l) و امتیازهای مورد استفاده برای ارزیابی علائم غیرطبیعی در الکترونورومیوگرافی افراد در معرض مواجهه با هگزان نرمال را گزارش کرده‌اند همخوانی دارد (Governa et al. 1987). از سوی دیگر، پاستور و همکارانش در ۲۰ کارگر در معرض مواجهه با هگزان نرمال ارتباط معنی‌داری را میان غلظت ادراری ۰٫۲-۵ هگزان دیون کل (میانگین  $4/5 \pm 11/02$  mg/l) و علائم غیر طبیعی در مطالعات نوروفیزیولوژیک مشاهده نکردند (Pastore et al. 1994). علت نتایج متناقض در مطالعات گذشته که در آنها ۰٫۲-۵ هگزان دیون کل اندازه‌گیری و گزارش شده است را می‌توان در تاثیر اسیدیته (pH) نمونه‌های ادرار در اندازه‌گیری این متابولیت جستجو کرد. چرا که مشخص شده است افزایش اسیدیته ادرار باعث افزایش مقدار ۰٫۲-۵ هگزان دیون می‌گردد که علت آن تبدیل سایر متابولیت‌های غیر سمی هگزان نرمال، بویژه ۰٫۴-۵ دی هیدروکسی-۲- هگزانون، به ۰٫۲-۵ هگزان دیون می‌باشد (Fedtke and Bolt. 1986). همانند اغلب مطالعات دیگر (Chang et al. 1992; Wang et al. 1986; Abbritti et al. 1976; Cianchitti et al. 1976) در مطالعه حاضر نیز ارتباط معنی‌داری میان علائم غیرطبیعی در مطالعات هدایت عصب و طول مدت مواجهه مشاهده نگردید، هر چند پاستور و همکارانش در مطالعه خود چنین ارتباطی را

جدول ۱- تراکم هگزان نرمال در هوای تنفسی ( $\text{mg}/\text{m}^3$ )، غلظت ادراری ۰،۲- هگزان دیون آزاد ( $\text{mg}/\text{l}$ ) و حدود مجاز TLVs and BEI (ACGIH 2010) نوروپاتی بدون علامت در کارگران در معرض مواجهه با هگزان نرمال

پارامتر های توصیفی	۰،۲- هگزان دیون آزاد	هگزان نرمال
تعداد	۲۷	۸۴
متوسط*	۰،۲۳	۱۱۵
انحراف معیار	۰،۰۶	۵۹/۸
حداقل	۰،۱۲	۱۷
حداکثر	۰،۳۶	۲۹۸
میانه	۰،۱۹	۹۹/۴
میانگین هندسی	۰،۲۱	۱۰۴
<b>۹/۲ h-TWA**</b>	-	۸۳/۲ (۵۲-۱۱۹)
<b>۸ h-TLV-TWA<sup>†</sup></b>	-	۱۷۶
<b>۹/۲ h-TLV-TWA<sup>††</sup></b>	-	۱۴۱
<b>BEI</b>	۰/۴	-

\* میانگین تراکم هگزان نرمال در نمونه های هوای ناحیه تنفسی کارگران

\*\* میانگین زمانی مواجهه کارگران در شیفت کاری ۹/۲ ساعته

<sup>†</sup> میانگین زمانی مواجهه توصیه شده برای شیفت کاری ۸ ساعته (TLV-TWA, ACGIH 2010)

<sup>††</sup> میانگین زمانی مواجهه مجاز برای شیفت کاری ۹/۲ ساعته بر اساس معادله بریف و اسکالا

(۹/۲ h-TLV-TWA)

جدول ۲- نتایج مطالعات نوروفیزیولوژیک اعصاب حرکتی در کارگران در معرض مواجهه و گروه مرجع\* نوروپاتی بدون علامت در

کارگران در معرض مواجهه با هگزان نرمال

Nerve	گروه مواجهه یافته (تعداد=۲۷)	گروه کنترل (تعداد=۲۰)
<b>Median</b>		
DL (ms)	۳/۶ ± ۰/۰۷	۳/۷ ± ۰/۰۱
MAP (mV)	۶/۱ ± ۰/۴	۶/۳ ± ۰/۶
MCV (wrist-elbow) (m/s)	۵۸/۶ ± ۳/۲	۵۷/۴ ± ۴/۴
<b>Ulnar</b>		
DL (ms)	۳/۱ ± ۰/۱	۳ ± ۰/۱۴
MAP (mV)	۵/۴ ± ۰/۷	۵/۲ ± ۰/۳
MCV (wrist-elbow) (m/s)	۵۶/۵ ± ۴/۲	۵۷/۷ ± ۳/۱
<b>Posterior tibial</b>		
DL (ms)	۴/۲ ± ۰/۲	۴/۳ ± ۰/۴
MAP (mV)	۵/۷ ± ۰/۶	۵/۹ ± ۰/۹
MCV (ankle-popliteal fossa) (m/s)	۵۲/۲ ± ۴/۵	۵۲ ± ۵/۲
F-Wave Latency (ms)	۴۸/۳ ± ۰/۶	۴۸/۸ ± ۰/۲
<b>Peroneal</b>		
DL (ms)	۴/۱ ± ۰/۲۳	۴/۲ ± ۰/۳۱
MAP (mV)	۳/۳ ± ۰/۱۱	۳/۶ ± ۰/۲
MCV (ankle-fibula head) (m/s)	۵۳/۴ ± ۳/۷	۵۲/۶ ± ۲/۹

\* تفاوت میان گروه مواجهه یافته و گروه مرجع معنی دار نیست (آزمون: من ویتنی یو تست،  $p > ۰/۰۵$ )

جدول ۳- نتایج مطالعات نوروفیزیولوژیک اعصاب حسی در کارگران در معرض مواجهه و گروه مرجع: نوروپاتی بدون علامت در کارگران در معرض مواجهه با هگزان نرمال

Nerve	گروه مواجهه یافته (تعداد=۲۷)	گروه کنترل (تعداد=۲۰)	p-value
<b>Median</b>			
DL (ms)	۳/۴ ± ۰/۶	۳/۳ ± ۰/۲	۰/۴
SAP (μV)	۳۷ ± ۳/۱	۳۹/۴ ± ۳/۱	۰/۰۰۳*
SCV (3rd finger-wrist) (m/s)	۵۵/۴ ± ۲/۴	۵۷/۶ ± ۳/۸	۰/۳
<b>Ulnar</b>			
DL (ms)	۳ ± ۰/۲	۳ ± ۰/۷	۰/۲
SAP (μV)	۳۴/۹ ± ۳/۳	۳۵/۹ ± ۲/۸	۰/۱
SCV (5th finger-wrist) (m/s)	۵۲/۸ ± ۳/۵	۵۴/۴ ± ۳/۱	۰/۰۵۶
<b>Sural</b>			
DL (ms)	۳/۲ ± ۰/۵	۳/۲ ± ۰/۱	۰/۴
SAP (μV)	۲۵ ± ۱/۸	۲۷ ± ۴/۲	< ۰/۰۰۱*
SCV (foreleg-lateral malleolus) (m/s)	۴۹/۱ ± ۳/۸	۵۰/۶ ± ۱/۴	۰/۵

\* تفاوت میان گروه مواجهه یافته و گروه مرجع معنی دار است. (آزمون: من ویتنی یو تست،  $p < ۰/۰۵$ )

جدول ۴- ارتباط میان کاهش دامنه پتانسیل عمل اعصاب حسی (SAP) مدیان و سورال با غلظت ادراری ۵،۲- هگزان دیون آزاد (تعداد=۲۷): نوروپاتی بدون علامت در کارگران در معرض مواجهه با هگزان نرمال

عصب	ضریب همبستگی اسپیرمن	p-value
مدیان	- ۰/۶۷	< ۰/۰۰۱
سورال	- ۰/۵۲	< ۰/۰۰۸

## References

- Abbritti, G., Siracusa, A., Cianchetti, C., Coli, C.A., Curradi, F., Perticoni, G.F. and De Rosa, F., 1976. Shoe-makers' polyneuropathy in Italy: the aetiological problem, *Br J Ind Med*, **33**(2), pp. 92-9.
- American Conference of Governmental Industrial Hygienists., 2010. Threshold Limit Values and Biological Exposure Indices. ACGIH, Cincinnati, OH.
- Cardona, A., Marhuenda, D., Marti, J., Brugnone, F., Roel, J. and Perbellini, L., 1993. Biological monitoring of occupational exposure to n-hexane by measurement of urinary 2,5 hexanedione, *Int Arch Occup Environ Health*, **65**(1), pp. 71-4.
- Chang, Y.C., 1990. Patients with n-hexane-induced polyneuropathy: a clinical follow up, *Br J Ind Med*, **47**(7), pp. 485-89.
- Chang, C.M., Yu, C.W., Fong, K.Y., Leung, S.Y., Tsin, T.W., Yu, Y.L., Cheung T.F. and Chan, S.Y., 1992. N-hexane neuropathy in offset printers, *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, **56**(5), pp. 538-42.
- Chang, A.P., England, J.D., Garcia, C.A. and Summer, A.J., 1998. Focal conduction block in n-hexane polyneuropathy, *Muscle and Nerve*, **21**(7), pp. 964-69.
- Cianchetti, C., Abbritti, G., Perticoni, G., Siracusa, A. and Curradi, F., 1976. Toxic polyneuropathy of shoe-industry workers. A study of 122 case, *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, **39**(12), pp. 1151-161.
- dos Santos, C.R., Passarelli, M.M. and de Souza Nascimento, E., 2002. Evaluation of 2,5-hexanedione in urine of workers exposed to n-hexane in Brazilian shoe factories, *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci*, **778**(1-2), pp. 237-244.
- Environmental Protection Agency., 2005. Toxicological review of n-hexane. In support of summary information on the Integrated Risk Information System (IRIS). U.S. Environmental Protection Agency, Washington DC.
- Fedtke, N. and Bolt, H.M., 1986. Methodological investigations on the determination of n-hexane metabolites in urine, *Int Arch Occup Environ Health*, **57**(2), pp. 149-58.
- Governa, M., Calisti, R., Coppa, G., Tagliavento, G., Colombi, A. and Troni, W., 1987. Urinary excretion of 2,5-hexanedione and peripheral polyneuropathies in workers exposed to hexane, *J Toxicol Environ Health*, **20**(3), pp. 219-28.
- Hazardous Substances Data Bank (HSDB)., 2002. Information from the Hazardous Substances Data Bank. n-Hexane. Toxicology Data Network System. National Library of Medicine, Bethesda, MD.
- Korobkin, R., Asbury, A.K., Sumner, A.J. and Nielsen, S.L., 1975. *Glue sniffing neuropathy*, *Arch Neurol*, **32**(3), pp. 158-62.
- Kuwabara, S., Kai, M.R., Nagase, H. and Hattori, T., 1999. N-hexane neuropathy caused by addictive inhalation: clinical and electrophysiological features, *Euro J Neurol*, **41**(3), pp. 163-67.
- Kutlu, G., Gomceli, Y.B., Sonmez, T. and Inan, L.E., 2009. Peripheral neuropathy and visual evoked potential changes in workers exposed to n-hexane, *J Clin Neurosci*, **16**(10), pp. 1296-99.
- LoPachin, R.M., Lehning, E.J., Opanashuk, L.A. and Jortner, B.S., 2000. Rate of Neurotoxicant Exposure Determines Morphologic Manifestations of Distal Axonopathy, *Toxicol Appl Pharmacol*, **167**(2), pp. 75-86.
- LoPachin, R.M. and DeCaprio, A.P., 2004.  $\gamma$ -Diketone neuropathy: axon atrophy and the role of cytoskeletal protein adduction, *Toxicol Appl Pharmacol*, **199**(1), pp. 20-34.
- LoPachin, R.M. and DeCaprio, A.P., 2005. Protein Adduct Formation as a Molecular Mechanism in Neurotoxicity, *Toxicol Sci*, **86**(2), pp. 214-25.

- Mutti, A., Cavatorta, A., Lucertini, S., Arfini, G., Falzoi, M. and Franchili, I., 1982. Neurophysiological changes in workers exposed to organic solvents in a shoe factory, *Scand J Work Environ Health*, **8**(1), pp. 136-41.
- National Institute for occupational Safety and Health., 2003. Manual of Analytical Methods. NIOSH, Cincinnati, OH.
- Neghab, M., Soleimani, E. and Rajeefard, A., 2011. Assessment of Occupational Exposure to n-hexane: A Study in Shoe Making Workshops, *Res J Environ Toxicol*, **5**(5), pp. 293-300.
- Pastore, C., Marhuenda, D., Marti, J. and Cardona, A., 1994. Early diagnosis of n-hexane-caused neuropathy, *Muscle and Nerve*, **17**(9), pp. 981-86.
- Pastore, C., Izura, V., Marhuenda, D., Prieto, M.J., Roel, J. and Cardona, A., 2002. Partial conduction blocks in N-hexane neuropathy, *Muscle and Nerve*, **26**(1), pp. 132-35.
- Perbellini, L., Brugnone, F. and Faggionato, G., 1981. Urinary excretion of the metabolites of n-hexane and its isomers during occupational exposure, *Br J Ind Med*, **38**(1), pp. 20-26.
- Perbellini, L., Brugnone, F. and Pavan, I., 1980. Identification of the metabolites of n-hexane, cyclohexane, and their isomers in men's urine, *Toxicol Appl Pharmacol*, **53**(2), pp. 220-29.
- Prieto, M.J., Marhuenda, D., Roel, J. and Cardona, A., 2003. Free and total 2,5-hexanedione in biological monitoring of workers exposed to n-hexane in the shoe industry, *Toxicol Lett*, **145**(3), pp. 249-60.
- Sadeghniat, K., Pooryaghoob, G. and Rafeemanesh, E., 2005. N-hexane neuropathy due to shoemaking: report of five cases, *Acta Medica Iranica*, **43**(1), pp. 71-4.
- Sendur, O.F. and Turan, Y., 2009. Toxic Neuropathy Due to N-Hexane: Report of Three Cases, *Inhal. Toxicol*, **21**(3), pp. 210-14.
- Smith, A.G. and Albers, J.W., 1997. N-hexane neuropathy due to rubber cement sniffing, *Muscle and Nerve*, **20**(11), pp. 1445-50.
- Wang, J.D., Chang, Y.C., Kao, K.P., Huang, C.C., Lin, C.C. and Yeh, W.Y., 1986. An outbreak of n-hexane induced polyneuropathy among press proofing workers in Taipei, *Am J Ind Med*, **10**(2), pp. 111-18.

## Subclinical neuropathy in workers occupationally exposed to n-hexane

*Neghab, M., Ph.D.* Professor, Department of Occupational Health, School of Health and Nutrition, Shiraz University of Medical Sciences, Shiraz, Iran

*Soleimani, E., MSc.* student, Department of Occupational Health, Student Research Committee, School of Health and Nutrition, Shiraz University of Medical Sciences, Shiraz, Iran- Corresponding Author: esoleimani61@gmail.com

*Khamoushian, K., Ph.D.* Physiatrist, Department of Physical Medicine and Rehabilitation, Farabi Training Hospital, Kermanshah University of Medical Sciences, Kermanshah, Iran

Received: Apr 16, 2012

Accepted: Sep 16, 2012

### ABSTRACT

**Background and Aims:** n-Hexane is widely used in the production of glues, lacquers, paints, plastics, and rubber products. Consequently, a significant potential for exposure to this toxic solvent exists in industrial settings. This study was undertaken to assess the neurophysiological abnormalities in shoe-makers occupationally exposed to n-hexane and determine whether these abnormalities have any correlation with important occupational parameters.

**Materials and Methods:** Neurophysiological examinations of upper and lower extremities were made in 27 male-workers, and the results were compared with a sex- and age-matched reference group. In addition, the extent of exposure of individual workers and their urinary concentration of free 2,5-hexanedione were determined. Data were analyzed using the Statistical Package for Social Sciences (version 16.0. for windows).

**Results:** The time-weighted average exposure to n-hexane and the mean urinary concentration of free 2,5-hexanedione were both lower than the respective TLV-TWA and Biological Exposure Index (BEI) values proposed by ACGIH. Although neurological examinations and nerve conduction velocities were normal, significant negative correlations were observed between the urinary concentration of free 2,5-hexanedione and the sensory nerve action potential (SAP) amplitudes for median ( $r=-0.67$ ,  $p<0.001$ ) and sural ( $r=-0.52$ ,  $p<0.008$ ) nerves.

**Conclusions:** Reduced SAP amplitude for median and sural nerves appears to be the primary neurotoxic effect of 2,5-hexanedione and can be used as an appropriate indicator for screening subclinical peripheral neuropathy in n-hexane-exposed workers.

**Key words:** Shoemakers, Exposure, n-hexane, 2,5-hexanedione, Neurophysiological studies, Subclinical neuropathy