MANGAN NÖROTOKSİSİTESİ

Dr. Gülay ÇELİKER
Ankara Mesleki ve Çevresel Hastalıklar Hastanesi
Nöroloji Uzmanı

- Manganez yerkabuğundaki 12. en yaygın element ve dünyada 4. en yaygın kullanılan metaldir.
- Yerkabuğu yaklaşık %0,1 oranında Mn içerir ve toprak, hava, su ve yiyeceklerde kolaylıkla bulunur
- Mesleksel maruziyet olmayanlarda ana kaynak yiyecekler yoluyladır.
- 70 kg lık bir insanda ortalama olarak 2-9 mg/gün arasında alınır.

Manganez

- -Normal immun fonksiyonlar
- -Kan şekeri düzenlenmesi
- -Hücresel enerjinin üretimi
- -Üreme
- -Sindirim
- -Kemik gelişimi için gereklidir

Mn bağımlı enzim aileleri:

- -Oksidoredüktaz
- -Transferaz
- -Hidrolaz
- -Lyaz
- -İzomeraz
- -Ligaz

- Mn eksikliğinde; gelişme geriliği, nöbet, zayıf kemik yapısı, bozulmuş fertilite ve doğum defektleri olabilir
- Diğer yandan aşırı Mn alımında ise nörolojik ve psikiyatrik bozukluklar ortaya çıkabilir.

- Diyet ya da su kaynaklı Mn toksisitesi daha az bildirilmiştir
- Mn içeren pestisidlere maruz kalmak da insan sağlığı için risktir
- Bazooka denen bir sokak ilacı yaygın bir kaynaktır. Bu Mn karbonatla hazırlanan kokain bazlı bir ilaçtır.
- Mn ayrıca ortam havasında da bulunur.

Ana kaynaklar

- Demir önalaşımlı ürünlerin olduğu demir ve çelik dökümhaneleri
- Manganez madenleri
- Kaynak dumanı
- Mn aynı zamanda metil siklo penta dienil manganez trikarbonil (MMT) olarak da kurşunsuz benzinlerde (oktanla güçlendirilmiş yakıtlarda) kullanılır

- Pestisid üretimi ve gübre katkısı
- Lityum pil üretimi
- Boya
- Cam
- Seramik
- Tekstil endüstrisi
- Ahşap koruyucu
- Deri işleme işleri

İnhale Mn ın beyine geçişi için 3 önemli yol vardır:

- Nazal kavitedeki trigeminal sinir sonlanmaları ya da olfaktör sinir yoluyla direkt anterograd aksonal dağılım
- Pulmoner epitelden geçiş ve sonra kandan sistemik dağılım
- Akciğerden mukosilier klirens yoluyla uzaklaştırılma ve sonrasında gastrointestinal traktustan emilim

- Son bir kaç dekatta belli kimyasalların olfaktor transport ya da burundan beyine direkt geçişiyle ilgili önemli keşifler yapılmıştır
- Bu direkt yol KBB ni bypass eder ve nasal kavitedeki sensorial nöronlar ve beyine uzantıları arasındaki benzersiz ilişkisi ile avantaj kazanır.

- Solunumla alınan manganez diyetle alınan yoldan farklı şekilde karaciğerde detoksifikasyon yolunu bypass eder
- Böylece beyin, inhalasyon yoluyla maruz kalınan manganezden daha fazla hasar görür ve nörotoksisite ortaya çıkar.

- Manganezin alveolar epitelden transportunda duedonal epiteldeki geçiş, model olarak alınmıştır.
- Bağırsaklarda demir ve manganez apikal yüzeyden Divalan Metal Taşıyıcı (DMT1-Slc11a2) yoluyla alınır.
- Her iki metalde bazolateral yüzeyden geçişte Ferroportin (Fpn-Slc40a1) denilen bir proteini kullanır
- Demir ve manganez taşıyıcı sistem için yarıştıklarından demir eksikliği diyetle manganez emilimini arttırır ve artmış beyin manganez seviyelerine sebep olabilir.

- Akciğerlerle alınan manganez sirkülasyona karıştığında %80 ı Mn+2 olarak Beta globulin ve albumine bağlanır, küçük bir bölümü de serüloplazminle okside olup Mn+3 olarak transferrine bağlanır.
- Transferrin aynı zamanda demir metabolizmasında da rol almaktadır.
- Diğer manganez ve demir taşıyıcıları arasında voltaj bağımlı kalsiyum kanalları, depo kontrollu kalsiyum kanalları vardır.

- Manganezin klirensi hızlı ve yavaş fazlar içeren iki komponentli bir eğridir. Manganez klirensinin yarı ömrü hızlı yolda 4 gün, yavaş yolda 39 gündür.
- Manganez ilk yüklendiğinde büyük oranda hızlı yola girer, kısa yarı ömürlüdür, hızlı olarak en çok karaciğer ve dalakta temizlenir
- Daha yavaş olarak da kaslar, pituiter bez, endokrin organlar ve beyinden temizlenir.

- Karaciğer, böbrek ve diğer organlarda yarılanma ömrü 10-15 günken, kemikte bu süre 50 günden fazla, beyinde ise 50-75 gündür
- Beyinde manganezin biriktiği yerler başlıca globus pallidustur. Birikim subtantia nigra pars retikülaris, striatum, pineal bez, olfaktor bulbus ve daha az derecede sub. nigra pars compactada da olur.

Nörotoksisite

- Mn inhalasyonu ve nörotoksisite arasındaki ilişki ilk kez 19. yy ortalarında maden çalışanlarında gösterilmiştir.
- 1897'de Couper Fransa'da 5 işçide kronik manganez intoksikasyonunun klinik belirtilerini tariflemiştir.
- Bu çalışanlarda kas güçsüzlüğü, ekstremitelerde tremor, yürürken postürde eğilme, fısıldayarak konuşma ve tükrük salgısında artış varmış

- 1907’de Von Jaksch ilk kez bu hastalarda özel bir çeşit yürüyüş tarif etmiştir.
- Cock gait (horoz yürüyüşü) denilen bu yürüyüşün bir çeşit ayak distonisi olduğu düşünülmektedir.
- Sonrasında da kronik manganez zehirlenmesi önceleri özellikle madencilerde, daha sonra endüstri ve tarım çalışanlarında yüzlerce hastada bildirilmiştir.

Cock Gait in Manganese Intoxication

Chin-Chang Huang, Nai-Shin Chu,
Chin-Song Lu, and Donald B. Calne

Movement Disorders
Vol. 12, No. 5, pp. 807-808
©1997 The Movement Disorder Society

- Mn selektif olarak bazal ganglionlara, özellikle de nigrostriatal dopaminerjik sisteme doğru yönelir.
- Kronik manganez maruziyetinde nigrostriatal DAerjik nöronlarda dejenerasyon olur.

- Manganez toksisitesi nadiren uzun dönem TPN uygulanan ya da potasyum permanganat enjeksiyonunu takiben bazı hastalarda da ortaya çıkabilir.
- Ayrıca karaciğer yetmezliği durumunda da Mn atılımıyla ilgili sorun olduğu için Mn düzeyi yükselebilir ve nörotoksisite ortaya çıkabilir.

- Mn ile ilgili pek çok epidemiyolojik çalışma 20. yy ın sonlarına doğru inhalasyonla ilişkili mesleksel maruziyet üzerine odaklanmıştır
- Bu çalışmaların sonucunda kronik manganez inhalasyonu ile Parkinson hastalığını taklit eden manganizm olarak bilinen bir klinik sendrom arasında nedensel bir ilişki olduğu gösterilmiştir.

Manganizmin ayırıcı özellikleri

- Davranış değişiklikleri, ekstrapiramidal motor disfonksiyon
- Bazal ganglionlarda ve globus pallidusta nörokimyasal ve nöropatolojik değişiklikler
- Manganezin indüklediği kognitif bozukluk da kaynak dumanına maruz kalan çalışanlarda bildirilmiştir.

- Manganizmin klinik gidişi üç faza ayrılır.
- Başlangıç fazında (Evre 1-subklinik evre) subjektif semptomlar vardır, psikotik bir episod eşliğinde ya da olmaksızın
- Evre 2(Erken klinik evre) nörolojik ve psikiyatrik belirti ve bulguların eşlik ettiği ara faz, hafıza ve muhakeme bozuklukları, anksiyete, halüsinasyonlar, bazen psikotik belirtiler
- Evre 3(İleri evre) Son olarak oturmuş fazda kalıcı nörolojik defisitler ortaya çıkar. Progresif bradikinezi, disartri, tüm vücut ve ekstremitelerde distoni, pareziler, yürüme bozuklukları, rijidite, ince tremor, koordinasyon bozukluğu, maske yüz, ileri psikotik bozukluk gibi

- Manganizmin başlangıcı genellikle sinsi ve ilerleyicidir, fakat bazen aniden de olabilir.
- Eğer başlangıçta (Evre 1) mangan maruziyeti durdurulursa belirgin bir iyileşme olduğu bildirilmiştir, fakat tam nörolojik defisit gelişmiş pek çok kimsede (Evre 3) kalıcı disabilite gözlendiği ve hatta manganez maruziyetinin kesilmesini takiben bile progresyonun devam ettiği bildirilmiştir.
- Manganez nörotoksisitesinin gidişi ve klinik prezantasyonu farklı kişiler arasında çok değişkenlik gösterebilir.

- Başlangıç semptomu genellikle yorgunluk, anoreksi, baş ağrısı, hafıza zayıflığı, azalmış konsantrasyon, apati, uykusuzluk, libido azalması, impotans, uykuya eğilim, kas ağrıları ve krampları, ya da genel olarak hareketlerin yavaşlaması gibi subjektif ve nonspesifiktir
- Bununla birlikte semptomlar artabilir, azalabilir ve hastalığın son fazında belirgin bir şekilde yeniden ortaya çıkabilir.

- Şili’deki bir maden kasabasında ‘locura manganica’ ya da manganez deliliği diye bilinen bir durum tanımlanmıştır.
- Sinirlilik, huzursuzluk, agresif ve yıkıcı davranışlar
- Garip kompulsif davranışlar (kontrolsuz uyarılarla şarkı söyleme ya da dans etme, gece boyunca amaçsız koşma, geçen arabayı takip etme ya da neden olmaksızın kaçma gibi)

- Ayrıca yaygın olarak emosyonel labilite ve kontrolsuz gülmeler de vardır.
- Daha az sıklıkla ağlamalar, objelerin çok büyük ya da küçük görünmesi (makropsi, mikropsi) ya da olmayan hayvanların görülmesi gibi canlı halüsinasyonlar, fikir uçuşmaları, laf salatası, korkutucu rüyalar da olabilir.

- Manganez intoksikasyonunun başlangıç fazını 1-2 ay içinde konuşma, yazma, el becerisi, fasiyal ekspresyon, postür ve yürüme bozukluğu gibi nörolojik semptomlar takip etmeye başlar.
- En erken belirti konuşmanın bozulması olabilir, konuşma monoton, düşük volümde, duraksayarak ve bazen kekeleyerek olabilir.
- Yüz ifadesizdir, şaşkın bir görüntü (manganik maske) bazen spazmodik gülme ya da distonik bir yüz buruşturmayla kesilebilir.

- El yazısı titrek, küçük ve kasılarak yazılır.
- Hareketler genellikle yavaş, beceriksiz
- Yatarken ya da otururken kalkmak oldukça zor olabilir.
- Yürüyüş antero ya da retropulsiyon formundadır
- Dönüşler blok şeklindedir ve retropulsiyon nedeniyle geriye doğru yürüme özellikle güçtür ve manganez nörotoksisitesinin en erken ve belirgin bulgusu olabilir.
- Hastalığın erken evrelerinde bile postural stabilite bozulmuş olabilir.

- Hastalığın 3. evresinde nörolojik disfonksiyon agreve olur ve yürüyüş bozukluğu belirgindir
- Yürüyüş yavaş, küçük adımlarla ve ayaklarını sürüyerek, ya da yüksek adımlarla ve sallanaraktır
- Geniş kaideli slapping yürüyüş de görülebilir
- Tremor yaygın bir bulgu değildir, varsa genellikle postural, düşük amplitüdlü ve öncelikle üst ekstremiteleri kapsar niteliktedir.

- Distonik belirtiler pek çok hastada bulunur ve özellikle yüzde ya da ayakta ön plandadır.
- Blefarospazm, orospazm, risus sardonicus, afoni, yüz buruşturma, spazmodik gülüş, tortikollis, okulojirik kriz ve extremitelerde distonik postur tanımlanmıştır
- Horoz yürüyüşü görülebilir (ayakta distonik posture bağlı plantar fleksiyon ve inversiyona eşlik eden kollarda ekstansiyon ve abduksiyon postürü, ayak parmaklarının ucunda yürür

- Ağır disabiliteye rağmen hastalar çoğunlukla durumun farkında değil gibidirler ve bir öfori hali bile gözlenebilir.
- Diğer gözlenen bulgular, işitme kaybı, diplopi, duyu defisiti, hiperrefleksi, klonus, babinski, serebellar defisit, genel kas güçsüzlüğü, parapleji ve kuadripleji olabilir.

- Nörolojik defisitler hastalığın başlangıcından 1-2 yıl sonra belirginleşir
- Daha sonrasında maruziyetten uzaklaşmayla aynı kalabilir, iyileşebilir ya da ilerlemeye devam edebilir
- Tremor varsa çoğu kez zamanla düzelirken, yürüyüş bozukluğu, distoni, postür, kas rijiditesi ve el yazısı kötüleşme eğilimindedir

PH ile ayırıcı tanı:

- PH SNc nin dopaminerjik nöronlarını tutar.
- Genellikle asimetrik başlangıç, istirahat tremoru ve L-Dopaya iyi yanıt vardır.
- Manganizmde; primer etkilenen yerler GP ve striatumdur ve konuşma bozukluğu, yürüyüş bozukluğu, tremorun olmayışı ve L-dopaya çok az yanıt ya da yanıtsızlık vardır.
- Bir çalışmada 3 yıllık takip sonrasında L-dopa yanıtsızlığı gözlenmiş ve dopa yan etkisi izlenmemiştir.

- Yaşla ve genetik predispozisyonla ortaya çıkan bazı protein birikimleri farklı nörodejeneratif hastalıkların ayırıcı özelliklerindendir
- Mn'ın PH ve Lewy body demansın patofizyolojisinde yer alan bir protein olan alfa synüklein birikimlerini indüklediği gösterilmiştir
- JCD ve diğer spongioform ensefalopatilerde şaşırtıcı olarak kan ve beyinde artmış Mn içeriği olduğuna dair yayınlar vardır.

- Tanıda kan Mn düzeyi, spot ve 24 saatlik idrar Mn düzeyleri yardımcı olmakla birlikte her zaman klinik ya da MR bulguları ile korele değildir.
- Kan düzeylerinin normal çıkmasının proteinlere bağlı kısmın ölçülememesi ile ilişkili olduğu düşünülmektedir.
- 24 saatlik idrar Mn düzeyi genelde uzun süreli maruziyeti göstermektedir.

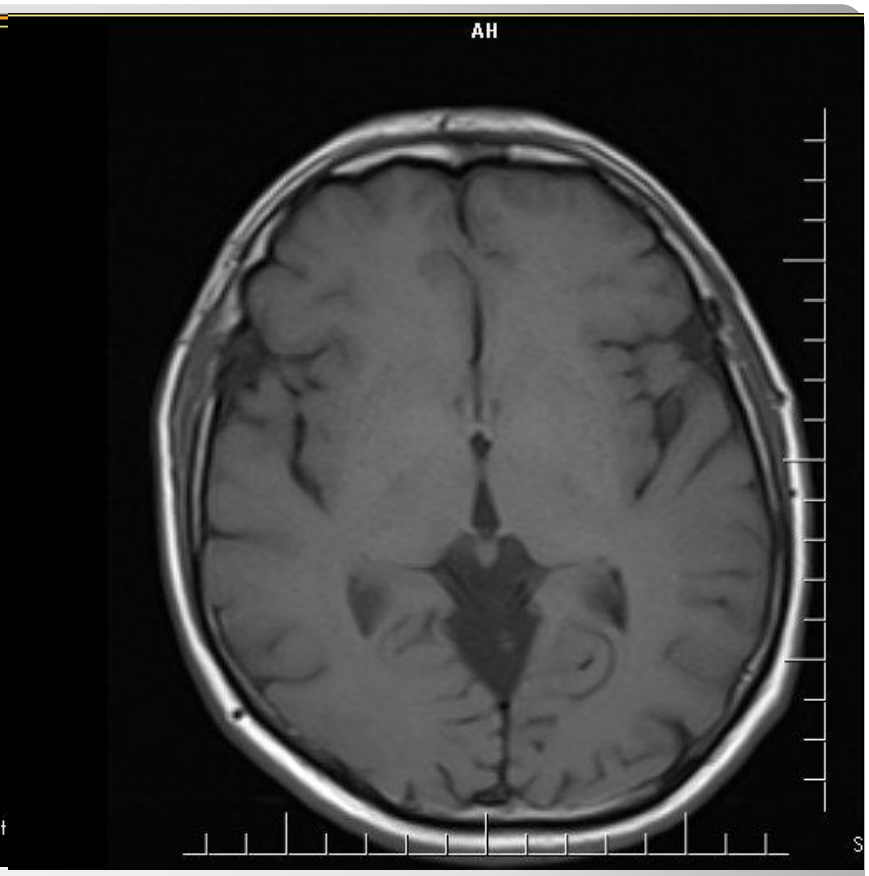
- Son zamanlarda gelişmiş teknoloji sayesinde maruziyeti daha erken, henüz subjektif yakınmaların olduğu zamanlarda yakalamak daha mümkün hale gelmiştir.
- Maruziyetin yoğun olduğu iş kollarında nörolojik ve psikiyatrik semptomlar açısından çok daha dikkatli olmak gerekiyor.

Tedavi:

- Asıl ve en önemli etken maruziyetten uzaklaşmadır, erken evrelerde kesin faydası varken, ileri evrelerde irreversibl forma dönüşür ve maruziyetten uzaklaşmayla bile progresyon görülebilir.
- Başlangıç evrelerde Ca EDTA ile şelasyon tedavisi yararlı olabilir, geç evrelerde L_Dopa tedavisi verilebilir, fakat yararı olmayabilir.

MR:

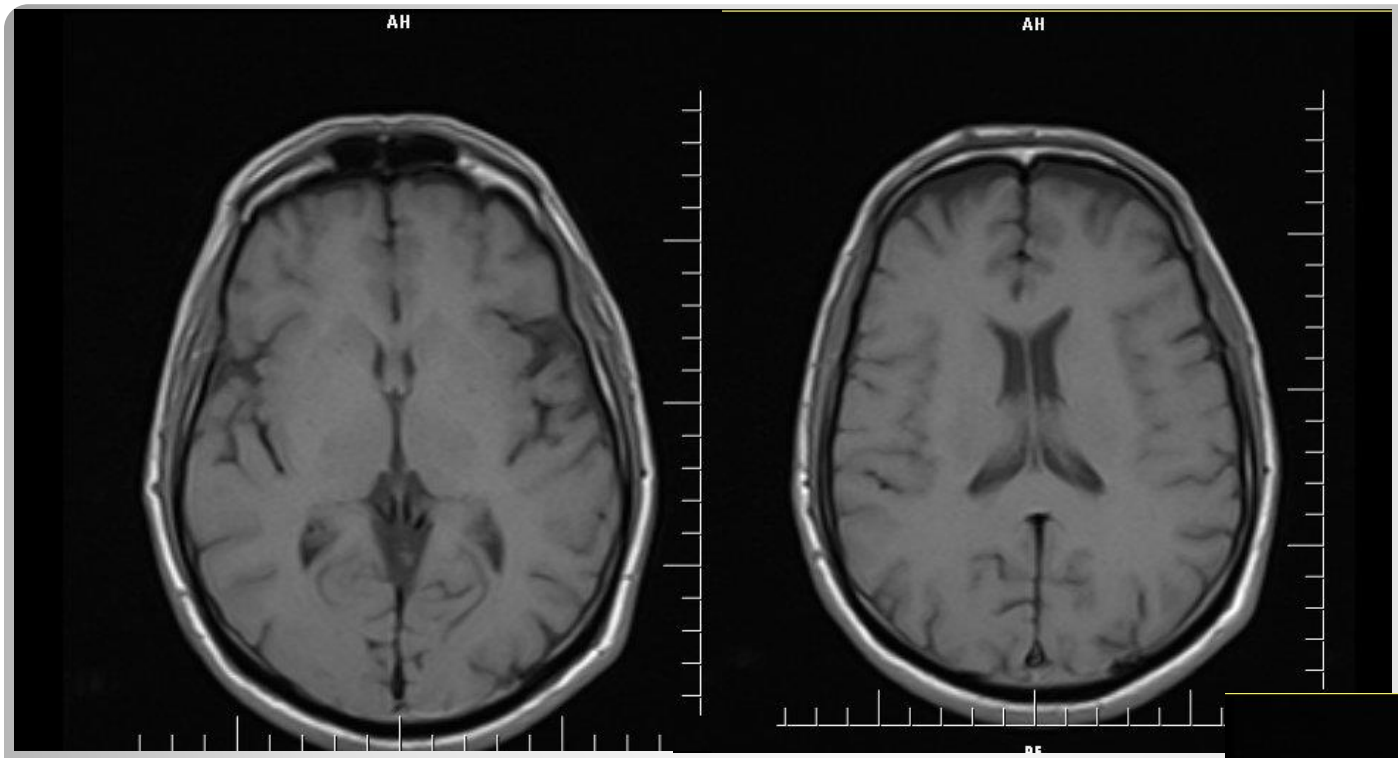
- Mn paramanyetik bir madde olduğu için beyin MR'da T1 sekanslarda özellikle globus pallidusta hiperintensite olarak izlenmektedir, son zamanlarda yayınlar bu bulguyu Mn için spesifik bir biomarker olarak kabul etmektedir.
- Bu bulgu bazen hastalığın henüz belirgin hiç bir semptomu yokken de görülebilmektedir.

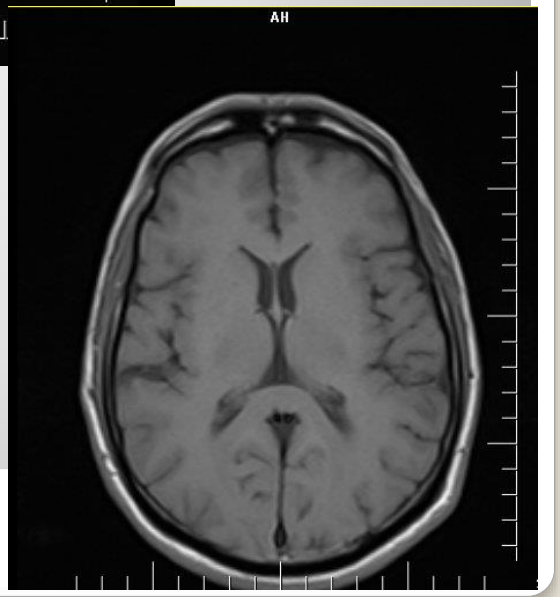


EÇ: 35 yaşında erkek
Mn maruziyeti yok

HR
Stre

HR
Street Stre
FL





AE: 59 yaşında erkek
25 yıldır kaynakçı
Mn:23 µ/L

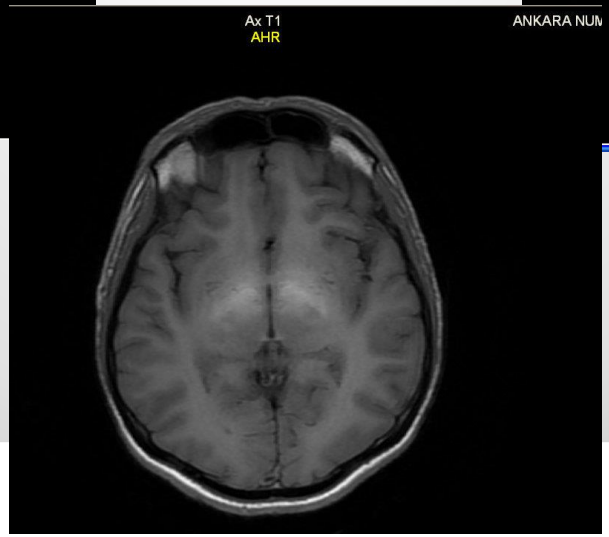
HR
FL

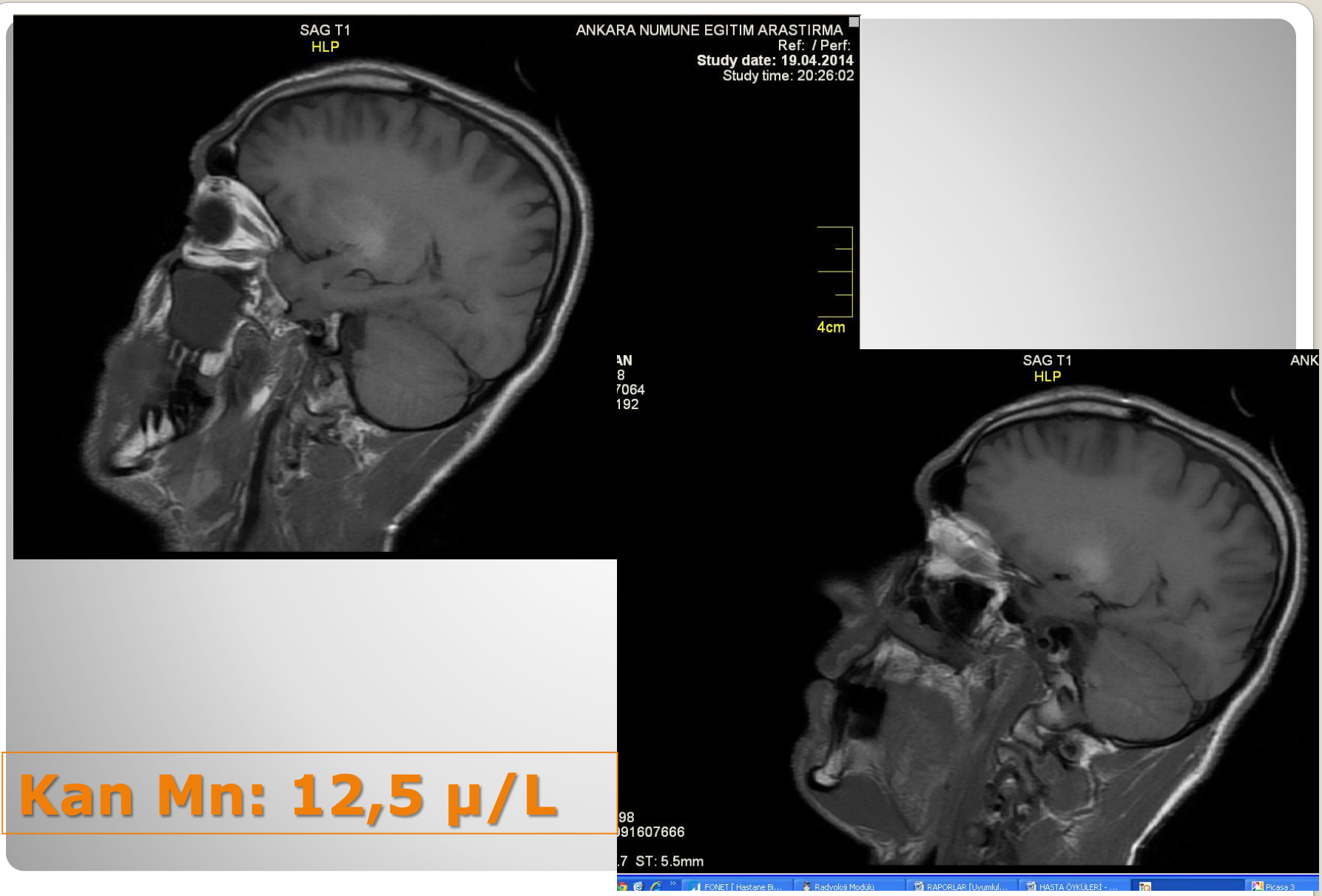
HR
Street Stre
FL

HR
Street
FL

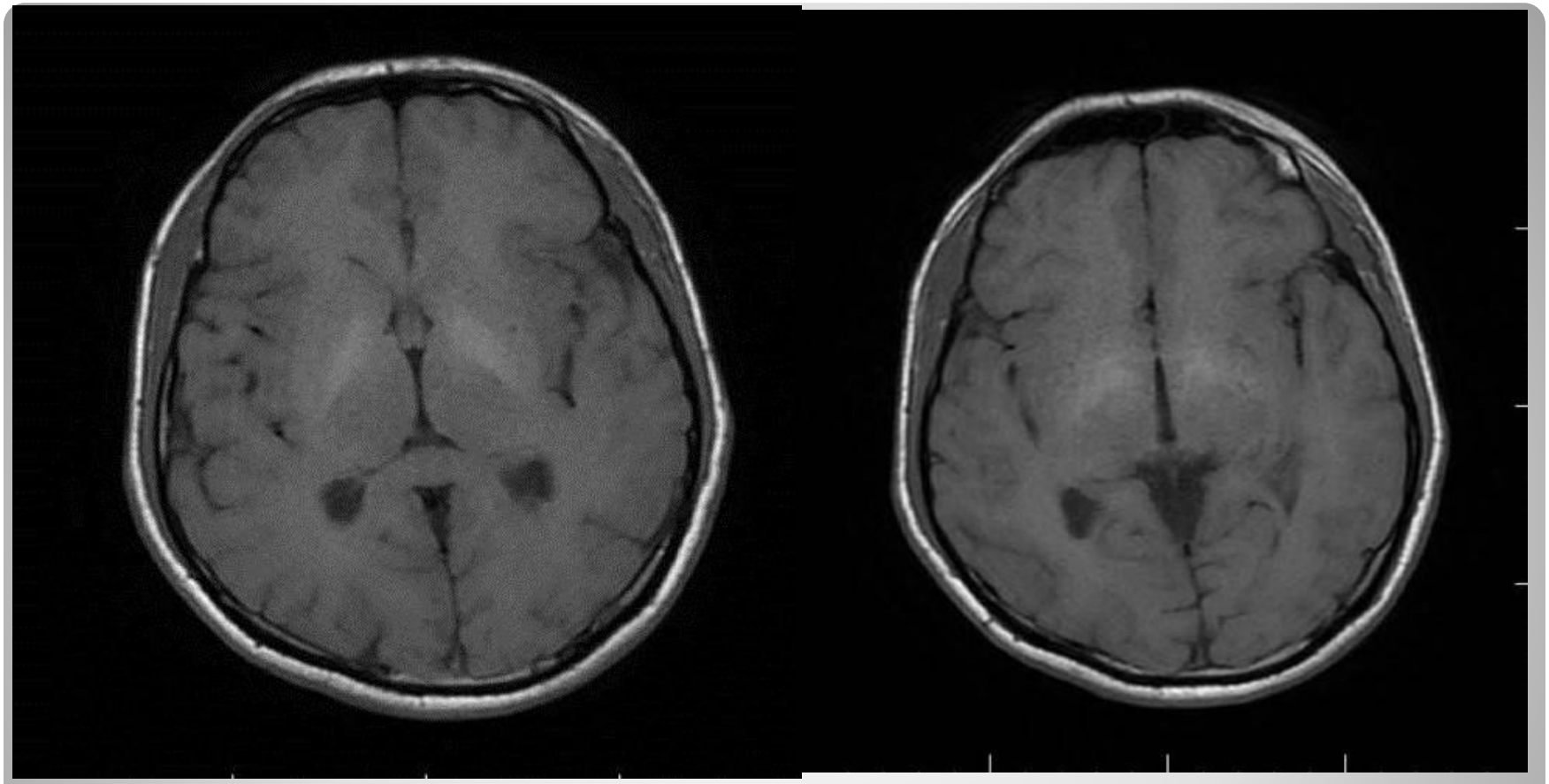
HD: 14 yıldır kaynakçı

Baş ağrısı, unutkanlık, konsantrasyon güçlüğü

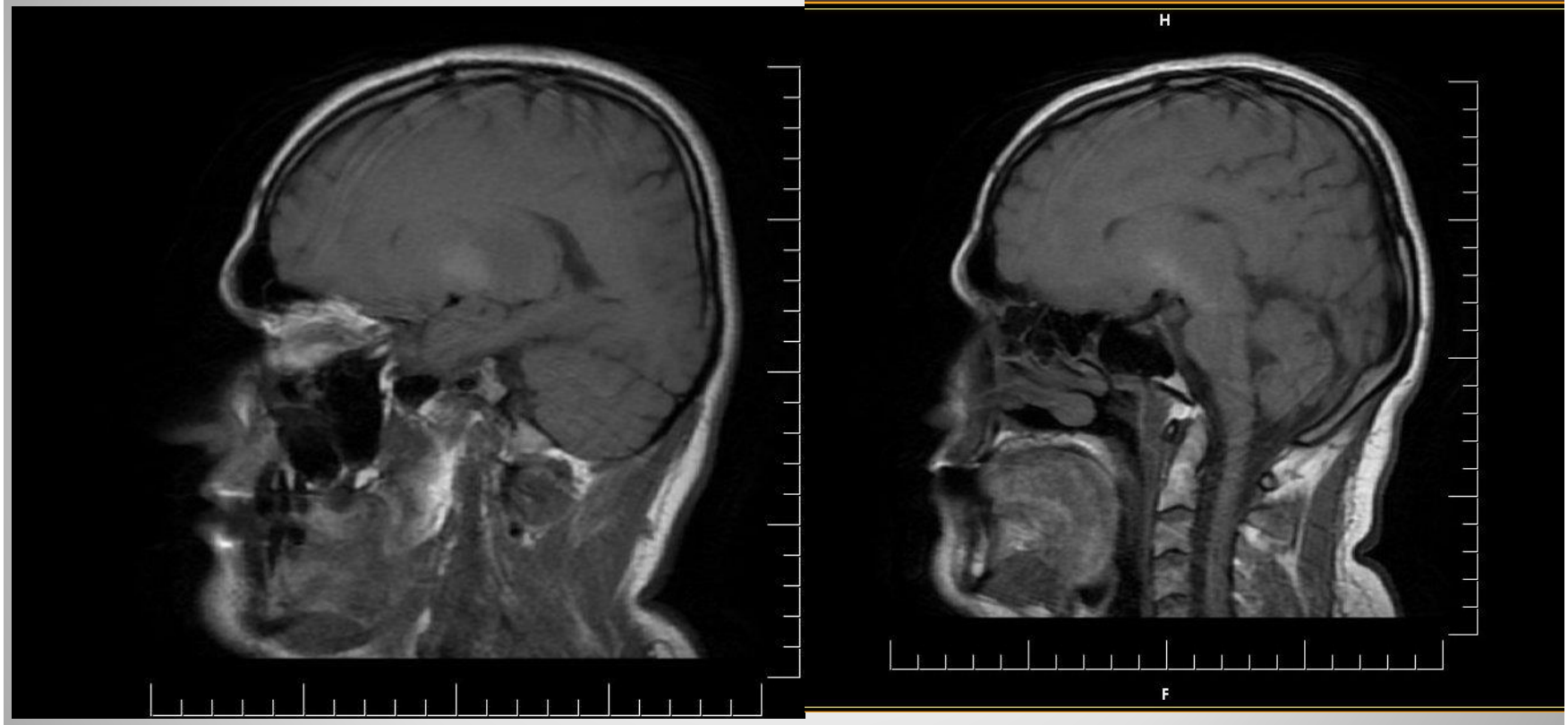



SAG T1
HLP
ANKARA NUMUNE EGITIM ARASTIRMA
Ref: / Perf:
Study date: 19.04.2014
Study time: 20:26:02
4cm
SAG T1
HLP
ST: 5.5mm

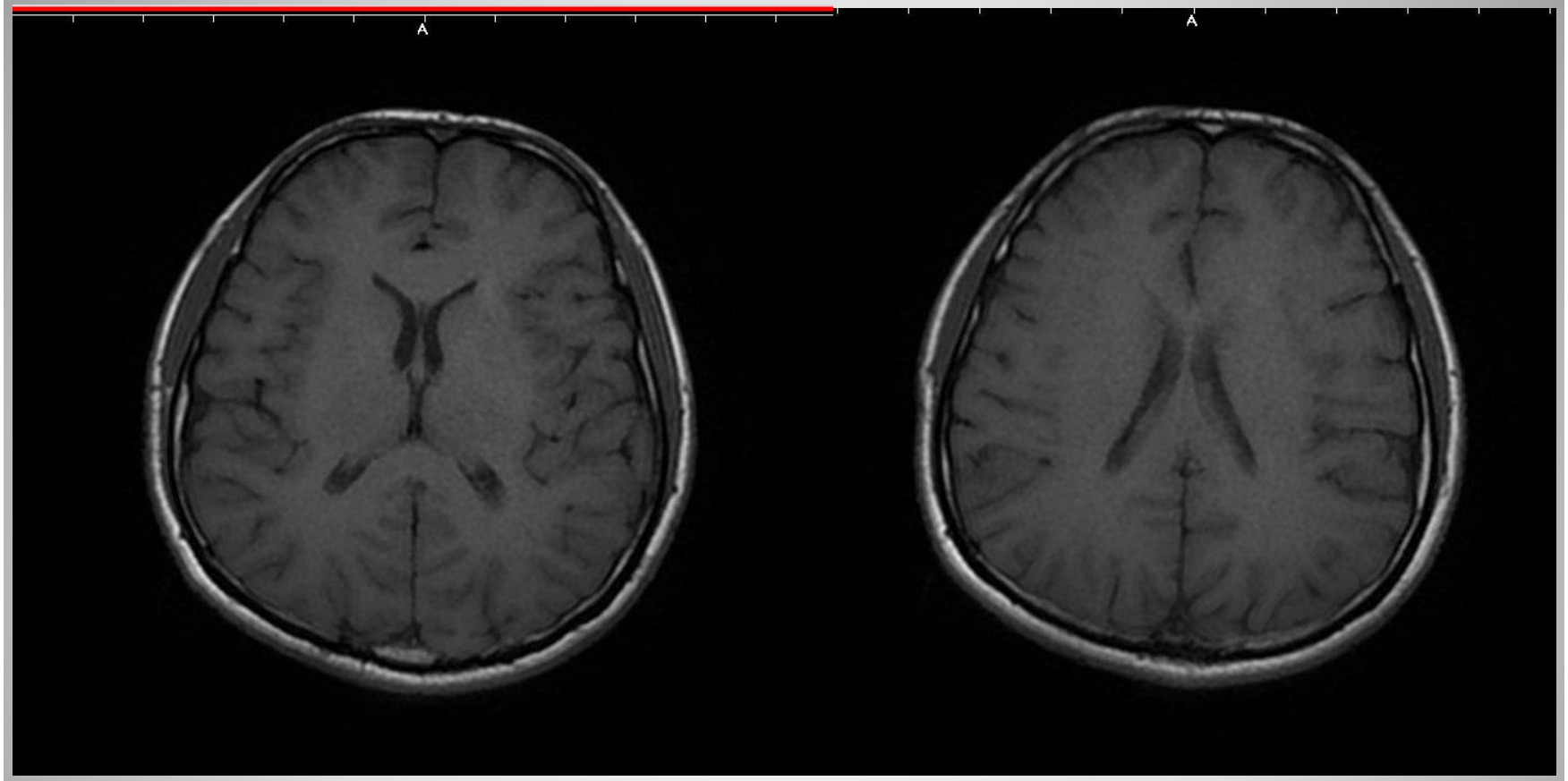
Kan Mn: 12,5 µ/L



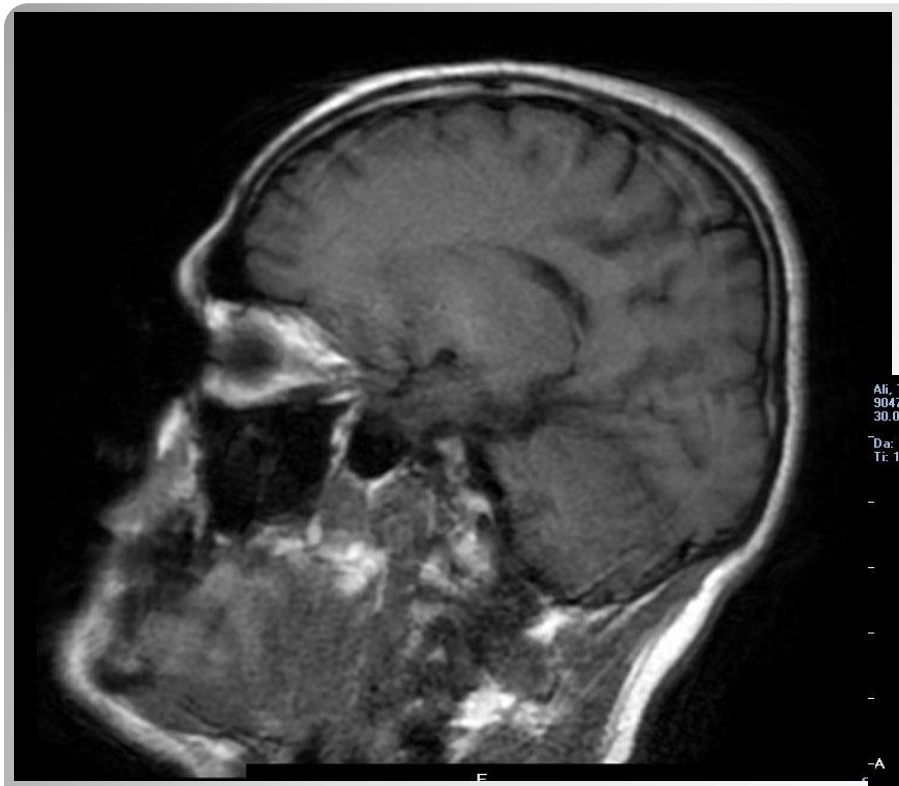
AT 34 y. Erkek
4 yıldır kaynakçı. Baş ağrısı



Kan Mn: 11,6 µ/L



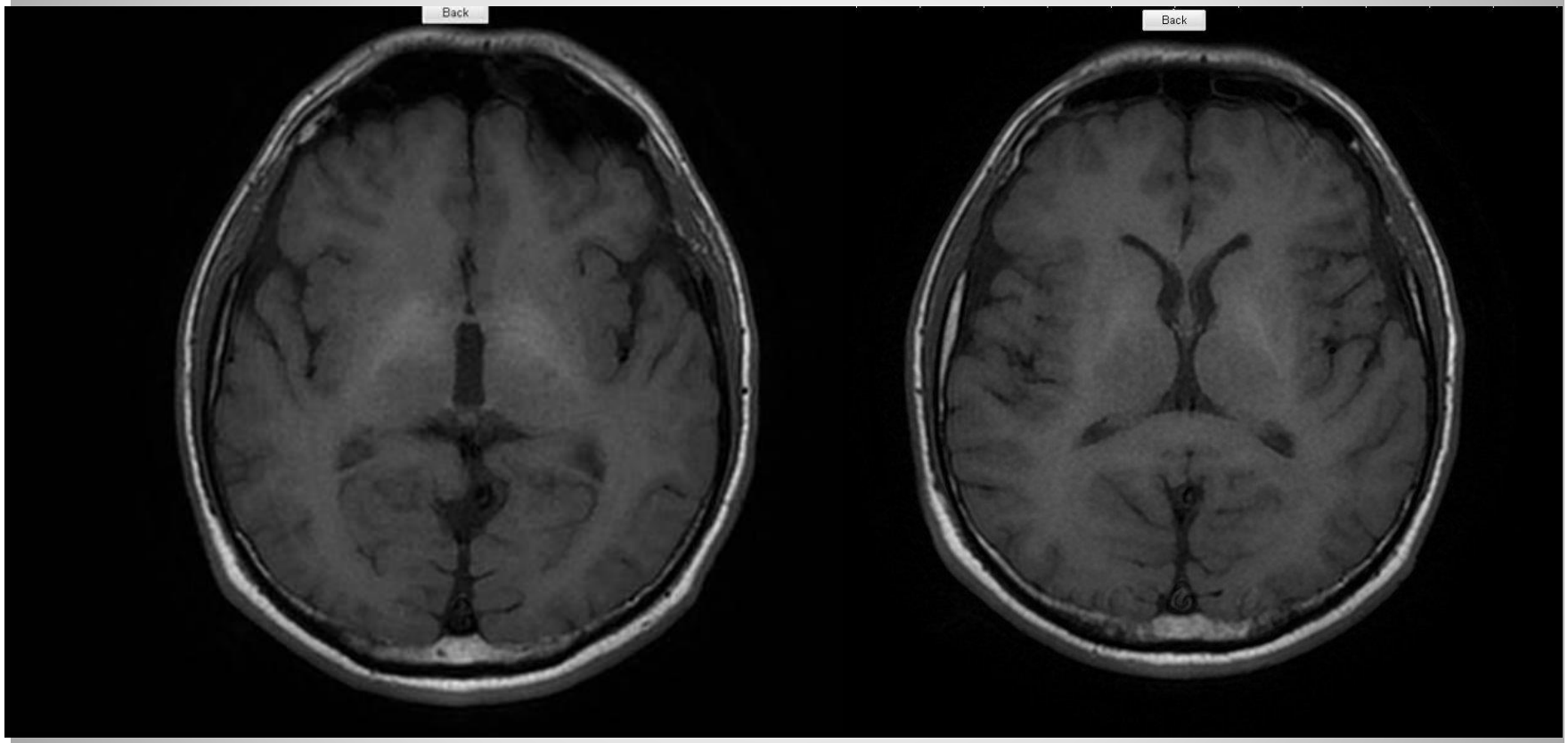
AT2: **Mn: 14 µ/L**


F

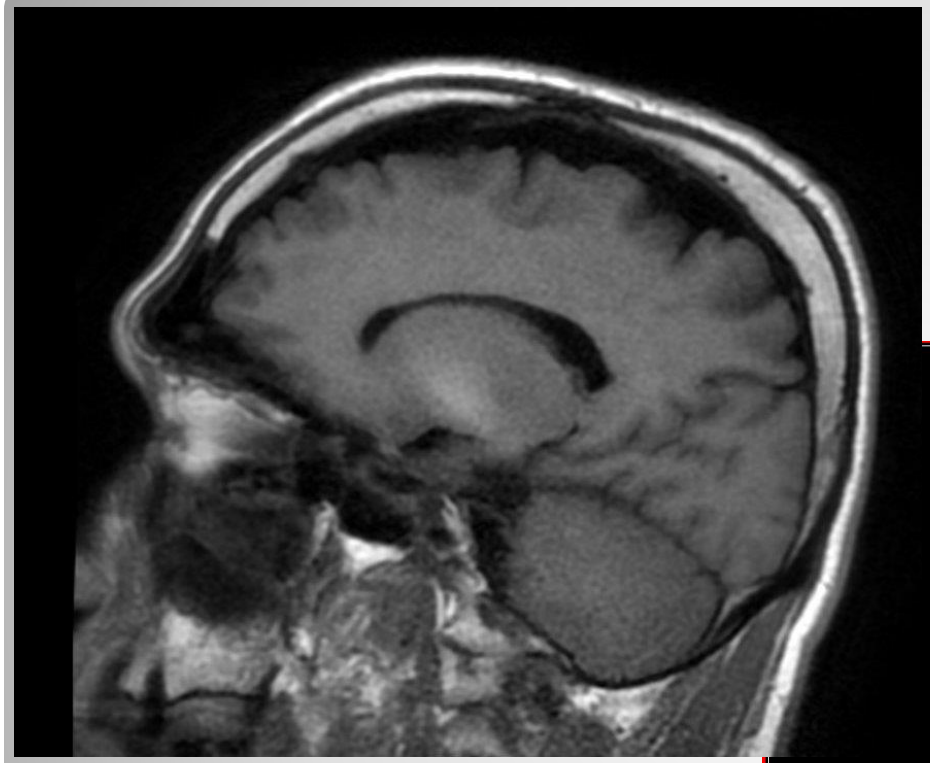
Ali, Tuncer
904778
30.06.1980
Da: 10.03.2015
Ti: 15:55:34
H
A
2cm/LE
TR: 2231,28
TE: 8,368
BrainArray
Tilt: 7
SlTh : 5,5
F
GAZI

TK

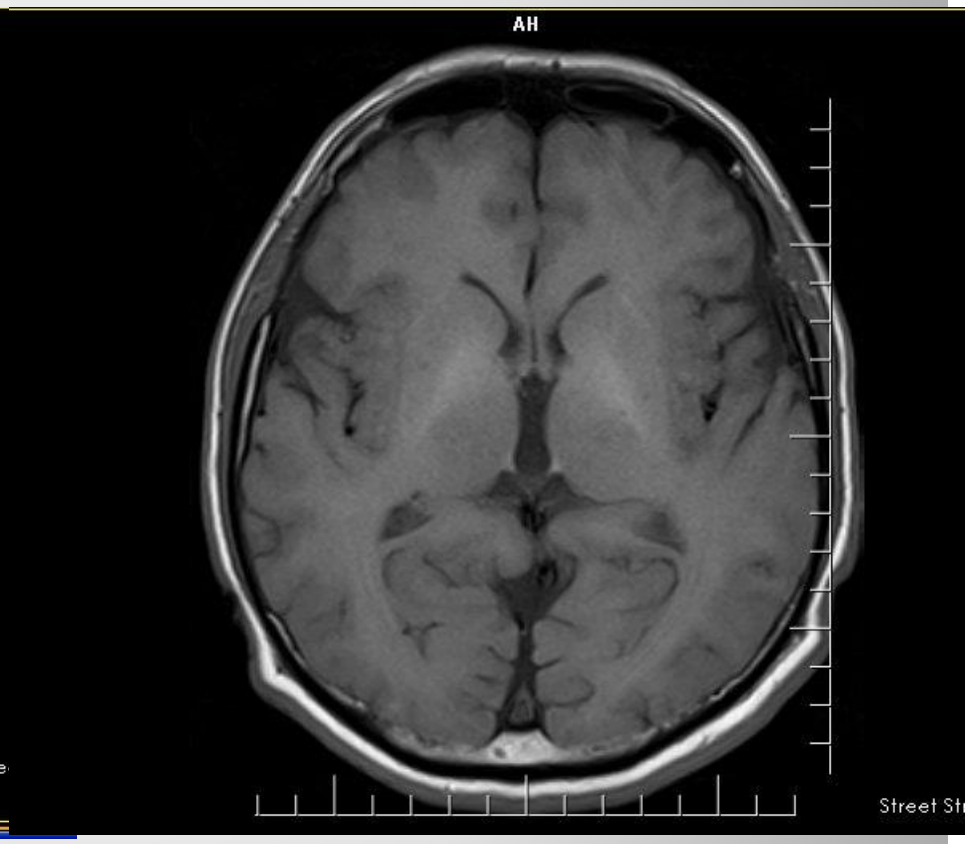
- 40 y. erkek, 25 yıldır kaynakçı
- Başvurudan 3 ay önce başlayan baş ağrısı, baş dönmesi ardından bir kaç gün süren kafa karışıklığı, unutkanlık, bilinçte dalgalanmalar yaşamış.
- Başvurduğu üniversite hastanesinde ensefalit düşünülmüş ve yatırılmış
- Etiyolojiye yönelik tetkiklerinde patoloji saptanmayan ve Beyin MR da T1 hiperintensitesi saptanan hasta mesleki bağlantı araştırılmak amacıyla hastanemize yönlendirilmiş.



TK1 Kan Mn: 23 µ/L

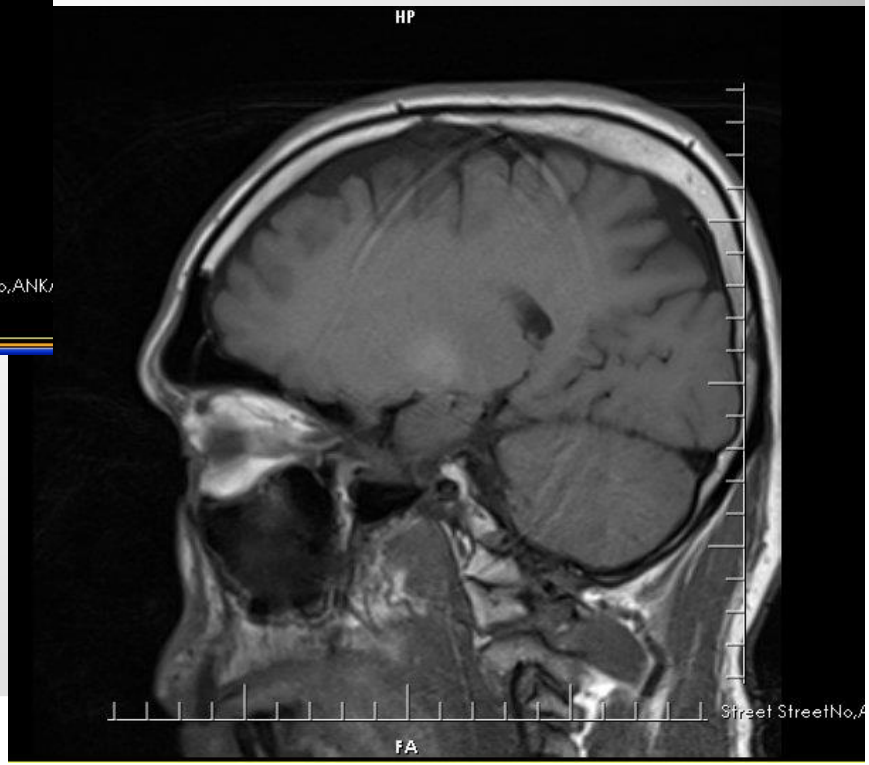


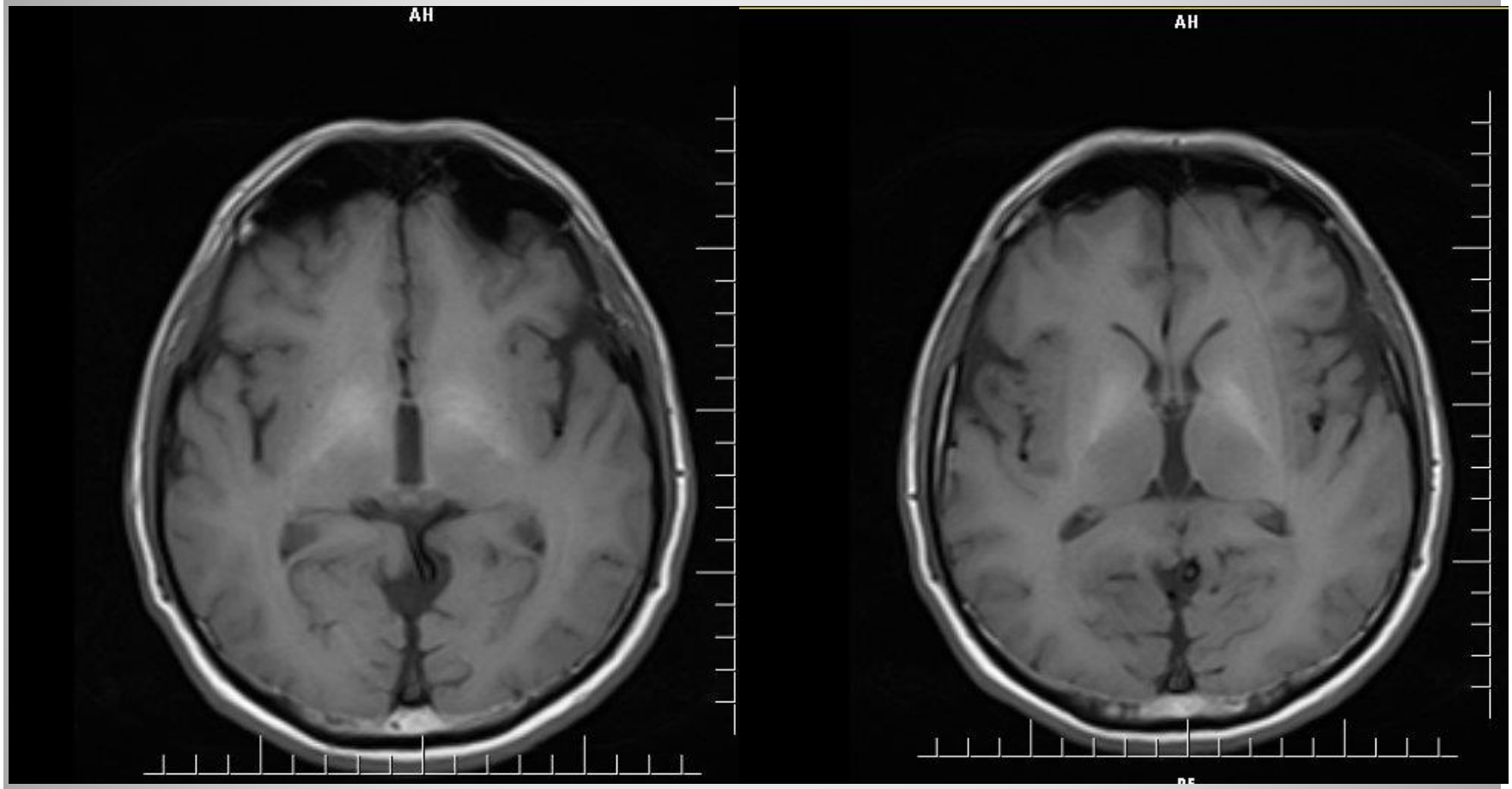
Back
2cm/LE
TR: 2231.28
TE: 8.384
BrainArray
Tilt: 7
SITh : 5.5
F



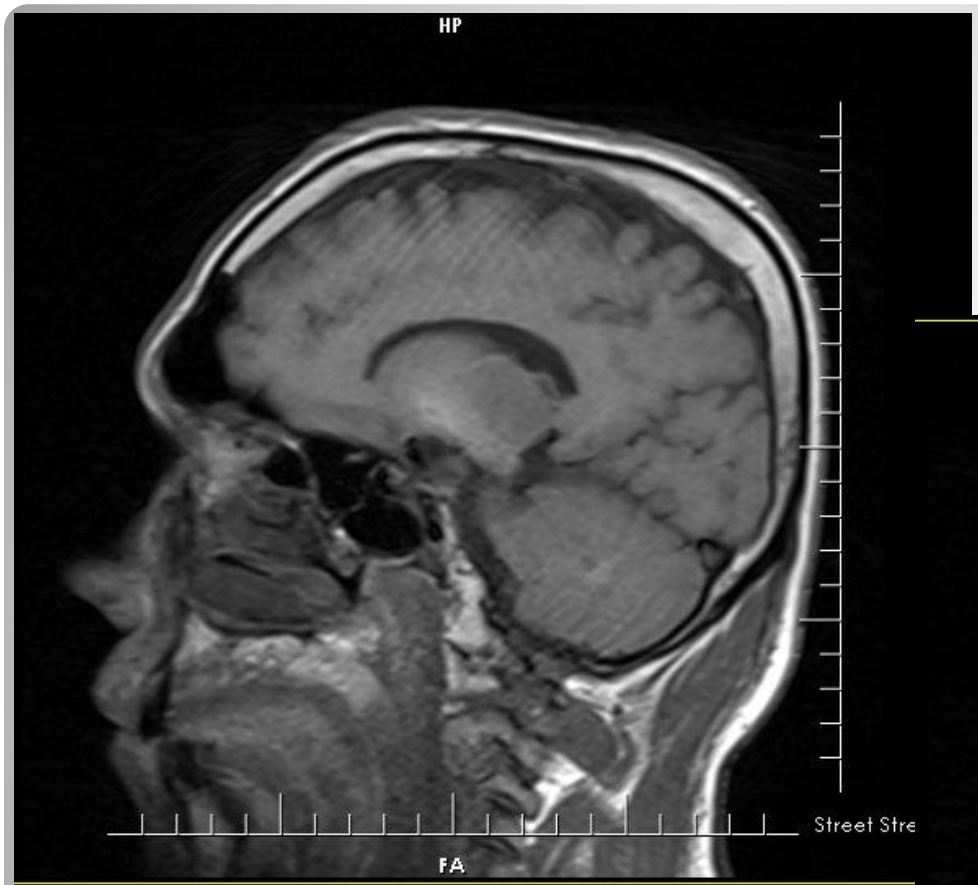
TK2 Kan Mn: 18 µ/L

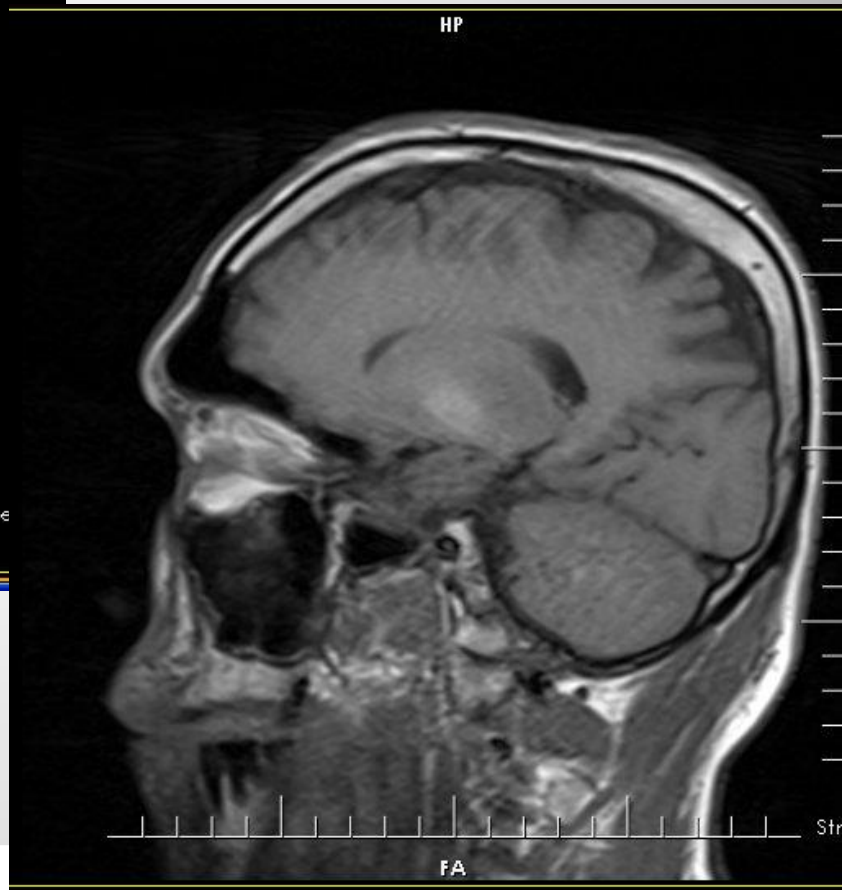
HP
Street StreetNo,ANK
FA

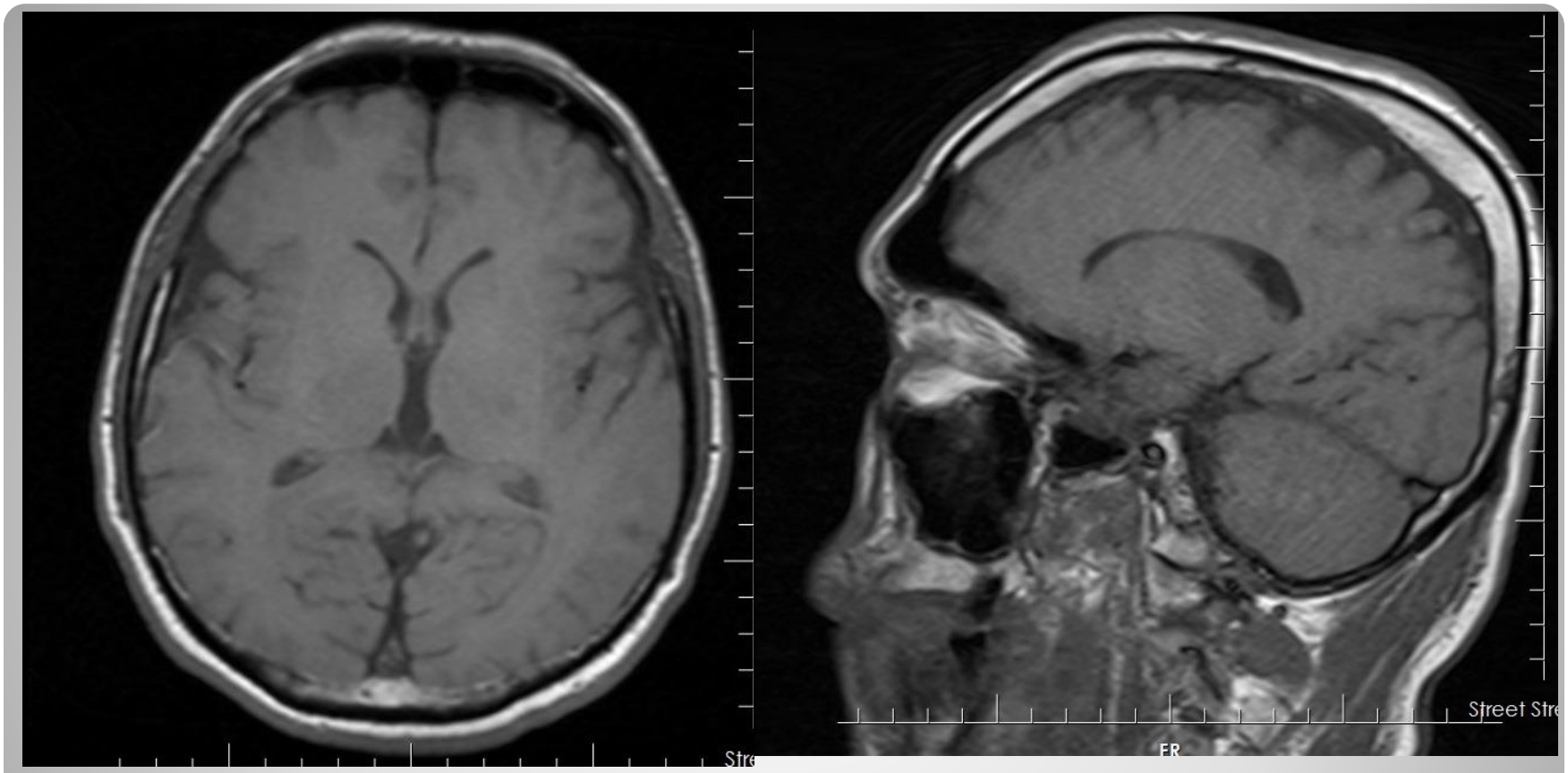

HP
Street StreetNo,A
FA



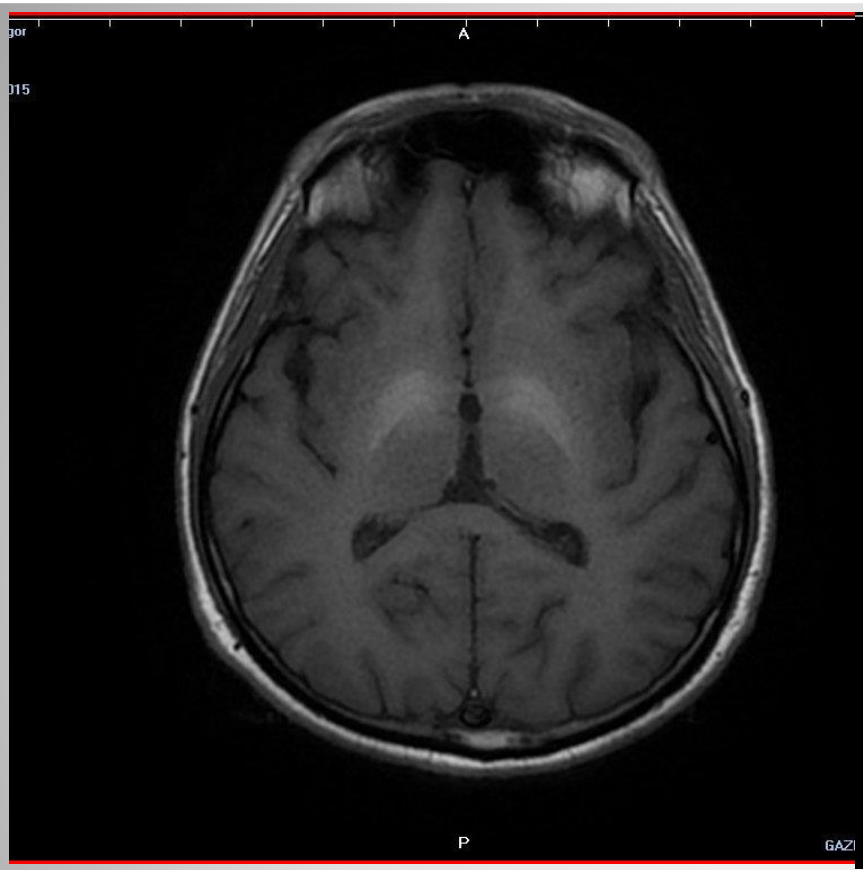
TK3 Kan Mn: 20 µ/L

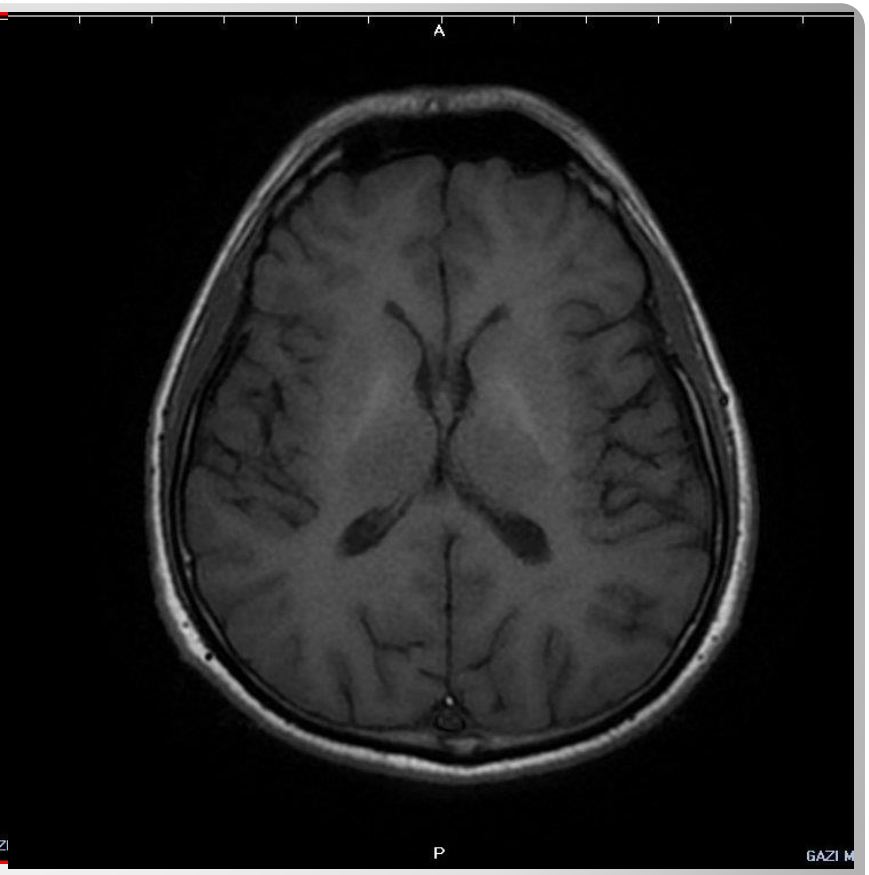

HP
Street Stre
FA


HP
Str
FA



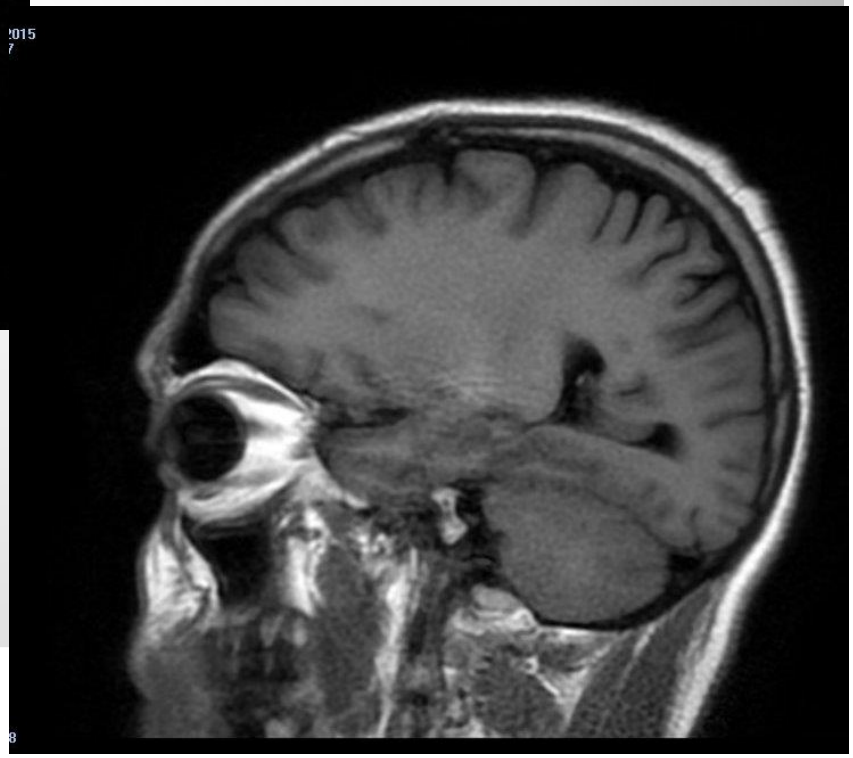
TK4 MN Kan: 15 µ/L

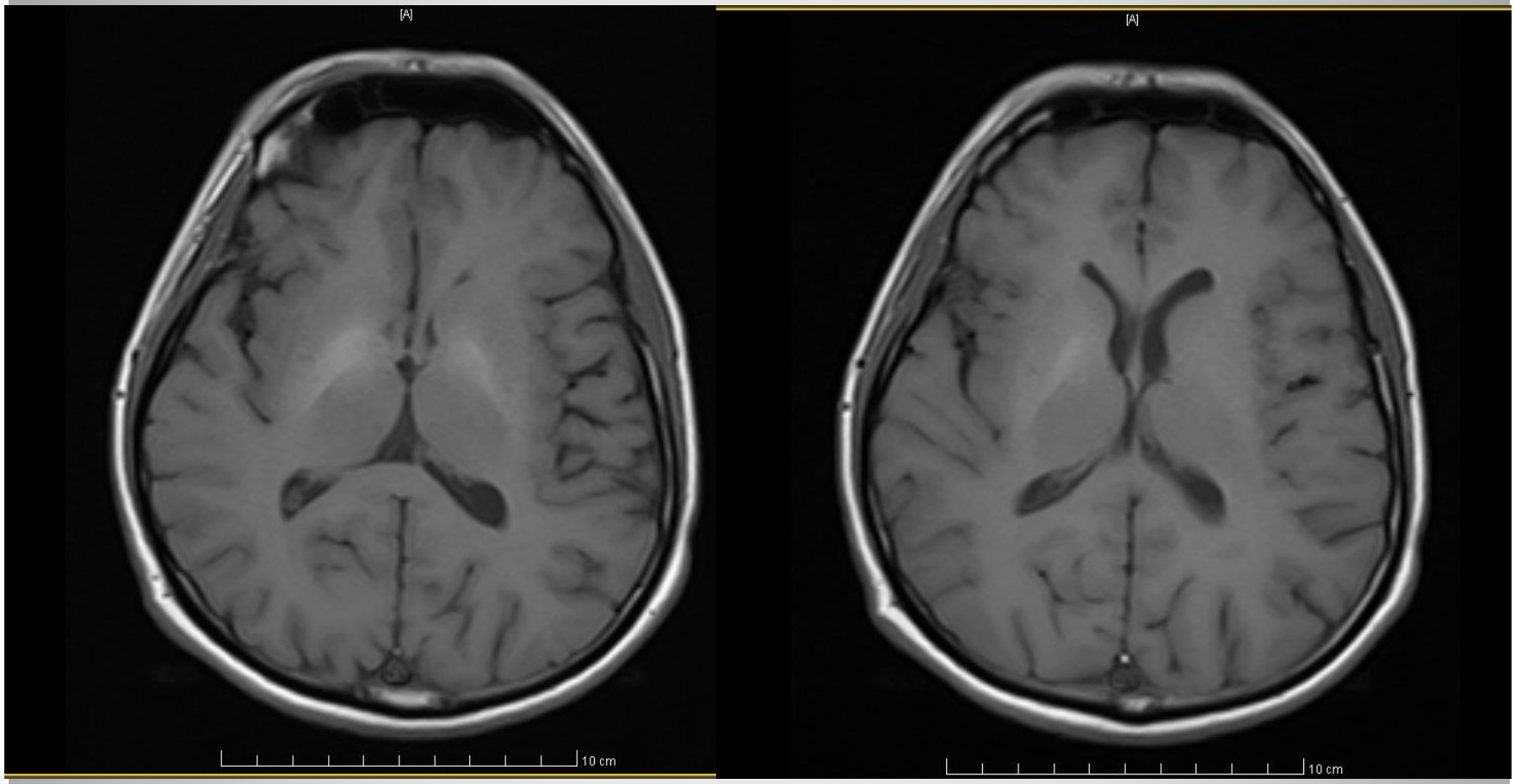




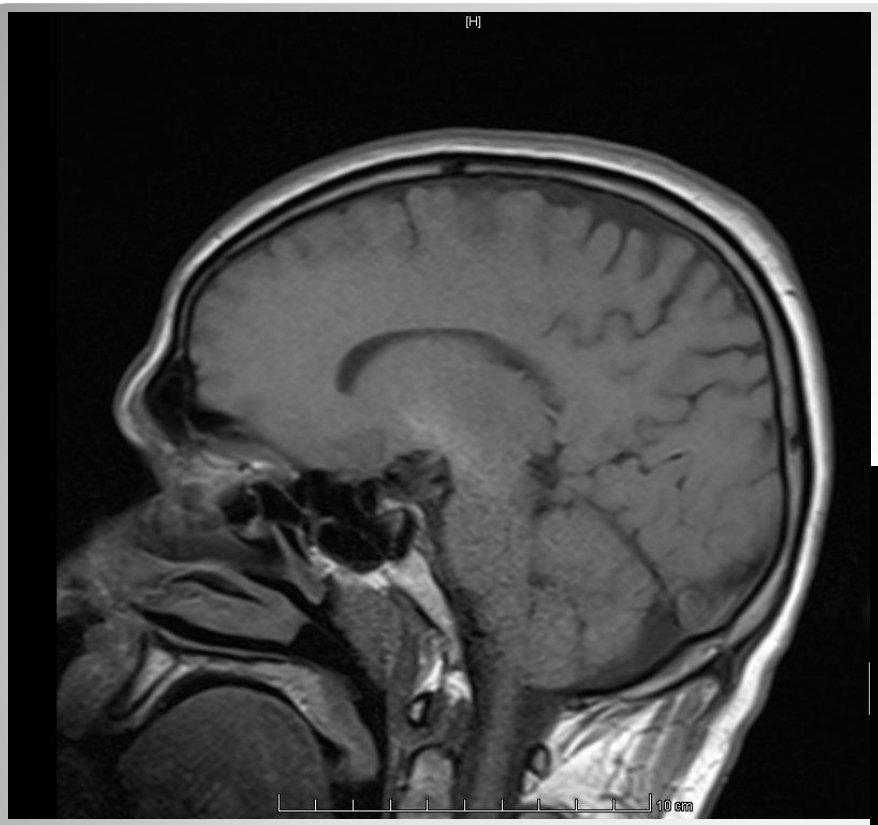
HG 36 y. Erkek
15 yıldır kaynakçı
MN Kan: 43 µ/L

78
3.2015
:47
,88
3
y

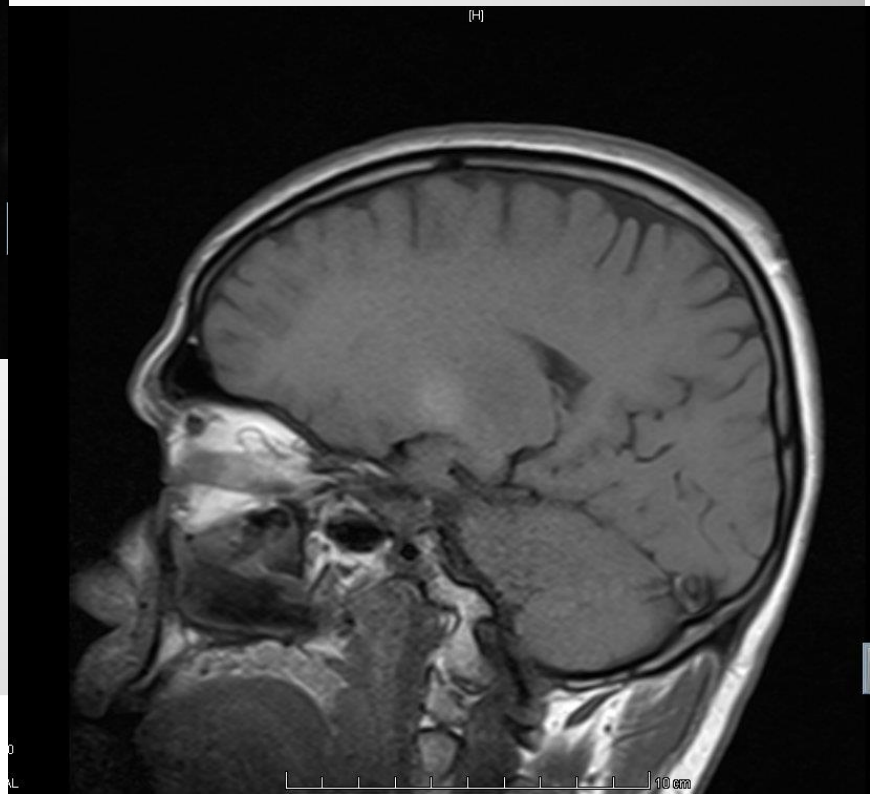

2015
7
8

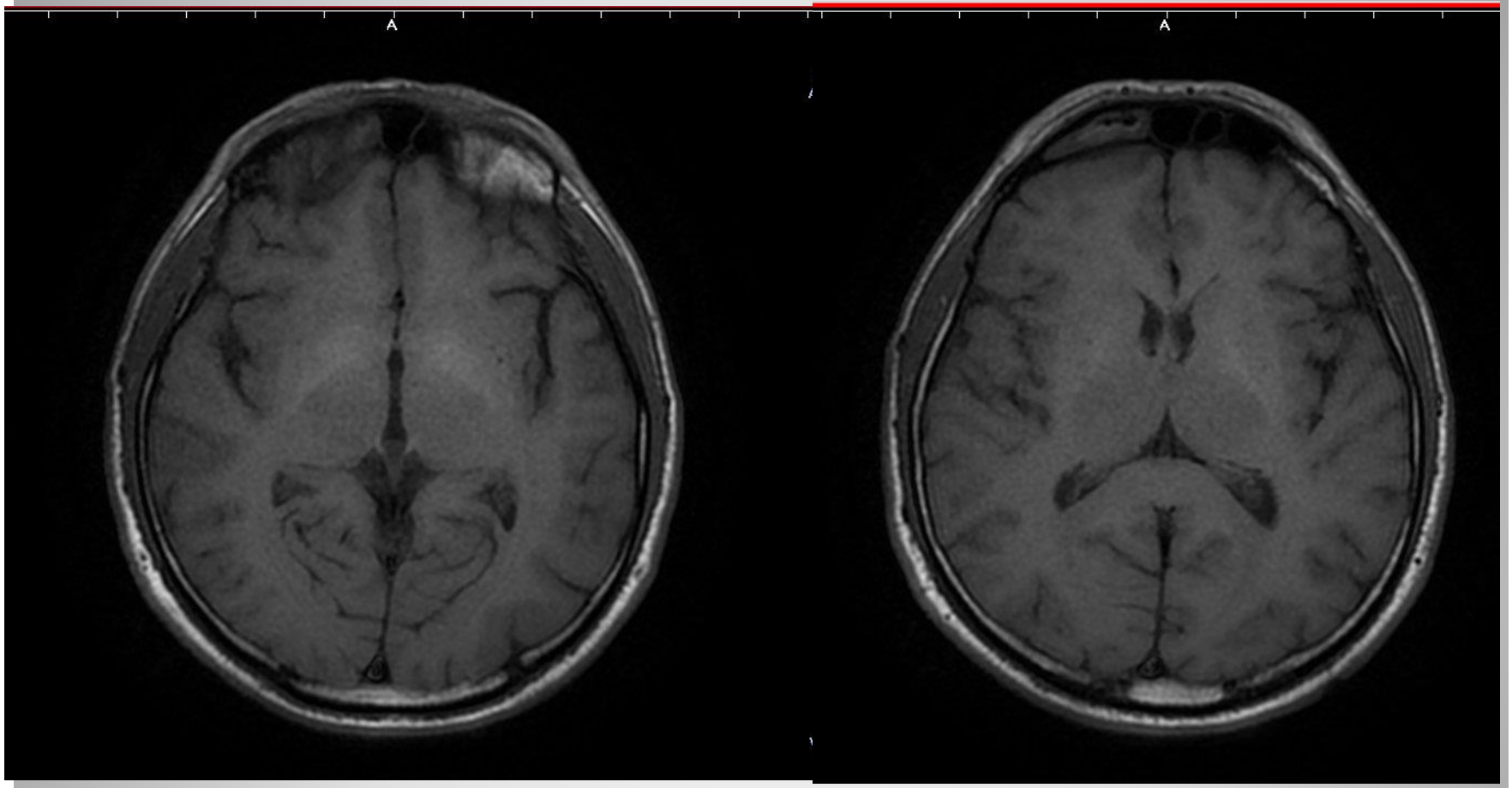


HG2

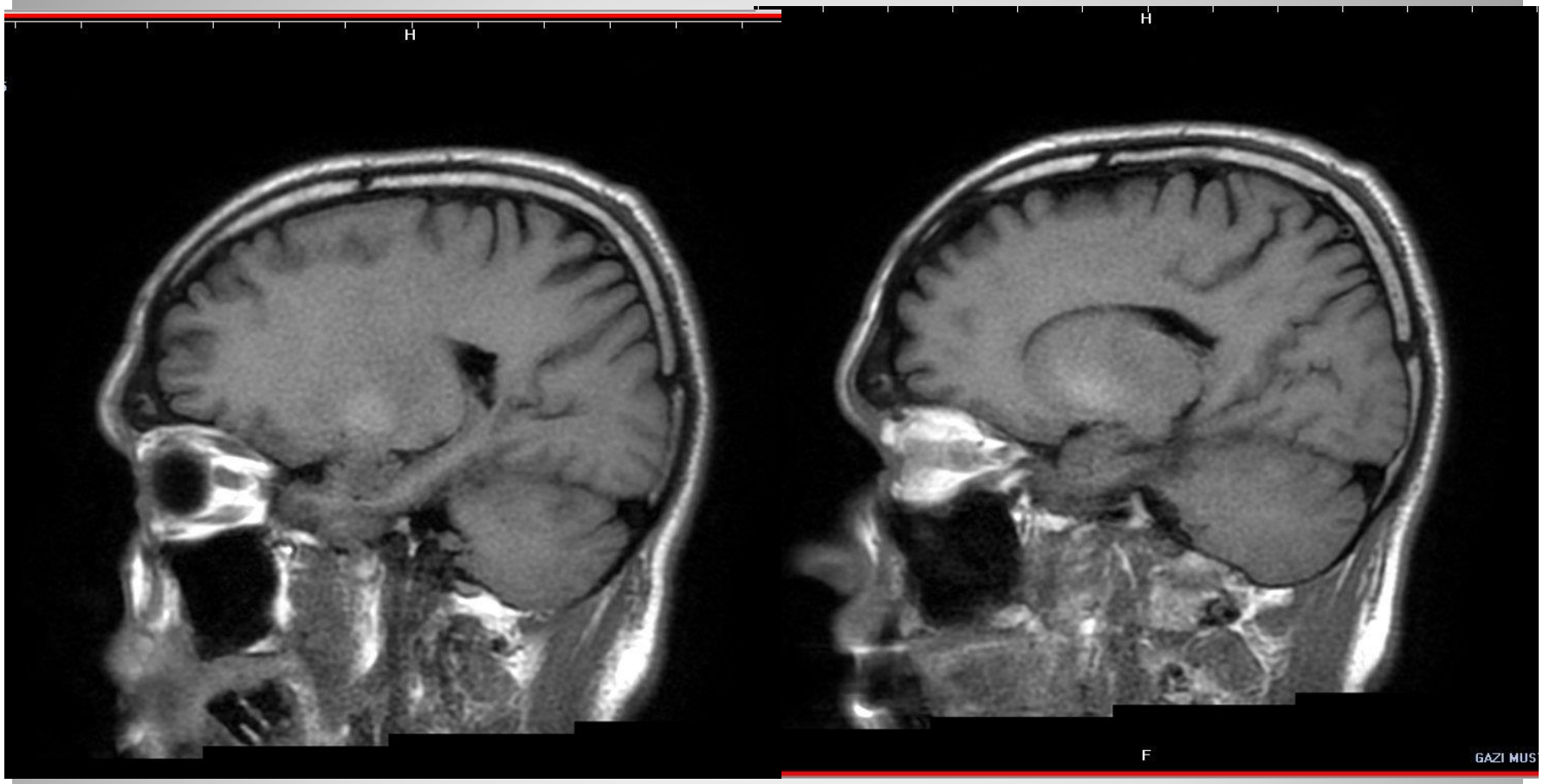


Kan Mn: 17 µ/L

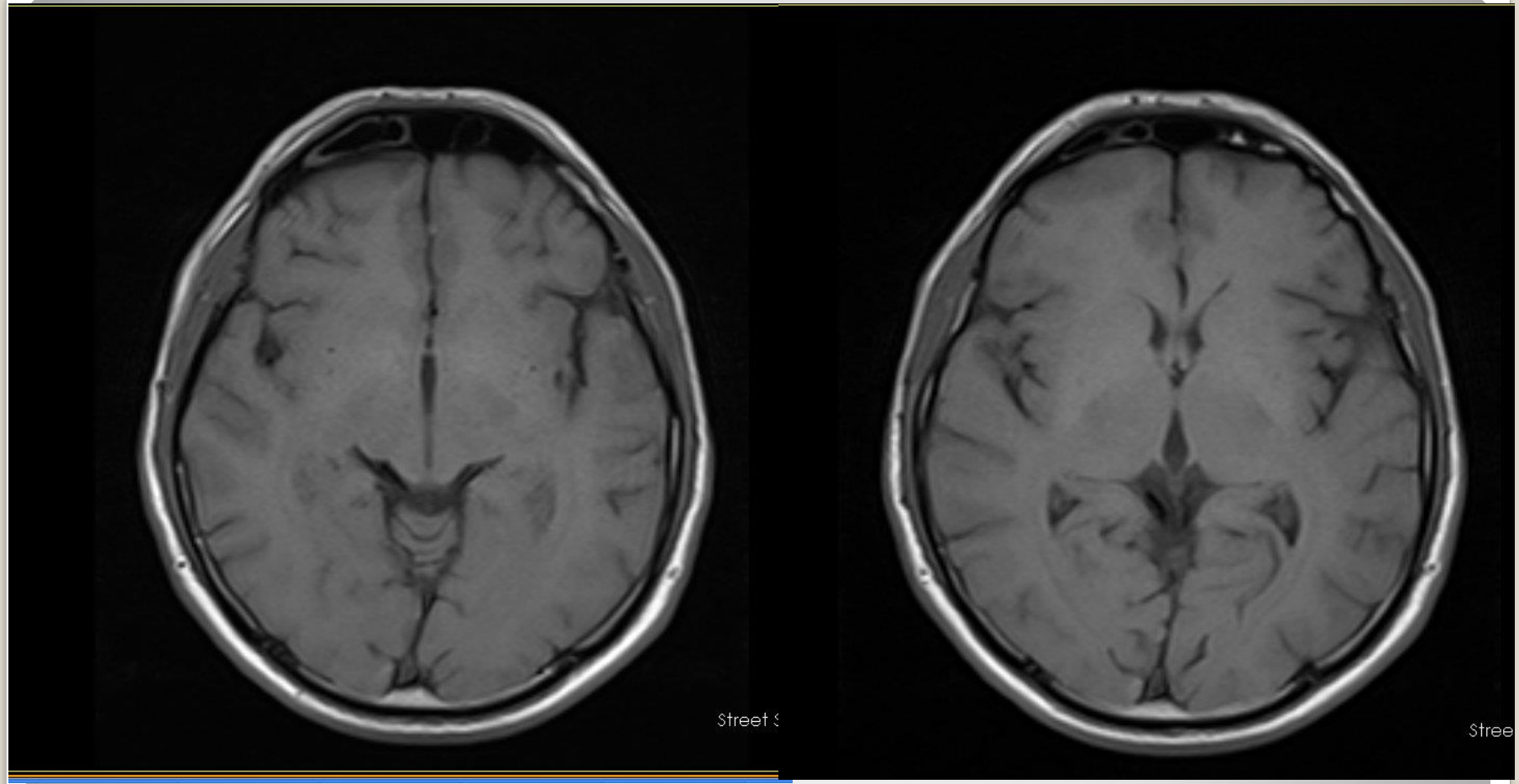




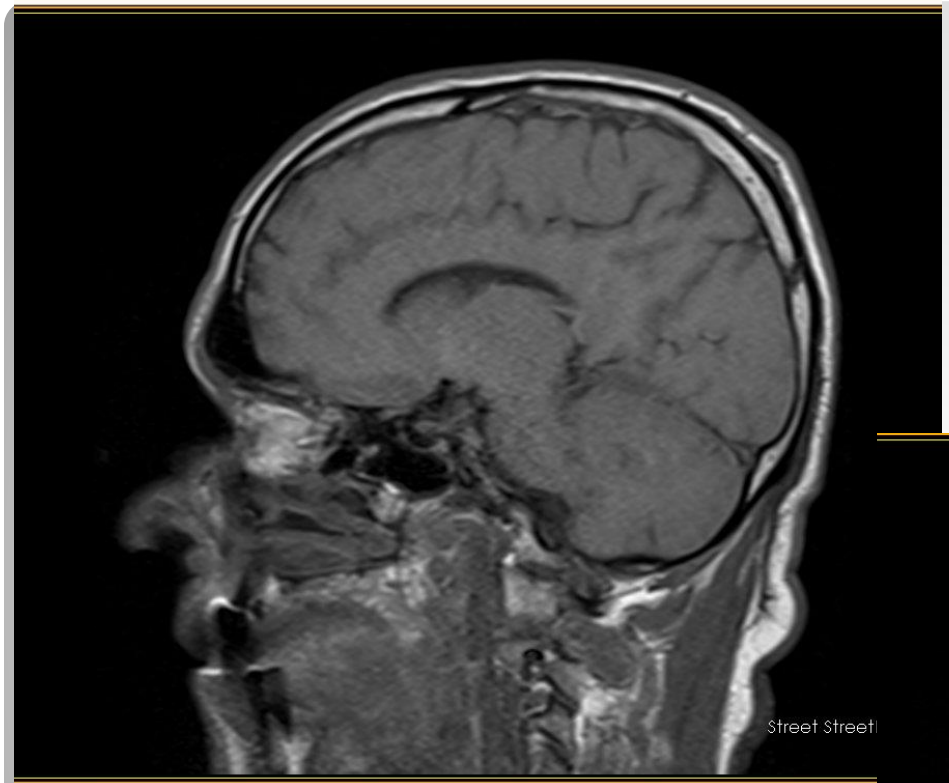
ÖT1:47 y erkek
27 yıldır kaynakçı



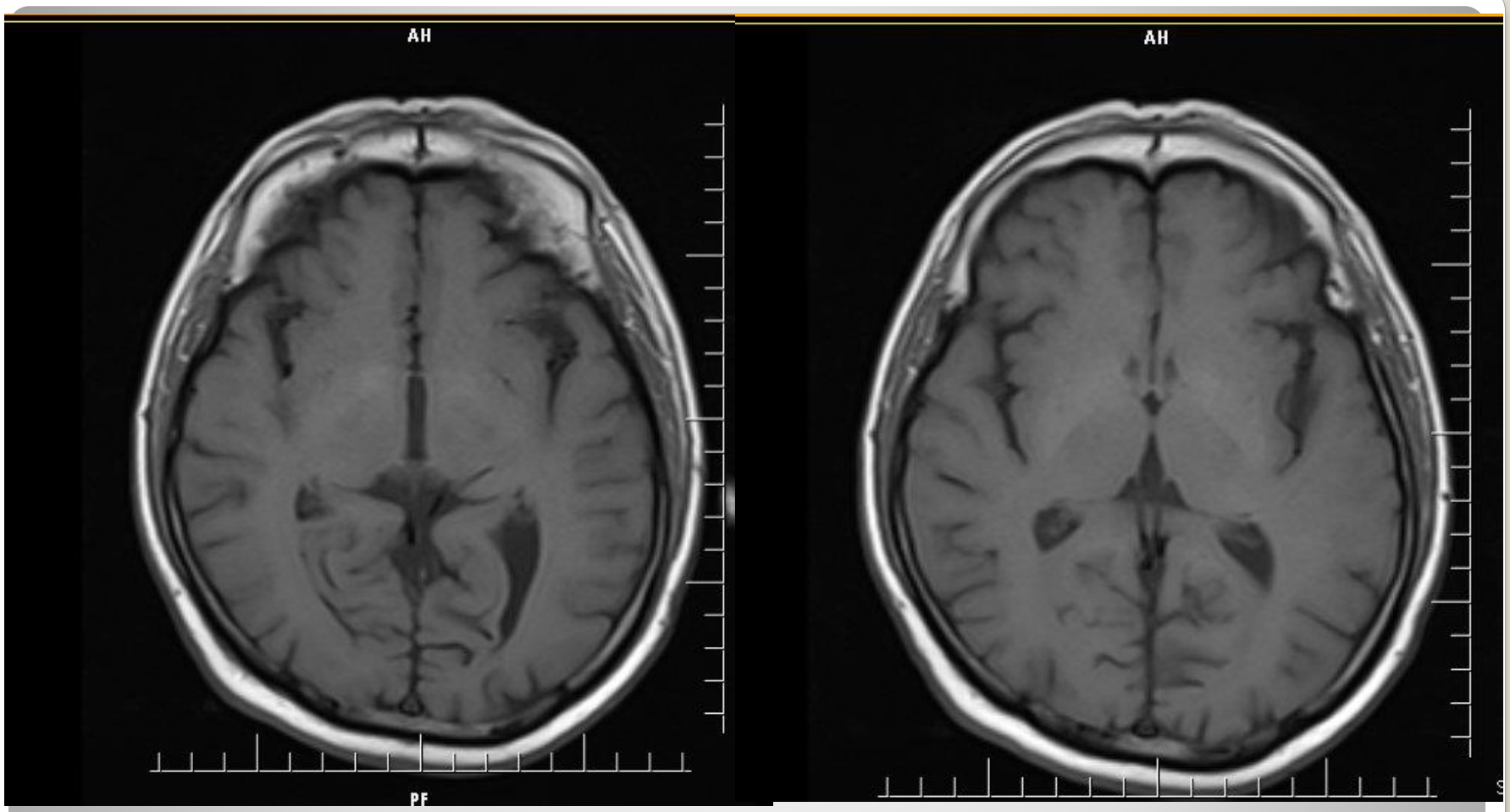
Kan Mn:16,2 µ/L



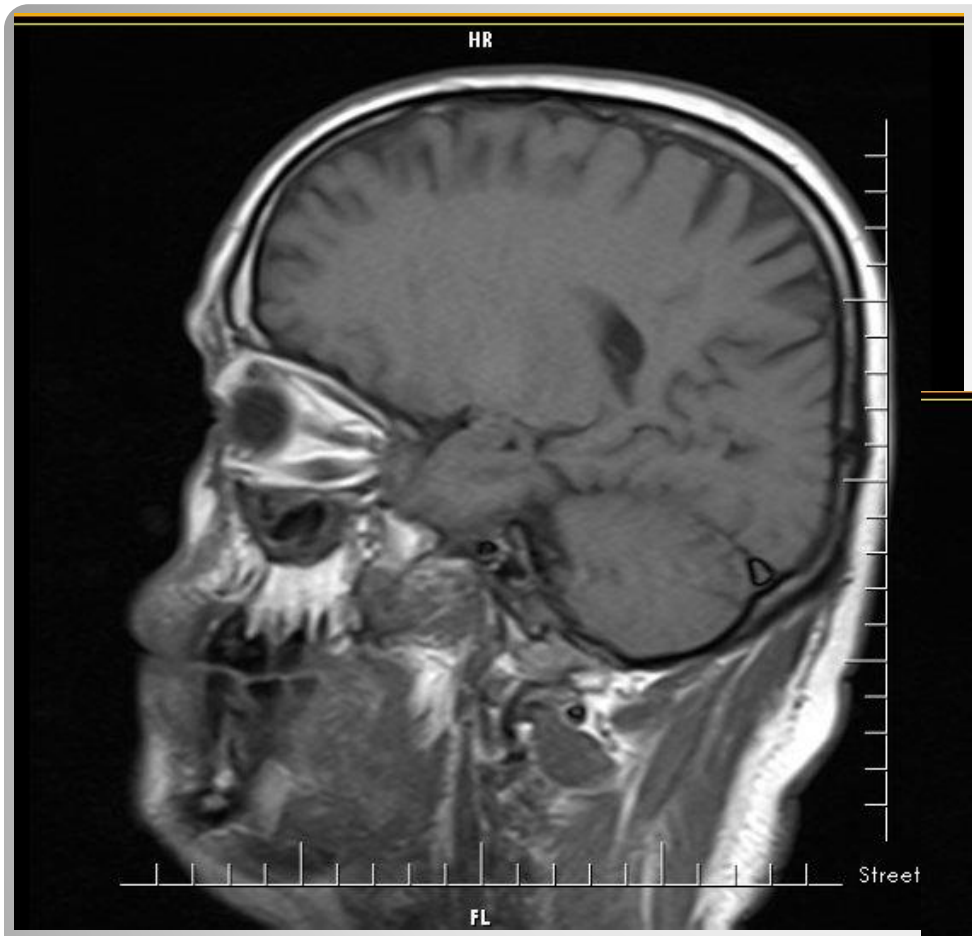
ÖT2

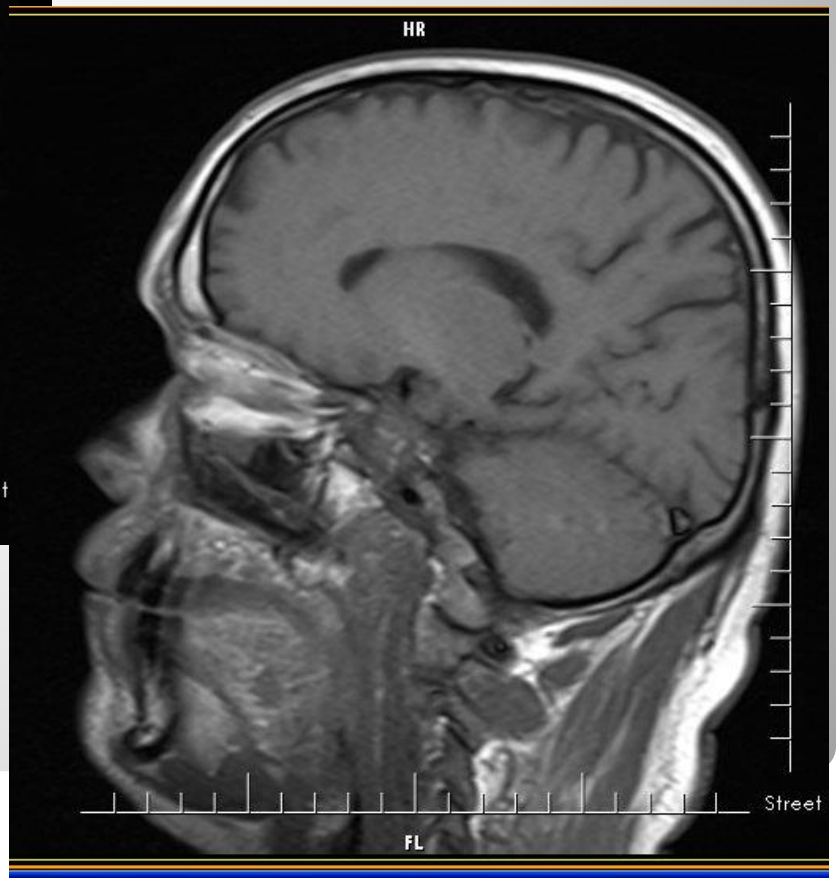

Street Street

Street StreetNo



MÜ 46 y. Erkek
10 yıldır kaynakçı MN Kan: 7 µ/L


HR
Street
FL


HR
Street
FL

- Pallidal indeks:

  PI= GP intensitesi/Frontal beyaz cevher intensitesi X 100

http://bicantekstil.ticaretimiz.com
23/11/2011 15:43

S.B.
ANKARA
MESLEK
HASTALIKLARI
HASTANESİ
S.B.
ANKARA
MESLEK
HASTALIKLARI
HASTANESİ

AnkaraHastaneler.com