

Sülfür Dioksit Maruziyetine Bağlı Bronkokonstriksiyonda Sitokinlerin ve Nitrik Oksidin Rolü

Münire Gökırmak*, Canan Hasanoğlu*, Nurhan Köksal*,
Nihayet Mehmet**, Zeki Yıldırım*, Ahmet Çığlı**

İnönü Üniversitesi, Turgut Özal Tıp Merkezi, *Göğüs Hastalıkları ve
**Biyokimya Anabilim Dalları, Malatya

ÖZET

Kayıp kükürtleme işlemi sırasında yüksek konsantrasyonda sülfür dioksit (SO₂) maruz kalan işçilerde pulmoner fonksiyonlarda düşüş (obstrüktif patern) olduğu önceki çalışmalarımızda gösterilmişti. SO₂'e bağlı bronkokonstriksiyonun mekanizması henüz belli olmadığından, bu mekanizmanın anlaşılmasına yardımcı olabileceği düşüncesiyle, SO₂ maruziyetinin serum TNF-a, IL-1b, IL-6, IL-8, nitrit ve nitrat düzeylerine etkisi araştırıldı.

Yaklaşık bir saat boyunca SO₂'e (ortalama düzey: 322.32±219.65 ppm) maruz kalan 40 gönüllü işçiden ve bu irritan gaza maruziyeti olmadığı bilinen 23 sağlıklı gönüllüden serum örnekleri alındı. Ölçülen serum TNF-a, IL-1b, IL-6, IL-8, direkt nitrit, total nitrit ve nitrat düzeyleri işçilerde kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde (p<0.0001) yüksek bulundu. TNF-a, IL-1b, IL-6, IL-8, direkt nitrit, total nitrit ve nitrat için ölçülen serum düzeyleri işçilerde sırasıyla 430.60±397.03 pg/ml, 436.67±316.31 pg/ml, 752.11±394.95 pg/ml, 262.12±287.99 pg/ml, 7.75±3.34 mmol/l, 115.72±48.78 mmol/l ve 107.97±46.19 mmol/l olarak bulunurken; kontrol grubunda 9.83±3.12 pg/ml, <5 pg/ml, 7.49±1.27 pg/ml, 9.38±1.99 pg/ml, 2.17±0.77 mmol/l, 59.91±7.56 mmol/l ve 57.74±7.20 mmol/l idi.

Bu sonuçlar, SO₂'ye bağlı bronkokonstriksiyonda serum TNF-a, IL-1b, IL-6, IL-8 ve nitrik oksit düzeylerindeki artışın etkili olabileceğini düşündürdü.

Toraks Dergisi, 2000;1:7-12

Anahtar sözcükler: Sülfür dioksit, bronkokonstriksiyon, sitokinler, nitrik oksit

SUMMARY

The Role of Cytokines and Nitric Oxide in the Sulfur Dioxide-Induced Bronchoconstriction

Decrease in pulmonary function parameters (mostly in obstructive pattern) was shown to occur in workers exposed to high concentrations of sulfur dioxide (SO₂) during the process of apricot sulfurization. Since the mechanism by which inhaled SO₂ induce bronchoconstriction is still unclear, the effects of SO₂ exposure on serum TNF-a, IL-1b, IL-6, IL-8, nitrite and nitrate levels are investigated in order to help the understanding of the mechanism of SO₂-induced bronchoconstriction.

Serum samples were obtained from 40 volunteer workers after an hour of exposure to SO₂ (mean level: 322.32 ± 219.65 ppm), and from 23 healthy controls without a history of exposure to this irritant gas. The measured serum levels of TNF-a, IL-1b, IL-6, IL-8, direct nitrite, total nitrite and nitrate levels were found to be significantly (p<0.0001) increased in the workers' group compared to the controls. The mean serum levels of TNF-a, IL-1b, IL-6, IL-8, direct nitrite, total nitrite and nitrate were 430.60 ± 397.03 pg/ml, 436.67 ± 316.31 pg/ml, 752.11 ± 394.95 pg/ml, 262.12 ± 287.99 pg/ml, 7.75 ± 3.34 mmol/L, 115.72 ± 48.78 mmol/L and 107.97 ± 46.19 mmol/L in the workers; while they were 9.83 ± 3.12 pg/ml, <5 pg/ml, 7.49 ± 1.27 pg/ml, 9.38±1.99 pg/ml, 2.17 ± 0.77 mmol/L, 59.91 ± 7.56 mmol/L and 57.74 ± 7.20 mmol/L in the controls, respectively. These results show that an increase in serum TNF-a, IL-1b, IL-6, IL-8 and nitric oxide levels may be effective in the generation of SO₂-induced bronchoconstriction.

Key words: Sulfur dioxide, bronchoconstriction, cytokines, nitric oxide

Yazışma adresi: Dr. Münire Gökırmak İnönü Üniversitesi, Turgut Özal Tıp Merkezi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı 44069 Malatya

Tel: 0 422 341 06 60 / 38 03
Faks: 0 422 341 07 28
E-posta: gokirmak@superonline.com

GİRİŞ

Hava kirliliği oluşturan gazlardan birisi olan sülfür dioksit (SO₂) düşük konsantrasyonlarda astımlı kişilerde, daha yüksek konsantrasyonlarda ise sağlıklı kişilerde bronkokonstriksiyona yol açar [1-6]. Yüksek konsantrasyonlarda SO₂'e subakut maruziyet ile ilgili olarak hayvanlarda yapılan deneysel çalışmalar, maruziyetin kronik bronşit gelişimi ile sonuçlandığını göstermektedir [7,8]. İnsanlarda ise yüksek konsantrasyonlarda SO₂ maruziyeti yalnız iş kazaları sonucunda gerçekleşmektedir [9,10]. SO₂'e yüksek dozlarda maruziyet sonucunda pnömonitis tablosunu takiben akut solunum sıkıntısı sendromu (ARDS) oluşmakta; ölümlü sonuçlanmayan durumlarda bronşiyolit obliterated geliştiği bildirilmektedir. Bazı kişilerde maruziyetten sonra kalıcı hava yolu obstrüksiyonu ve nonspesifik bronşiyal hiperreaktivite ile karakterli reaktif hava yolu disfonksiyonu sendromu tanımlanmıştır [11]. SO₂ maruziyetine bağlı olarak ortaya çıkan bu çeşitli akciğer patolojilerinin oluşumundaki mekanizmalar henüz net olarak bilinmemektedir.

Daha önce yaptığımız bir çalışmada, Malatya ilinde kayısların uzun süre bozulmadan saklanabilmeleri için yapılan kayısı kükürtleme işlemi sırasında, işçilerin yüksek konsantrasyonda SO₂'e maruz kaldıklarını ve buna bağlı olarak solunum fonksiyonlarında özellikle obstrüktif paternde bir azalma olduğunu göstermiştik [12]. SO₂ maruziyetine bağlı bronkokonstriksiyon mekanizmasının anlaşılmasına yardımcı olacağı düşüncesiyle bu çalışmamızda, SO₂ maruziyetinin bazı sitokinler ve nitrik oksit düzeylerine etkisini araştırdık.

GEREÇ VE YÖNTEM

İşçiler

Çalışmaya dokuz farklı kayısı bahçesinde çalışan 40 gönüllü işçi alındı. İşçiler kayısı kükürtleme işinde her yıl yaklaşık 20-25 gün çalışmaktaydılar. İşçilerin yaşları ve bu işte çalışma süreleri (yıl olarak) kaydedildi. Tüm işçilerden ayrıntılı bir hastalık hikayesi alındı, fizik muayeneleri yapıldı.

Kontrol Grubu

Sağlıklı ve SO₂ gazına maruziyeti olmadığı bilinen 23 erkek gönüllü yaşları kaydedilerek çalışmaya alındı.

SO₂ Maruziyeti

Kayıslar kükürtleme işlemi, genellikle kayısı bahçelerine inşa edilen, iyi izole edilmiş kükürtleme odalarında (islime odası) gerçekleştirilir. Kayıslar kasalar içinde kükürtleme odasına yerleştirilir. Kükürt, kükürtleme odasındaki bir ocağın üzerinde eritilerek gaz faza (SO₂) geçirilir. Kayıslar 8-10 saatlik bir süre boyunca SO₂'e maruz bırakılır. İşlem bittiğinde, kükürtleme odasının kapısı açılır ve yaklaşık 30-60 dakika süreyle oda havalandırılır. Bu sürede odanın çevresine yoğun olarak SO₂ gazı yayılır. İşçiler kayısı kasalarını kükürtleme odasından dışarıya çıkarırken, yaklaşık bir saat süresince yoğun olarak SO₂ gazına maruz kalırlar.

şarıya çıkarırken, yaklaşık bir saat süresince yoğun olarak SO₂ gazına maruz kalırlar.

SO₂ Konsantrasyonu Ölçümü

Havadaki SO₂ konsantrasyonunun ölçümü, kükürtleme odasının havalandırılması bitip işçiler kayısı kasalarını dışarıya taşıdıkları sırada yapıldı. Ölçümde manuel konduktimetrik yöntem kullanıldı [13]. Bunun için, hacmi bilinen bir miktar hava, dilüe bir hidrojen peroksit solüsyonundan geçirilerek toplandı. Bu sırada SO₂ hidrojen peroksit ile oksitlenerek sülfürik aside dönüşmekte ve her bir mol SO₂ için iki mol hidrojen iyonu ve bir mol sülfat iyonu oluşmaktadır. Solüsyonun geçirgenliğinde artmış iyonik içeriğe bağlı olarak oluşan değişiklik saptandı.

Solunum Fonksiyon Testleri (SFT)

Tüm işçilerde SO₂ maruziyeti öncesinde ve maruziyetten sonra SFT yapıldı. Test için portable bir spirometre (Cosmed, P/N: CO9002-02-99, S/N: 7012154, Roma, Italy) kullanıldı. Referans değerler olarak Knudson 83 alındı. Spirometri, Amerikan Toraks Derneği Kurallarına göre yapıldı [14]. Her işçiye en az üç kez zorlu vital kapasite manevrası yaptırılarak, aralarında en fazla %3'lük fark olan üç ölçümden en iyisi kaydedildi. SFT parametrelerinden FEV₁, FVC, FEV₁/FVC ve %FEF₂₅₋₇₅ değerlendirmeye alındı.

Serumlar

Yaklaşık bir saat süren SO₂ maruziyeti sonrasında gönüllü işçilerden ve SO₂ maruziyeti olmadığı bilinen kontrol grubundan 10'ar ml. venöz kan alındı. Alınan kan örnekleri pıhtılaştıktan sonra 3000 devirde 5 dakika santrifüj edilerek serumları ayrıldı. Serumlar analiz edilecekleri güne kadar -40°C'de bekletildi. Alınan tüm serum örneklerinde TNF-a, IL-1, IL-6, IL-8, direkt nitrit, total nitrit ve nitrat düzeyleri ölçüldü.

Sitokinlerin Ölçümü

Serum TNF-a, IL-1, IL-6, IL-8 düzeylerinin ölçümünde Immulite (Diagnostic Products Corporation (DPC), Los Angeles) kitleri kullanıldı.

Nitrit ve Nitrat Düzeylerinin Ölçümü

Serumdaki direkt nitrit ve total nitrit düzeyleri, örnekler Griess reaktifi ile renklendirilerek ölçüldü. Total nitrit için serum örnekleri kadmiyum ile 2 saat süreyle inkübe edildi, böylece serumdaki tüm nitrat nitrite dönüştürülmüş oldu [15]. Serum nitrat değerleri ise total nitritten direkt nitrit miktarının çıkarılması ile elde edildi.

Nitrik oksit stabil olmayan bir molekül olduğundan çok kısa sürede nitrit ve nitrate dönüşmektedir. Bu nedenle yapılan ölçümlerde nitrit ve nitrat kullanılmış olup, ölçülen total nitrit değeri nitrik okside eşdeğerdir.

İstatistik

Tablo 1. Kayısı işçilerinin SO₂ maruziyeti öncesinde ve sonrasında ölçülen SFT değerleri

No	Yaş	% FVC		% FEV ₁		% FEV ₁ /FVC		% FEF ₂₅₋₇₅	
		Önce	Sonra	Önce	Sonra	Önce	Sonra	Önce	Sonra
1	19	102	104	108	102	92.1	85.3	113	90
2	48	95	85	106	84	82.7	73.3	109	70
3	16	108	115	109	109	88.9	79.9	98	85
4	20	111	97	116	96	90.6	85.6	144	73
5	34	108	100	104	88	77.7	70.7	81	62
6	15	90	91	102	95	100.0	91.7	118	89
7	50	96	83	109	83	84.6	74.8	112	91
8	60	66	62	82	78	89.6	92.2	93	81
9	45	59	45	73	43	96.0	73.1	91	40
10	25	107	100	110	100	81.3	78.9	103	79
11	39	68	78	88	90	99.1	88.6	108	98
12	18	110	108	107	98	84.5	79.0	106	69
13	33	85	74	87	72	79.3	74.8	78	48
14	43	90	92	103	88	87.0	73.8	124	81
15	21	78	71	88	73	96.5	88.3	103	96
16	35	73	68	91	83	99.4	97.4	116	91
17	17	85	92	96	95	99.1	90.7	122	113
18	18	100	82	110	89	95.7	94.7	111	71
19	23	90	83	105	88	100.0	90.6	136	94
20	16	93	88	106	83	100.0	82.9	106	59
21	20	104	95	120	111	98.9	90.0	126	129
22	21	107	92	108	93	86.5	86.8	99	73
23	20	71	65	85	83	97.0	100.0	128	107
24	18	54	57	62	65	100.0	100.0	105	96
25	41	95	97	118	116	94.1	91.0	161	152
26	15	63	67	72	69	100.0	90.8	82	72
27	18	114	108	108	90	82.7	73.3	98	90
28	19	107	109	123	99	99.0	79.3	141	129
29	37	78	72	90	87	90.2	95.3	98	90
30	32	90	69	95	79	88.6	95.0	101	86
31	18	97	85	107	85	95.7	86.8	119	109
32	24	71	67	79	79	94.2	98.4	81	86
33	60	56	54	77	74	98.7	97.8	96	94
34	15	119	93	112	81	83.1	77.0	91	43
35	17	84	85	94	89	97.2	91.1	92	82
36	33	81	76	83	72	81.9	75.0	74	54
37	44	76	79	99	100	100.0	97.7	126	121
38	43	78	86	94	93	94.3	85.0	110	101
39	25	96	90	106	95	88.2	83.9	107	101
40	16	91	83	101	66	96.0	69.8	112	103

FVC: Zorlu vital kapasite, FEV₁: Birinci saniye zorlu ekspiratuvar volüm, % FEF₂₅₋₇₅: Zorlu ekspirasyon ortası akım hızı.

Tüm veriler ortalama ve standart sapma olarak değerlendirildi. SO₂ maruziyeti öncesinde ve sonrasında ölçülen SFT değerleri paired t-testi ile karşılaştırıldı. İşçiler ve kontrol grubunda yaş; serum TNF-a, IL-1, IL-6, IL-8, direkt nitrit, total nitrit ve nitrat düzeylerinin karşılaştırılmasında unpaired-t testi kullanıldı. p<0.05 istatistiksel anlamlılık sınırı olarak kabul edildi. Bütün istatistiksel analizler SPSS paket programı kullanılarak gerçekleştirildi (SPSS, Chicago, IL, USA).

BULGULAR

Çalışmaya alınan tüm işçilerin fizik muayeneleri normal olup, herhangi bir solunum sistemi ya da sistemik hastalık öyküleri yoktu. İşçilerin (Grup I) ve kontrol grubunun (Grup II) yaş ortalamaları sırasıyla, 27.5 ± 11.8 ve 28.5 ± 6.23 olarak saptandı, arada istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu. Çalışmaya alınan işçilerin çalışma süreleri ise 1-40 yıl arasında değişmekte olup ortalama 9.7 ± 10.8 yıl idi.

Dokuz kayısı bahçesinde gerçekleştirilen ölçümler sonucunda işçilerin maruz kaldıkları SO₂ konsantrasyonu ortalama 322.3 ± 219.6 ppm olarak bulundu. İşçilerin maruziyet öncesinde ve sonrasında elde edilen SFT değerleri Tablo 1'de görülmektedir. Değerlendirmeye alınan SFT parametrelerinin maruziyet öncesi ve sonrasında elde edilen ortalamaları kıyaslandığında, tüm parametrelerde maruziyet sonrasında anlamlı düzeyde (p<0.001) azalma olduğu saptandı (Tablo 2). Bu bulgularla SO₂ maruziyetinin solunum fonksiyonlarında daha ziyade obstrüktif paternde bir bozulma oluşturduğu düşünüldü.

İşçilerde yaklaşık bir saat süren SO₂ maruziyeti sonrasında ölçülen serum TNF-a, IL-1b, IL-6, IL-8, direkt-total nitrit ve nitrat düzeylerinin ise kontrol grubuna göre anlamlı ölçüde (p<0.0001) yüksek olduğu görüldü (Tablo 3).

TARTIŞMA

Bazı iş kollarında çalışan işçilerin maruz kaldıkları irritan bir gaz olan SO₂, aynı zamanda hava kirliliği oluşturan gazlardan biri olması nedeniyle çok daha fazla sayıda

Tablo 2. İşçilerde SO₂ maruziyeti öncesi ve sonrasında elde edilen ortalama SFT değerleri

	Önce	Sonra	p
FVC (L)	4.05 ± 0.96	3.83 ± 0.92	<0.001
FEV ₁ (L)	3.71 ± 0.79	3.26 ± 0.73	<0.001
% FEV ₁ /FVC	92.26	85.75	<0.001
% FEF ₂₅₋₇₅ (L/sn)	4.70 ± 1.20	3.80 ± 1.17	<0.001

FVC: zorlu vital kapasite, FEV₁: birinci saniye zorlu ekspiratuvar volüm, % FEF₂₅₋₇₅: zorlu ekspirasyon ortası akım hızı.

insanı etkileyebilme potansiyeline sahiptir. Sağlıklı kişilerde 5 ppm'den yüksek konsantrasyonlarda hava yolu obstrüksiyonu oluşurken, astımlı şahıslarda bu değer 1 ppm'den daha düşük olarak bildirilmiştir [16]. Çalışmamızda da yüksek konsantrasyonlarda SO₂'e maruz kalan işçilerde maruziyet sonrasında ortalama FVC, FEV₁, FEV₁/FVC ve %FEF₂₅₋₇₅ düzeylerinin anlamlı olarak azaldığı görülmüştür. Ancak işçilerin etkilenme düzeyleri ve şekilleri farklılıklar göstermektedir. İşçilerin ikisinde (22 ve 24 no'lu işçiler) FEV₂ ve FVC'de benzer oranlarda değişiklik izlenmiş, bazı işçilerde (8, 29, 30 ve 32 no'lu işçiler) FVC'de FEV₁'den fazla oranda azalma görülmüş, diğer tüm işçilerde ise FEV₁'de FVC'den daha büyük oranda azalma saptanmıştır. Ortalama değerler gözönüne alındığında maruziyet sonrasında FEV₁/FVC oranlarında anlamlı azalma oluşu ve iki işçi dışında tüm işçilerde %FEF₂₅₋₇₅ düzeylerinin azalmış olması, SO₂'e bağlı olarak işçilerin solunum fonksiyonlarında oluşan bozulmanın özellikle obstrüktif paternde olduğunu düşündürmüştür.

SO₂'e bağlı olarak ortaya çıkan bronkokonstriksiyonun mekanizması ile ilgili olarak çeşitli fikirler öne sürülmüştür. Bunlardan biri bronkokonstriksiyonun refleks vagal stimülasyon sonucu ortaya çıktığıdır. Nadel ve arkadaşları kedilerde yaptıkları deneysel çalışma sonucunda, vagal sinirin soğutulması veya IV atropin sülfat enjeksiyonu sonrasında, SO₂ solutulmasına bağlı hava yolu rezistansı artışının önlendiğini saptamışlar ve bronkokonstriksiyonun refleks vagal uyarı sonucunda oluştuğunu öne sürmüşlerdir [17]. Ancak SO₂'e bağlı bronkokonstriksiyon oluşumunda tek mekanizmanın bu olmadığı yapılan çalışmalar sonucunda anlaşılmıştır. Atzori ve arkadaşlarının, izole edilmiş perfüze-ventile edilen kobay akciğerinde yaptıkları çalışmada, vagus siniri kesilmiş olmasına rağmen bronkokonstriksiyon oluşması bu duruma örnektir [18]. Yine tavşanlarda yapılan bir başka çalışmada da SO₂ maruziyeti bi-vagotomi öncesinde olduğu gibi, sonrasında da akciğer rezistansında artışa neden olmuştur [19]. Ayrıca, atropin ve ipratropium bromür gibi antimuskarinik ajanların bronkokonstriksiyonu önleyici etkilerinin değişken olduğunun gösterilmesi de, refleks vagal uyarımın dışında bazı mekanizmalar olduğunu

Tablo 3. İşçilerde (Grup I) SO₂ maruziyeti sonrasında ve SO₂ maruziyeti olmayan kontrollerde (Grup II) serumda ölçülen TNF-a, IL-1b, IL-6, IL-8, nitrit ve nitrat düzeyleri

	GRUP I (40)	Grup II (23)	p
TNF-a (pg/ml)	430.60±397.03	9.83±3.12	<0.0001
IL-1b (pg/ml)	436.67±316.31	<5	<0.0001
IL-6 (pg/ml)	752.11±394.95	7.49±1.27	<0.0001
IL-8 (pg/ml)	262.12±287.99	9.38±1.99	<0.0001
Direkt nitrit (mmol/l)	7.75±3.34	2.17±0.77	<0.0001
Total nitrit (mmol/l)	115.72±48.78	59.91±7.56	<0.0001
Nitrat (mmol/l)	107.97±46.19	57.74±7.20	<0.0001

düşündürmüştür [20,21]. Atzori ve arkadaşlarınınca yapılan bir başka çalışmada, santral sinir sistemi üzerinden etki edecek nöronal refleks yol ortadan kaldırılmış (vagus sinirinin kesilmesiyle) ancak lokal refleks arklar çalışır durumda bırakılmıştır. Bu çalışmada kobay akciğerinde SO₂'e bağlı bronkokonstriksiyonun duyu sinirlerinin lokal olarak uyarılmasına (C-lifi aktivasyonuna) bağlı olduğu öne sürülmüştür [22].

SO₂'e bağlı bronkokonstriksiyonun oluşumu ile ilgili olarak ortaya atılan bir başka hipotez hava yolu pH'sında oluşan değişikliğin ya da ortaya çıkan iyonların buna neden olduğudur. SO₂ hava yollarına ulaştığında nemli mukoza ile karşılaşır; burada aşağıdaki reaksiyon oluşur. SO₂ + H₂O \rightleftharpoons H₂SO₃ \rightleftharpoons H⁺ + HSO₃⁻ \rightleftharpoons 2H⁺ + SO₃²⁻. Bu reaksiyon sonucunda ortaya çıkan sülfid/bisülfid ve hidrojen iyonlarının bronkokonstriksiyon oluşumundaki rollerini araştırmak üzere Gunnison ve arkadaşları tarafından sıçanlarda yapılan çalışmada, sıçanlar iki gruba ayrılmış, bir grup sülfid oksidaz enziminden yoksun bırakılarak fazla miktarda endojen sülfid/bisülfid iyonlarının sistemik etkisine maruz bırakılmış, diğer grup ise SO₂ inhalasyonuna maruz bırakılmıştır [23]. Bu deneysel çalışma sonucunda, yüksek konsantrasyonda endojen sülfid/bisülfite maruz kalan sıçanların hava yollarında patolojik bir değişiklik saptanmazken, SO₂ inhale edenlerde yaygın minör patolojik değişiklikler saptanmıştır. Araştırmacılar çalışma sonucunda, bu durumun ancak hava yollarında oluşan hidrojen iyonlarının hasar oluşturması ile açıklanabileceğini belirtmişlerdir. Reaksiyon sonucunda ortaya çıkan hidrojen iyonlarının asiditeyi artırabileceği ve hava yolu pH'sını değiştirerek bronkokonstriksiyon oluşturabileceği hipotezini araştıran Fine ve arkadaşları ise araştırmalarının sonucunda, SO₂ veya bisülfitin bronkokonstriksiyon oluşturmalarının yalnız hava yolu pH'sındaki değişikliğe bağlı olamayacağı sonucuna varmışlardır [24].

SO₂'e bağlı olarak ortaya çıkan bronkokonstriksiyonda nöral olmayan diğer bir mekanizma hava yollarında bulunan bazı hücrelerden bronkokonstriktör maddeler salınmasıdır [25].

Özellikle mast hücrelerinin çeşitli bronkokonstriktör maddelerin salınımından sorumlu olduğu bilinmektedir. Dolayısıyla, SO₂'e bağlı bronkokonstriksiyonun önlenmesinde bir mast hücre stabilizatörü olan kromolinin etkilerinin araştırıldığı pek çok çalışma yapılmıştır [20,26,27]. Bu çalışmalar sonucunda, kromolinin SO₂'e bağlı bronkokonstriksiyonu doza bağımlı şekilde önlediği saptanmıştır, bir parasempatik antagonistle kromolinin birlikte kullanılması sonucunda elde edilen etki, herbirinin tek tek sağladığı koruyucu etkiden fazla olduğundan, bronkokonstriksiyon oluşumunda hem inflamatuvar mediatör salınımının hem de parasempatik refleks mekanizmaların rol oynadığı sonucuna varılmıştır [26,27].

Mast hücrelerinin dışında, hava yolu uyaranlarına hemen maruz kalan diğer hücreler alveoler makrofajlardır [25]. Sağlıklı bireylerin, yüksek konsantrasyonda SO₂'e kısa süre maruz bırakıldıkları bir çalışmada; BAL sıvısında total hücre sayısı, mast hücre ve lenfositlerin total ve rölatif sayılarındaki artışın yanısıra makrofaj ve lizozim-pozitif makrofaj sayılarının da arttığı görülmüştür [28]. Çalışmamızda serumda düzeylerini ölçtüğümüz TNF-a ve IL-1b, başlıca alveoler makrofaj tarafından salınan erken cevap sitokinleri olup özellikle akut akciğer hasarı patogenezinde önemli rol oynadıkları bilinmektedir [29].

TNF ve IL-1'i de içeren çeşitli uyaranların üretimine neden oldukları IL-6 ise T ve B lenfositler, monositler, endotel hücreleri, epitel hücreleri ve fibroblastlar tarafından üretilir ve TNF ve IL-1'e benzer biyolojik aktiviteler gösterir [30]. İmmün hücreler, fibroblastlar ve akciğer epitel hücrelerinden kaynaklanan IL-8'in de akut akciğer hasarı patogenezinde rol oynayabileceği öne sürülmüştür [29].

Çalışmamızda, SO₂ maruziyeti sonrasında serumda kontrollere göre yüksek düzeyde olduğu saptanan nitrit (N₂O⁻) ve nitratlar (NO₃⁻) sıvı fazda olup bronkoalveoler lavaj ya da serumda nitrik oksit (NO) yapımının göstergesi olarak kullanılırlar [31]. Çalışmamızda SO₂'e maruz kalan işçilerde direkt-total nitrit ve nitrat düzeylerinin yüksek ölçülmesi, bu işçilerde fazla miktarda NO sentezlendiğini göstermektedir.

NO, *in vivo* koşullarda nitrik oksit sentetaz (NOS) enzimi aracılığıyla sentez edilmekte; hücrelerde yapısal olarak bulunan cNOS aracılığıyla az miktarda yapılan NO, guanil siklazı inhibe ederek bronş ve düz kas gevşemesi sağlamaktadır. TNF-a, IL-1, IFN-g gibi değişik sitokinler ve endotoksin ile uyarılan iNOS aracılığı ile yapılan yüksek miktarlarda NO ise Krebs siklusunda rol alan akonitaz, NADPH oksidoredüktaz, süksinat oksidoredüktaz gibi demir içeren ve hücre yaşamı için gerekli olan mitokondri enzimlerini inhibe ederek hücre fonksiyonlarını bozmakta; otoimmün hastalıklarda oluşan doku harabiyeti, tümör hücrelerinde sitotoksik etki, inflamasyon ve konakçı savunması gibi değişik fizyopatolojik etkilerini bu yolla göstermektedir [31]. Astımlı hastalarda, inflamatuvar hücrelerden açığa çıkan sitokinler aracılığı ile iNOS transkripsiyonu olduğu, ortamda artan NO konsantrasyonunun

cNOS'ın inhibisyonuna ve dolayısıyla bronkokonstriksiyona neden olduğu düşünülmektedir. Yine astımlı hastalarda bronş biyopsilerinde epitelde iNOS enziminin varlığı ve ekspirasyon havasında yüksek konsantrasyonda NO bulunduğu gösterilmiştir [32-34].

Çalışmamızda SO₂ maruziyetinden sonra serumda artmış oldukları saptanan TNF-a, IL-1b ve diğer sitokinlerin; akciğerde NO sentezi yapabilen hücreleri uyardığı ve buna bağlı olarak yüksek düzeyde NO sentezlendiği düşünülmüştür. iNOS'ın uyarılması sonucunda yüksek düzeylerde NO'in sentezlenmesi saatler içinde olmaktadır. Bu nedenle, işçilerimizde yüksek düzeyde saptanan nitrik oksidin çalışma gününden önceki günlerde meydana gelen maruziyet sonucunda oluştuğu tahmin edilmektedir. Literatürde de, toksik gazlara maruziyetin inflamatuvar mediatör salınımı yoluyla bronkokonstriksiyon oluşturduğuna dair çalışmalar mevcuttur. Field ve arkadaşları çalışmalarında bir siklooksijenaz inhibitörü olan indometazin ile SO₂'e cevabın azalmasını prostoglandinlerin SO₂'e bağlı bronkokonstriksiyonda rol almalarına bağlamışlardır [35]. Devalia ve arkadaşlarınca yapılan *in vitro* çalışmalarda ise; nitrojen dioksit maruz bırakılan insan bronşiyal epitel hücrelerinde önemli epitel hücre harabiyeti, sil hareketlerinde azalma ve lökotrien C4, IL-8, granülosit-makrofaj koloni stimüle eden faktör ve TGF-b gibi proinflamatuvar sitokinlerin salınımı gözlenmiştir [36,37]. SO₂'in alveoler makrofajlar tarafından sentezlenen sitokinler olan TNF-a, IL-1b, IL-6 ve TGF-b üzerine etkisinin araştırıldığı bir *in vitro* çalışmada ise, maksimum 5.0 ppm SO₂'e 24 saat maruz bırakılan makrofajlarda TNF-a ve IL-1b salınımının anlamlı ölçüde azaldığı, IL-6 ve TGF-b salınımında ise bir değişiklik olmadığı gözlenmiştir. Bu araştırma sonucunda araştırmacılar, SO₂'e bağlı pulmoner hasar oluşumunda alveoler makrofajların proinflamatuvar aktivitesinin veya mitojenik etkisinin rol oynamadığı sonucuna varmışlardır [38]. Sözü edilen bu çalışmada elde edilen sonuçlar, çalışmamızda elde edilen sonuçlara karşıt gibi görünmekle beraber, bu iki çalışmanın sonuçlarının karşılaştırılması mümkün gözükmemektedir. Çalışmamız *in vivo* şartlarda, yüksek konsantrasyonda SO₂ maruziyeti sonrasında serumda sitokin düzeylerinin ölçülmesi şeklinde düzenlenmiştir. Knorst ve arkadaşlarınca yapılan çalışma ise *in vitro* olarak makrofajların, çalışmamızdakinden çok daha düşük konsantrasyonda SO₂'e maruz bırakılmaları ile gerçekleştirilmiştir. Ayrıca sözü edilen sitokinler, başlıca alveoler makrofajlar tarafından salınmakla birlikte, immün olaylarda pek çok hücrenin etkileşim içinde olması nedeniyle iki çalışmanın sonuçlarının karşılaştırılması mümkün değildir.

Sonuç olarak, kayısı kükürtleme işlemi sırasında yüksek düzeyde SO₂'e geçici süre maruz kalan işçilerde; TNF-a, IL-1 gibi iNOS'ı indükleyen akut cevap sitokinlerinin, akut akciğer hasarı ile ilgili bulunan IL-8'in ve ayrıca NO'in yüksek düzeylerde bulunması; ortaya çıkan bronkospazmın patogenezinde bu sitokinlerin ve NO'in rol oynadıklarını göstermiştir. Kayısı

kükürtleme işinde çalışan işçilerde bu etkilerin uzun vadede akciğerlerde ve solunum fonksiyonlarında yapacağı değişikliklerin araştırılması bu işçilerde gelişebilecek sağlık problemlerinin önlenmesi açısından önemlidir.

KAYNAKLAR

- Roger LJ, Kehrl HR, Hazucha M, Horstman DH. Bronchoconstriction in asthmatics exposed to sulfur dioxide during repeated exercise. *J Appl Physiol* 1985; 59: 784-91.
- Linn WS, Avol EL, Peng R, Shamoo DA, Hackney JD. Replicated dose-response study of sulfur dioxide effects in normal, atopic and asthmatic volunteers. *Am Rev Respir Dis* 1987; 136: 1127-34.
- Balmes JR, Fine JM, Sheppard D. Symptomatic bronchoconstriction after short-term inhalation of sulfur-dioxide. *Am Rev Respir Dis* 1987; 136: 1117-21.
- Snell RE, Luchsinger PC. Effects of sulfur dioxide on expiratory flow rates and total respiratory resistance in normal human subjects. *Arch Environ Health* 1969; 18: 693-8.
- Koenig JQ, Pierson WE, Horike M, Frank R. Effects of inhaled sulfur dioxide (SO₂) on pulmonary function in healthy adolescents: Exposure to SO₂ + sodium chloride droplet aerosol during rest and exercise. *Arch Environ Health* 1982; 37: 5-9.
- Rondinelli RCA, Koenig JQ, Marshall SG. The effects of sulfur dioxide on pulmonary function in healthy nonsmoking male subjects aged 55 years and older. *Am Ind Hyg Assoc J* 1987; 48: 299-303.
- White R, Zoppi A-L, Haroz RK, Broillet A. Sulfur dioxide induced bronchitis in rats. *Arch Toxicol* 1986; Suppl 9: 431-5.
- Shore SA, Kariya ST, Anderson K, Skornik W, Feldman HA, Pennington J, Godleski J, Drazen JM. Sulfur dioxide-induced bronchitis in dogs: Effects on airway responsiveness to inhaled and intravenously administered methacholine. *Am Rev Respir Dis* 1987; 135: 840-7.
- Rabinovitch S, Greyson ND, Weiser W, Hoffstein V. Clinical and laboratory features of acute sulfur dioxide inhalation poisoning: two-year follow-up. *Am Rev Respir Dis* 1989; 139: 556-8.
- Piirila PL, Nordman H, Korhonen OS, Winblad I. A thirteen-year follow-up of respiratory effects of acute exposure to sulfur dioxide. *Scan J Work Environ Health* 1996; 22: 191-6.
- Schwartz DA, Blaski CA. Toxic Inhalations. In: Fishman AP, ed. *Fishman's Pulmonary Diseases and Disorders*. New York: McGraw Hill, 1998: 925-40.
- Köksal N, Hasanoğlu HC, Yıldırım Z, Gökırmak M, Gültek A. Symptomatic bronchoconstriction by occupational sulfur dioxide exposure in apricot workers. *Eur Respir J* 1999; 14 (Suppl 30): 346S.
- Adams DF, Falgout D, Frohlinger JO, Pate JB, Plumley AL, Scaringelli FP, Urone P. Tentative method of analysis for sulfur dioxide content of the atmosphere (Manual conductimetric method). In: Intersociety Committee, eds. *Methods of Air Sampling and Analysis*. New York: American Public Health Association, 1972: 456-61.
- ATS statement. Standardization of spirometry - 1994 update. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 152: 1107-36.
- Navarro-Gonzalves JA, Garcia-Benayas C, Arenas J. Semiautomated measurement of nitrate in biological fluids. *Clin Chem* 1998; 44: 679-81.
- Magnussen H, Jörres R. Ozone, nitrogen dioxide and sulfur dioxide. In: Leff AR, ed. *Pulmonary and Critical Care Pharmacology and Therapeutics*. New York: McGraw Hill, 1996: 409-20.
- Nadel JA, Salem H, Tamplin B, Tokiwa Y. Mechanism of bronchoconstriction during inhalation of sulfur dioxide. *J Appl Physiol* 1965; 20: 164-7.
- Atzori L, Bannenberg G, Corrigan AM, Moldeus P, Ryrfeldt A. Sulfur dioxide-induced bronchoconstriction in the isolated perfused and ventilated guinea-pig lung. *Respiration* 1992; 59: 16-21.
- Barthelemy P, Badier M, Jammes Y. Interaction between SO₂ and cold-induced bronchospasm in anesthetized rabbits. *Respir Physiol* 1988; 71: 1-10.
- Myers DJ, Bigby BG, Calvayrac P, Sheppard D, Boushey HA. Interaction of cromolyn and a muscarinic antagonist in inhibiting bronchial reactivity to sulfur dioxide and to eucapnic hyperpnea alone. *Am Rev Respir Dis* 1986; 133: 1154-8.
- McManus MS, Koenig JQ, Altman LC, Pierson WE. Pulmonary effects of sulfur dioxide exposure and ipratropium bromide pretreatment in adults with nonallergic asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1989; 83: 619-26.
- Atzori L, Bannenberg G, Corrigan AM, Lou Y, Lundberg JM, Ryrfeldt A, Moldeus P. Sulfur-dioxide-induced bronchoconstriction via ruthenium-red sensitive activation of sensory nerves. *Respiration* 1992; 59: 272-8.
- Gunnison AF, Sellakumar A, Curie D, Snyder EA. Distribution, metabolism and toxicity of inhaled sulfur dioxide and endogenously generated sulfite in the respiratory tract of normal and sulfite-oxidase deficient rats. *J Toxicol Environ Health* 1987; 21: 141-62.
- Fine JM, Gordon T, Sheppard D. The roles of pH and ionic species in sulfur dioxide- and sulfite-induced bronchoconstriction. *Am Rev Respir Dis* 1987; 136: 1122-6.
- Sheppard D. Mechanisms of bronchoconstriction from nonimmunologic environmental stimuli. *Chest* 1986; 90(4): 584-7.
- Myers DJ, Bigby BG, Boushey HA. The inhibition of sulfur dioxide-induced bronchoconstriction in asthmatic subjects by cromolyn is dose dependent. *Am Rev Respir Dis* 1986; 133: 1150-3.
- Koenig JQ, Marshall SG, van Belle G, McManus MS, Bierman W, Shapiro GG, Furukawa CT, Pierson WE. Therapeutic range cromolyn dose-response inhibition and complete obliteration of SO₂-induced bronchoconstriction in atopic adolescents. *J Allergy Clin Immunol* 1988; 81: 897-901.
- Sandström T, Stjernberg N, Andersson M, Kolmodin-Hedman B, Lundgren R, Rosenhall L, Angström T. Cell response in bronchoalveolar lavage fluid after exposure to sulfur dioxide: A time-response study. *Am Rev Respir Dis* 1989; 140: 1828-31.
- Kunkel SL, Strieter RM. Cytokines and chemokines in lung inflammation and injury. In: Fishman AP, ed. *Fishman's Pulmonary Diseases and Disorders*. New York: McGraw Hill, 1998: 315-24.
- Oppenheim JJ, Ruscetti FW, Faltinek C. Cytokines. In: Stites DP, Terr AI, eds. *Basic and Clinical Immunology*. London: Prentice Hall International Inc, 1991: 78-100.
- Nitrik oksit. In: Haluk Türkta, ed. *Astma patogenezi*. Ankara: Bozkır Matbaacılık, 1996: 61-75.
- Hamid Q, Springfall DR, Moreno VR, Chanez P, Howarth P, Redington A, Bousquet J, Godart P, Holgate S, Polak JM. Induction of nitric oxide synthase in asthma. *Lancet* 1993; 342: 1510-13.
- Kharitonov SA, Yates D, Robbins RA, Logan-Sinclair R, Shinebourne EA, Barnes PJ. Increased nitric oxide in exhaled air of asthmatic subjects. *Lancet* 1994; 343: 133-5.
- Alving K, Weitzberg E, Lundberg JM. Increased amount of nitric oxide in exhaled air of asthmatics. *Eur Respir J* 1993; 6: 1368-70.
- Field PI, Simmul R, Bell SC, Allen DH, Berend N. Evidence for opioid modulation and generation of prostaglandins in sulfur dioxide (SO₂)-induced bronchoconstriction. *Thorax* 1996; 51: 159-63.
- Devalia JL, Sapsford RJ, Cundell DR, Rusznak C, Campbell AM, Davies RJ. Human bronchial epithelial cell dysfunction following exposure to nitrogen dioxide, in vitro. *Eur Respir J* 1993; 6: 1308-16.
- Devalia JL, Campbell AM, Sapsford RJ, Rusznak C, Quint D, Godart P, Bousquet J, Davies RJ. Effect of nitrogen dioxide on synthesis of inflammatory cytokines expressed by human bronchial epithelial cells, in vitro. *Am J Respir Cell Mol Biol* 1993; 9: 271-8.
- Knorst MM, Kienast K, Müller-Quernheim J, Ferlinz R. Effect of sulfur dioxide on cytokine production of human alveolar macrophages in vitro. *Arch Environ Health* 1996; 51(2): 150-6.5

Başlık

C. JANTSCHITSCH, I. KINDAS

Bu sayıda yer verdiğimiz önemli bir meta-analiz çalışması, 30 yıldan uzun süredir hipertansiyon tedavisinde kullanılan beta-blokerlerin, yaşlı hipertansif hastalardaki etkilerini çok yönlü olarak ele alıyor. Yaşlı hastalarda hemodinamik olaylarla ilgili değişmelerin ayrıntılı olarak açıklandığı yazıda, antihipertansif ilaçların sadece kan basıncını düşürücü etkilerinin dikkate alınmasının sakıncalı olduğu, uygun yaklaşımın ilacın çok yönlü etkilerinin ile hastanın özgül fiziksel koşullarının arasındaki uyumun değerlendirilmesiyle belirlenebileceği vurgulanıyor. Yaşlılar, daha genç hastalarda ve miyokard enfarktüsü döneminde yararlılığı gösterilmiş olan beta-bloker sınıfı ilaçların, yaşlılarda birinci seçenek antihipertansiyon tedavisi olarak önerilmemesi gerektiği sonucuna varıyorlar.

Tablo 1.- Meta-Analize Dahil Edilen Çalışmalar

Yaşlılarda Diüretik Tedavisiyle İlgili Çalışmalar

Çalışma	Kaynak
Antihipertansif İlaçlarla İlgili Muharip İşleri Ortak Çalışması,4 1972	Kuramoto ve ark.,5 1981
Avustralya Ulusal Kalp Vakfı,6 1981	Yaşlılarda Yüksek Kan Basıncı ile İlgili Avrupa Çalışma Grubu,7 1985
Yaşlılarda Sistolik	Pilot Çalışma,10 1989 Kan Basıncı Programı