

157796

T. C.
İNÖNÜ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

**KAYISI KÜKÜRTLEME İŞİNDE ÇALIŞAN İŞÇİLERDE
SÜLFÜR DİOKSİT GAZINA MARUZİYETİN BRONŞ
HİPERREAKTİVİTESİ ÜZERİNE ETKİSİ**

UZMANLIK TEZİ

**Dr. Hilal ERMİŞ
GÖĞÜS HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. Münire GÖKIRMAK**

**Bu tez, Türkiye Allerji ve İmmünoloji Tedavi ve Araştırma Vakfı
tarafından desteklenmiştir.**

İÇİNDEKİLER

1.	Giriş.....	1-2
2.	Genel bilgiler.....	3-17
2.1	Malatya'da Kayısının Tarihçesi.....	3
2.2	Malatya ve Ülkemiz İçin Kayısının Önemi.....	4-6
2.3	Kayısı Hasadı, Kükürtleme ve Kurutulması.....	6-8
2.4	Koruyucu Gıda Katkı Maddeleri ve SO ₂	8-9
2.5	SO ₂ 'nin Sağlık Üzerine Etkileri.....	9-12
2.6	Bronşiyal Hiperreaktivite (BHR) Nedir ?.....	12-13
2.7	Bronkoprovokasyon Testi.....	14
2.71	Hasta Seçimi ve Hazırlık.....	14-15
2.72	Doz Protokolleri.....	15-17
a-	<i>İki Dakika Tidal Soluklu Doz Protokolü</i>	15
b-	<i>Beş Soluklu Dozimetre Protokolü</i>	16-17
3.	Gereç ve Yöntem.....	18-22
3.1	İşçiler.....	18-19
3.2	Kontrol Grubu.....	19
3.3	Allerji Testi.....	19-20
3.4	Solunum Fonksiyon Testleri ve Bronkoprovokasyon Testi.....	20-21
3.5	Kayısı Kükürtleme İşlemi ve SO ₂ Gazı Maruziyeti.....	21-22
3.6	İstatistiksel Analizler.....	22
4.	Bulgular.....	23-30
5.	Tartışma.....	31-41
6.	Sonuç ve Öneriler.....	42
7.	Özet.....	43-44
8.	Summary.....	45-46
9.	Kaynaklar.....	47-53

TABLolar.....Sayfa No

Tablo 1. Yıllara göre Malatya'nın kayısı ağacı varlığı, yaş ve kuru kayısı üretimi	5
Tablo 2. BHR'ye sebep olan uyarılar.....	13
Tablo 3. İslimde çalışılan yıl, kükürtleme odasının genişliği, kullanılan kükürt miktarı, bu sezon yaptıkları kükürtleme sayısı, SO ₂ gazı maruziyet süresi ve kükürtleme odası havalandırma süresini gösteren tablo.....	24
Tablo 4. İşçilerde kükürtleme sırasında görülen semptomlar.....	24
Tablo 5. 25 işçinin kayısı kükürtleme işlemi öncesi ve mevsim sonunda hastanede kaydedilen ortalama SFT ölçümleri ve istatistiksel değerlendirilmesi.....	25
Tablo 6. 25 işçinin kayısı kükürtleme işlemi öncesi ve mevsim sonunda hastanede kaydedilen BPT ölçümleri ve istatistiksel değerlendirilmesi.	27
Tablo 7. 10 işçinin SO ₂ gazına maruziyet öncesi ve sonrası ortalama SFT ölçümleri ve istatistiksel değerlendirilmesi.....	28
Tablo 8. Kontrol ve işçi grubunda cilt testi pozitifliğinin karşılaştırılması.....	29
Tablo 9. Kontrol grubu ile işçi grubunun maruziyet öncesi SFT değerleri.....	30

SİMGELER VE KISALTMALAR

SO₂ : Kükürt dioksit

KOAH: Kronik obstrüktif akciğer hastalığı

HSO₃⁻ : Hidrojen bisülfid

SO₃²⁻ : Sülfid

S₂O₅²⁻ : Disülfid

KHSO₃ : Potasyum bisülfid

K₂S₂O₅ : Potasyum disülfid

NaSO₃ : Sodyum sülfid

NaHSO₃ : Sodyum bisülfid

Na₂S₂O₅ : Sodyum disülfid

FAO/WHO : Gıda Katkı Maddeleri Ortak Uzmanlar Komitesi

LD₅₀ : Akut toksik etki göstergesidir, deneklerin %50'sinde ölüme neden olan minimum miktarı ifade eder

BHR : Bronşiyal Hiperreaktivite

BPT : Bronkoprovokasyon Testi

SFT : Solunum fonksiyon testleri

NSAİD : Nonsteroid anti inflamatuvar ilaç

ALS : Astım benzeri sendrom

FVC : Zorlu vital kapasite

FEV₁ : Birinci saniyedeki zorlu ekspiratuvar volüm

PEF : Zirve ekspiratuvar akım

FEF₂₅₋₇₅ : Maksimum ekspirasyon ortası akım hızı

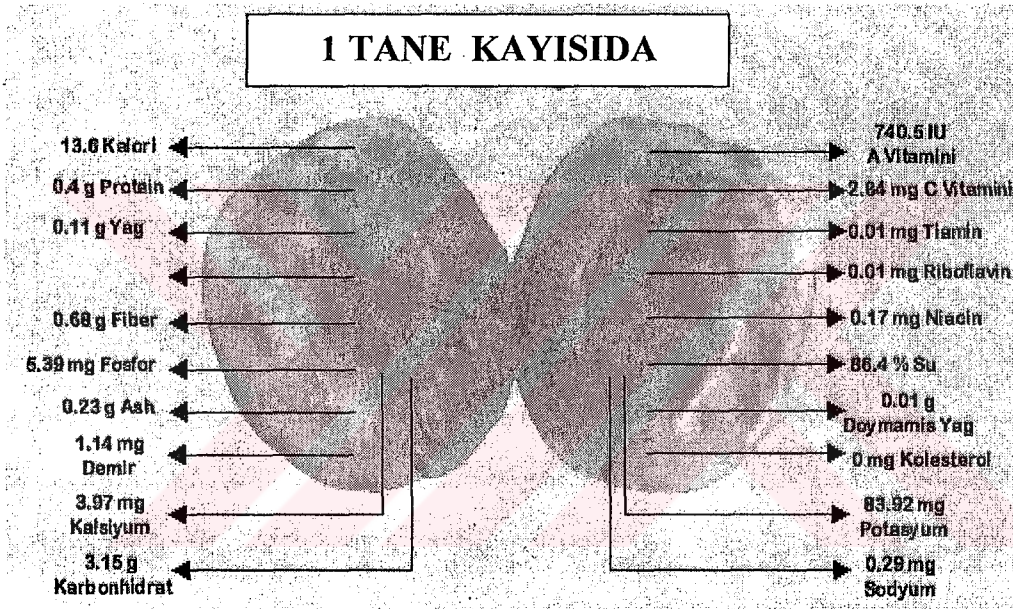
V_{max25} : Vital kapasitenin ilk %25'indeki akım hızı

V_{max50} : Vital kapasitenin ilk %50'sindeki akım hızı

V_{max75} : Vital kapasitenin ilk %75'indeki akım hızı

RADS : Reaktif havayolu disfonksiyonu sendromu

1-GİRİŞ



Kayısı, ülkemizde ihracatı yapılan fındık, üzüm, incir gibi gıda maddeleri arasında bulunmaktadır. Rosaceae (Gülgiller) familyasının *Armeniaca* cinsine ait olan kayısının botanik adı *Armeniaca vulgaris* Lam. (*Prunus armeniaca* L.)'dir. Birçok araştırmacıya göre kayısının anavatanı Çin ve Orta Asya olup Büyük İskender'in Asya Seferleri sırasında (M.Ö.330-323) İran ve Kafkaslar yolu ile Anadolu'ya getirilmiştir.

Kayısı, besleyici özelliği yüksek olan, her geçen yıl ekonomik değeri artan ve Malatya ekonomisinde önemli yere sahip bir meyvedir. Türkiye, dünyada kayısı ihraç eden ülkelerin başında gelmektedir. Ülkemizde üretilen kayısının büyük çoğunluğunu Malatya ve yöresi karşılamaktadır. Malatya nüfusunun %50'sinin geçim kaynağını kayısı oluşturmaktadır. İhracat imkanlarının artmasından dolayı yetiştiriciliği, dolayısıyla da kayısı işiyle uğraşanların sayısı, son yıllarda artış göstermektedir.

Özellikle Malatya ve yöresinde, üretilen taze kayısının %95'i kurutulmaktadır. Kurutulan kayısının renginin korunması, bozulmasının önlenmesi ve daha dayanıklı hale getirilebilmesi için kükürtleme işlemi yapılmaktadır. Kükürtleme işlemi sırasında, toz halindeki kükürdün kapalı ortamda yakılması ile ortaya çıkan kükürt dioksit (SO₂) gazı kullanılmaktadır. Bu işlemlerin tamamı kayısı bahçesinde ve standart olmayan koşullarda gerçekleştirilmektedir. Kayısı hasadı, kükürtlemesi ve kurutulması insan gücüne dayalı işlemlerdir.

Kayısı hasadı Temmuz ayında 20-25 gün sürmektedir. Hasat döneminde özellikle nefes darlığı ve üst-alt solunum yollarına ait diğer semptomlarla polikliniğimize başvuranların sayısında artış gözlenmektedir. Bu şekilde başvuran hastaların bir kısmının kayısı kükürtleme işinde çalıştıkları belirlenmiştir. Literatür incelendiğinde, SO₂ gazının solunum yollarına irritan etkisi olduğu ve kış aylarında atmosfer havasındaki artışı ile orantılı olarak özellikle, kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAHA) ve astımı bulunanlarda akut atak sıklığını arttırdığı gözlenmiştir. Ayrıca, SO₂ gazına maruziyet çeşitli meslek dallarında görülmekle birlikte, gazın yüksek konsantrasyonlarına maruziyet sonucunda solunum fonksiyonlarında düşüş yalnızca sağlıklı kayısı işçilerinde bildirilmiştir.

Çalışmamız, Malatya yöresinde kayısı kükürtleme işinde çalışan işçilerde sülfür dioksit gazının bronş hiperreaktivitesi üzerine etkisini araştırmak üzere planlanmış olup, bu amaçla kayısı işinde çalışan işçilere, kayısı hasadı ve kükürtleme mevsimi öncesi ve sonrasında bronkoprovokasyon testi yapılmıştır.

Çalışmamızın amaçları;

1. Sağlıklı kayısı işçilerinde SO₂ gazının bronş hiperreaktivitesine etkisini araştırmak,
2. Bu işçilerde, kükürtleme döneminde bronşiyal hiperreaktivitede artış saptanırsa, bunun kalıcı olup olmadığını araştırmak,
3. İşçilerle kontrol grubunun solunum fonksiyonları karşılaştırılmak yoluyla SO₂ gazının solunum sistemi üzerine kronik etkileri olup olmadığını ortaya koymaktır.

Daha önce kayısı işçilerinde SO₂ gazının solunum sistemi üzerine etkisi araştırılmış ve akut dönemde solunum fonksiyonlarında azalma yaptığı gösterilmiştir. Ancak bronş hiperreaktivitesi üzerine etkisi ve kronik dönemde yaptığı etkiler ilk defa çalışılacaktır. Yine çalışmamız sonucunda, SO₂ gazının yol açtığı bronkospazm ile bronşiyal hiperreaktivite arasında bir bağlantı olup olmadığı ortaya konacaktır.

2-GENEL BİLGİLER

2.1-Malatya'da Kayısının Tarihçesi

Malatya'da kayısının bilinen yazılı tarihi 1655'dir. Bu yılın ilkbahar aylarında Malatya'ya gelen ünlü seyyah Evliya Çelebi 53 bin kişinin yaşadığı şehirde, 7.800 meyve bahçesi ve yedi kayısı çeşidinden bahsetmektedir. Evliya Çelebi Seyahatname'sinde "Kırmızı, sarı, müşmüş, beyaz, bey, sulu ve etli adlarında yedi çeşit sulu kayısı olur ki, bağdan şehre seceler ile güçlkle getirilir. Biraz incinse suyu kalmaz. Her bir kayısı kırk-elli dirhem gelir. Zerdalisinin hesabını Allah bilir. Çokluğundan pestil yapıp diyar diyar yüklerle taşınır" diye bahseder. Diğer taraftan 1617-1693 yılları arasında yaşamış olan Malatyalı Niyazi Mısri şiirlerinde meyve ağaçları ile donanmış Asbuzu'nun "Cennete benzeyen çok güzel bir doğa parçası" olduğundan bahseder. Alman Genelkurmay Başkanlığı da yapmış olan Moltke, Osmanlı Ordusuna çağdaş eğitim yöntemlerini öğretmek üzere 1838 yılında geldiği Malatya'da; kayısı, ceviz, erik, armut, elma ve dut ağaçlarıyla dolu Asbuzu'nun görülmemiş güzellikte bir yer olduğundan söz etmektedir (1,2).

Meyveciliğin ve kayısının Malatya için önem kazanması Cumhuriyetin ilanı ile başlamaktadır. Malatya'nın yerli tüccarlarından "Hacı Sadi Oğlu Mahmut Nedim" 1923 yılında kayısıyı kükürtleyerek kurutur ve kükürtlemeyi çevresindekilere öğretir. Kükürtleme ile birlikte kayısının hem uzun süre depolanması hem de albenisi arttığı için ülkemizi bir ağ gibi saran demiryolunun Malatya'ya gelmesiyle birlikte kayısının ekonomik önemi de artmaya başlar. Malatya'da haftalık Yeni Malatya gazetesinin 3 Temmuz 1930 tarihli sayısında kayısı ile ilgili önemli bir bilgi bulunmaktadır. Gazetenin bir sütununda Malatya eski Belediye Başkanı Hacı Abdi Oğullarından

Hasan Beyin bahçesinde halk tarafından Hasanbey adı verilen kayısının bir tanesinin 23 dirhem, 16 tanesinin ise bir okka geldiğinden bahsedilmektedir (3) .

Cumhuriyetin ilk yıllarındaki Malatya meyveciliğine ait sağlıklı bilgiler maalesef çok sınırlıdır. Malatya'nın meyvecilik potansiyeli Ankara Yüksek Ziraat Enstitüsü Müdürü Prof. Dr. W. Gleisberg'in dikkatini çeker ve başasistanı L. Ülkümen'i 1933 yılında Malatya'ya gönderir. Ülkümen'nin 1933-1936 yılları arasında Malatya'nın meyve çeşitleri ile meyve üretim alanlarını inceleyerek yaptığı çalışma 1938 yılında kitap halinde yayınlanır. Ülkümen'e göre, 1930'lu yıllarda Malatya'nın meyve alanları Derme, Horata ve Orduzu suyunun geçtiği alanlarda yoğunlaşmıştır. Pınarbaşı'ndan başlayıp Gündüzbey, İsmetpaşa, Kileyik, Barguzu, Tecde, Yukarı ve Aşağı Banazı, Adafı ve Eskimalatya'yı içine alan 30 km uzunluktaki bölgenin büyük bölümünü kayısı bahçeleri oluşturmaktadır. O yıllarda Malatya'nın önemli kayısı çeşitleri Hacıhaliloğlu, Hasanbey, Çataloğlu, Hacıkız, Gavuraşısı, Koyunoğlu ve Osmanonbaşı'dır (4).

1937 yılında Türk-Alman İşbirliği ile bugünkü Meyvecilik Araştırma Enstitüsünün yerinde "Kayısı Üretim İstasyonu" kurulur. Bu istasyon, bölgedeki meyve tür ve çeşitlerinin ıslahı ile birlikte ucuz ve kaliteli fidan dağıtımını yaparak Malatya'da meyveciliğin gelişmesinde önemli bir görev üstlenir. Fakat 1937, 1941, 1944 ve 1951 yıllarında meydana gelen şiddetli kış ve ilkbahar donları kayısı ağaçlarına önemli zararlar verir ve Malatya kayısıcılığını olumsuz yönde etkiler. Kayısı ağaçlarının dondan zarar görmesi ve kuru kayısının para etmemesi üzerine kayısı üreticileri 1960'lı yılların başında kayısı ağaçlarını sökerek yerine elma fidanı diker veya sebze yetiştiriciliği yapmaya başlarlar. Ancak 1970'li yılların ortalarında kuru kayısı ihracatının artması ve ekonomik önem kazanması ile birlikte yeniden kayısı tarımına dönüş başlar.

2.2-Malatya ve Ülkemiz İçin Kayısının Önemi

Doğu Anadolu Bölgesinin güney batısında, Fırat Havzasında yer alan Malatya, İç Anadolu, Akdeniz, Doğu ve Güneydoğu Anadolu bölgelerine geçişi sağlayan yol üzerinde bulunur. Malatya 12.313 km²'lik yüzölçümü ve 823.521 kişiden oluşan nüfusu ile Doğu Anadolu bölgesinin önemli tarım ve sanayi merkezidir. Ekolojik şartların elverişli olması ve zengin su kaynakları sayesinde ilde önemli miktarda sebze ve meyve üretimi yapılmaktadır. Fırat, Tohma, Derme, Sultansuyu ve Sürgü Malatya'nın belli başlı akarsuları olup Çat, Medik, Sürgü, Sultansuyu ve Polat

barajlarının faaliyete geçmesiyle son yıllarda meyve ve sebze üretimi artış göstermiştir. Kayısı, elma, armut, kiraz, ceviz, şeftali ve dut Malatya'da yetiştirilen önemli meyve türleridir. Fakat halk arasında "mişmiş" de denilen kayısının Malatya şehri için yeri farklı olup Malatya ekonomisinin can damarını teşkil eder. Bugün dünya yaş kayısı üretiminin yaklaşık % 7-10'nu ve dünya kuru kayısı ticaretinin ise % 80-85'ni karşılayan Malatya İli kayısı konusunda uzmanlaşmış bir kenttir. Başka bir ifadeyle, Malatya kayısının dünya başkentidir (5).

Kayısı Malatya ekonomisinin bel kemiğini oluşturur. Malatya'da 60 bin aile, yani 300 bin kişi geçimini kayısı üretimi, işlenmesi ve pazarlamasıyla sağlamaktadır. Malatya'da üretilen kayısının hemen tamamı kurutulmaktadır. Kurutulan kayısının da %95'i ihraç edilmektedir. Kuru kayısı dış pazara sunulurken yaş kayısı daha çok iç pazarda tüketilmektedir. Bu nedenle ihracat imkanlarının iyi olduğu yıllarda yetiştirilen kayısının hemen tamamı kükürtleterek kurutulmaktadır (6-8).

Malatya'da kayısı ağacı sayısı, yaş ve kuru kayısı üretimi 1980'li yıllardan sonra büyük bir artış göstermiştir (Tablo 1). 1934 Yılında 552 bin olan kayısı ağacı sayısı 1998 yılında yaklaşık 12 kat artarak 6.5 milyona, kuru kayısı üretimi ise 900 tondan 77 bin tona yükselmiştir. 2001 Yılı verilerine göre Malatya'dan 86 ülkeye 99 bin ton kuru kayısı ihracatından 89 milyon dolar döviz elde edilmiştir.

Tablo 1. Yıllara Göre Malatya'nın Kayısı Ağacı Varlığı, Yaş ve Kuru ve Kayısı Üretimi (9,10)

Yıllar	Ağaç Sayısı (Adet)	Yaş Kayısı Üretimi (Ton)	Kuru Kayısı Üretimi (Ton)
1934	552.000	5.000	900
1940	590.000	12.000	2.000
1950	645.000	14.700	2.500
1960	713.000	8.700	1.500
1970	980.400	22.100	4.800
1980	2.342.500	63.700	6.000
1990	5.042.340	153.880	30.652
1998	6.296.706	311.222	76.637

Sonuç olarak Anadolu'da yaklaşık dört bin yıl geçmişi bulunan kayısının Malatya için yeri çok farklıdır. Son yıllarda kuru kayısıya ilave olarak yaş kayısı

ihracatının artması Malatya'daki kayısı ticaretine farklı bir boyut getirmiştir. Geçmişte olduğu gibi gelecekte de Malatya dünya kayısı merkezi olma ünvanını koruyacaktır.

Dünya sofralık taze kayısı ticaretinin %80'inden fazlası turfanda olarak yapılmakta, bu ticaretin %95'ten fazlası da üretici Akdeniz ülkeleri ile dış alımcı Avrupa ülkeleri arasında gerçekleşmektedir. Türkiye'nin sofralık kayısı dış satımı ise yok denecek kadar azdır. Malatya ve yöresinde daha çok kuru kayısı yetiştiriciliği yapıldığından, kuru madde oranı yüksek olan kayısı çeşitlerinin üretilmesi daha yaygındır. Bunların başında Hacihaliloğlu, Hasanbey, Çoloğlu, Çataloğlu, Şekerpare ve Yeğen çeşitleri gelir. Malatya kayısılarında kuru madde oranı yüzde olarak 24-30 arası iken, diğer kayısı çeşitlerinde bu oran en fazla yüzde 18-20 civarında olmaktadır. Ayrıca içerdiği vitaminler (A, B₁, B₂, C), beta karoten, şeker, protein ve mineral maddeler yönünden Malatya kayısıları diğer kayıslara göre çok daha zengindir (7,8).

Ülkemizde üretilen kayısının büyük bir kısmı kalite istemi yüksek olan ülkelere ihraç edilmektedir. Bu nedenle kayısı sektöründe çalışan elemanların eğitimi, kayısı ve kayısı ürünlerinde standardizasyon ve üretim yerlerinin iyileştirilmesi bir kat daha önem kazanmaktadır. Tüm ihraç ürünlerinde olduğu gibi ilaçlama, hasat, temizlik, ambalajlama ve fiyat dışında, kuru kayısıya has SO₂ ve nem oranı da alıcı ülkeler tarafından istenen özelliklere sahip olmalıdır (8).

2.3 Kayısı Hasadı, Kükürtleme ve Kurutulması

Malatya'nın daha yüksek ve soğuk kesimlerinde kayısıların olgunlaşması daha geç olmakla birlikte, hasat işlemine Temmuz ayından itibaren başlanmaktadır. Kayısı meyvelerinin tümü ağaç üzerinde aynı zamanda olgunlaşmadığından kayısıda hasat kademeli olarak yapılmaktadır ve bu dönem yaklaşık olarak 20-25 gün sürmektedir. Kayısının olgunlaştığı, meyvenin saptan kolay kopması, rengin sararması, meyvenin irileşmesi ve meyve etinin yumuşayıp sulanması ile anlaşılır. Olgunlaşma ile meyvede kuru madde miktarı artarak %26-29'a kadar çıkar ve asit oranı azalır.

Meyveler kirlenmediği, zedelenmediği ve sağlam kaldığından, kayısı için en uygun hasat yöntemi el ile yapılan hasattır. Fakat fazla zaman ve iş gücü gerektiğinden pek kullanılmaz. Ağaç dallarını silkeleyerek veya çarparak yapılan hasat kayısıda yaygın olarak kullanılan diğer hasat türüdür. Bu iki yöntemde de meyvelerin yere düşerken kirlenip zarar görmemesi için ağaç altına bez veya naylon türü örtü serilmelidir. Aksi takdirde doğrudan toprak üzerine düşürülerek yapılan hasatta meyveler yere düşerken ezilip patlamakta, hızla yere düşen meyvelerin içerisine

toprak ve taş parçacıkları girmektedir. Bu da kurutma işlemi ve pazarlamada problemlere yol açmaktadır.

El ile veya silkelenerek hasadı yapılan kayısı meyve kasalarına veya kerevetlere yerleştirilerek kükürtlenmek üzere kükürtleme odasına taşınır. Kerevet (*sarat*), dikdörtgen veya kare (*90x90 cm veya 90x180 cm ebatlarında*) şeklinde, kavak kerestesi çitasından yapılan ve üzerine tek sıra kayısı yerleştirilmesine uygun olarak yapılmış malzemedir. Kayısı kerevetlere tek sıra halinde dizildiğinden kükürtleme işleminin homojen olmasına ve kurutmaya daha uygundur. Ancak daha az iş gücü gerektirmesi ve daha pratik olması nedeni ile meyve kasaları daha yaygın olarak kullanılmaktadır. Meyve kasaları kereste veya plastikten olabilir. Kasalarda kayısı tek sıra olmadığından kükürtleme homojen olmamaktadır. Kasalara toplanmış kayısı genelde erkek işçiler tarafından kükürtleme odasına (*yöresel adı İslim Damı*) taşınmaktadır.

Kükürtleme odasının ana özelliği kapısı kapatıldıktan sonra hava geçirmez oluşudur. İdeal boyutu 2.5 x 2.5 m en ve boyda, 2.2 m yükseklikte olup duvarları 30 cm kalınlıkta betondan veya tuğladan yapılıdır. Kapısı demir saçtan ve contalı hava geçirmez olmalıdır. Yapı şekli ve boyutları değişik olmasına rağmen hemen tüm kükürtleme odaları aynı özellikleri taşımaktadır. Kükürtlemede kullanılan kükürdün saflık derecesi yeterli olmadığından yanması için bir kapta ısıtılması gerekmektedir. Isıtma için elektrik, tüp gazı veya odun ile yakılan ocaklar mevcuttur. Kükürt 25-30 cm çapında ve 5-6 cm derinliğinde bir kap içinde yakılarak SO₂ gazı elde edilir. Kükürtleme odasına kerevet veya kasalar ile kayısı yerleştirildikten sonra, kükürt kabına toz halindeki kükürt konularak eritmeye başlanır. Kaptaki kükürt tamamen sıvı hale geçtikten sonra kükürtleme odasının kapısı hava geçirmez şekilde kapatılır. Kükürtleme odasına yerleştirilmiş 1 ton yaş kayısı için 2 kg kükürt 1.5 saat yakılıp en az 8 saat bekletilir. Kükürt miktarı kayısı miktarına, çeşidine ve olgunluk derecesine göre değişmektedir. Kükürtleme işleminden en az 8 saat sonra kükürtleme odasının kapısı açılır. Oda içerisindeki havada halen yüksek konsantrasyonda SO₂ gazı bulunduğundan oda bir müddet havalandırılır. Havalandırma süresi 30 dakika ile 4 saat arasında değişir. Sonra kükürtlenmiş kayısılar kükürtleme odasından taşınarak hazırlanmış bez veya naylon sergene güneş altına serilir. Bu işlem kayısı miktarına göre değişmekle birlikte yaklaşık 1 saat kadar sürmektedir. Kayısı işçileri, kükürtlenmiş kayısıyı kükürtleme odasından sergene taşıdıkları sırada SO₂ gazına maruz kalmaktadırlar. Sergende 3-4 gün kalan kayısı toplanır, çekirdeği çıkarıldıktan

sonra tekrar güneşte 1-2 gün kurutulmak üzere sergene serilir. Kuruyan kayısılardan toplanma esnasında yaralı, çilli ve rengi değişmiş olanlar ayrılır. Kurutulması tamamlanan kayısının nem oranı % 15-18 arasında olmalıdır.

Kayısı kükürtlemesinde kükürt yakma yerine alternatif kükürtleme yöntemi olarak; doğrudan SO₂ gazı kullanımı ve sodyum metabisülfite solüsyonuna bandırma işlemi ile de kükürtleme yapılabileceği bildirilmiştir. Bu amaçla Malatya ilimizde kurulu Meyvecilik Araştırma Enstitüsü bünyesinde ve üretici düzeyinde kükürtleme işleminin standardizasyonu ve alternatif yöntemler için çalışmalar devam etmektedir (11-14).

Kurutulan kayısı ya depoya konur veya satılır. Malatya'da kuru kayısı satımı, Kayısı Borsası'nda gerçekleşir. Toptancıya ya da Kayısı Birliği'ne satılır. Kayısı işleme tesislerinde kalitesine göre ayrılan ve işlenen kayısı, ambalajlanarak kuru kayısı veya kuru kayısı yan ürünleri olarak iç ve dış pazara sunulur.

2.4 Koruyucu Gıda Katkı Maddeleri ve SO₂

Gıdalardaki mikroorganizmaların ölmesine neden olan veya mikroorganizmaların çoğalması ve faaliyetini önlemek amacı ile belli düzeyde gıdalara katılan ve insan sağlığına zararlı olmayan maddelere koruyucu (*prezervatif*) maddeler denir. Koruyucu maddeler, mikrobiyolojik bozulmaları önlemek için gıdalara ilave edilen her türlü maddedir. Bunlar, gıda ögesi olmayıp, gıdaya yabancı olan bazı kimyasal bileşiklerdir ve bunların kullanma miktarı daima sınırlıdır ve oranı %0.05'den daha düşüktür. Genel olarak koruyucu madde denince, kendisi gıda olmayan katkı maddeleri anlaşılmalıdır (15). Bu amaçla kullanılan maddeler oldukça fazladır. Bunlar içinde, benzoik asit, sorbik asit, formik asit, nisin, borik asit, O-fenilfenol, difenil, SO₂ bulunmaktadır. Bu maddelerin kullanım alanı gıdaların özelliklerine, saklanma koşullarına göre değişir (11-19). Bir kimyasal maddenin koruyucu madde olarak kullanılabilmesinin ilk şartı, insan sağlığına herhangi bir şekilde zararlı olmamasıdır. Bir bileşiğin insan sağlığına zararlı olup olmadığına; akut toksik etki, subkronik toksik etki, kanserojen etki, mutajen etki, teratojen etki, ve biyokimyasal etkilerine bakılarak karar verilir (11-19).

SO₂, ilk çağlardan beri tanınan en eski koruyucu madde olup halen de yaygın olarak kullanılmaktadır. Kimyasal olarak kükürt dioksit, SO₂ molekülünü belirtmekte ise de gıdalarla bağlantılı olarak; kükürt dioksit terimi SO₂, hidrojen bisülfite (HSO₃⁻), sülfite (SO₃²⁻) ve disülfite (S₂O₅²⁻) iyonlarına verilen isimdir. Gıdalara katılan SO₂

dışındaki değişik kükürtlü bileşikler, yani potasyum bisülfid ($KHSO_3$), potasyum disülfid ($K_2S_2O_5$), sodyum sülfid ($NaSO_3$), sodyum bisülfid ($NaHSO_3$), sodyum disülfid ($Na_2S_2O_5$) kolayca SO_2 'ye dönüşebildiğinden, kükürtleme maddeleri yasal düzenlemelerde kükürt dioksit (SO_2) terimi ile ifade edilmektedir. Kükürt dioksit, kuru meyveler, meyve suları, bazı şarap türleri, reçel ve marmelat gibi meyve ürünlerinde başarı ile kullanılan en önemli koruyucu maddedir. Gıdalardaki oranı genelde %0.01-0.2 arasında değişmekle birlikte, uygulandığı ürüne göre değişir (11-20).

SO_2 , antimikrobiyal, antioksidan ve enzimatik olmayan esmerleşmenin önlenmesi, renk ağartma gibi nedenlerle yalnızca kayısı değil birçok besinde de vazgeçilmez bir gıda katkı maddesidir. Kayısıda koruyucu madde olarak tercih edilmesi; ucuz ve kolay elde edilir olmasından, uygulamasının kolay olmasından, kuruma süresini kısaltmasından, kayısının doğal rengini korumasından, raf ömrünü uzatmasından, muhafaza süresini arttırmasından, fumigant özelliği nedeniyle kayısıda böceklenmeyi önlemesinden ve antioksidan özelliğinin olmasından dolayıdır. Tüm bu nedenler SO_2 'yi vazgeçilmez kılmaktadır (20).

Kurutulmuş kayısılardaki SO_2 miktarı buharlaşma yoluyla zamanla azalır. Bu konuda yapılan denemeler sonunda ilk 1 ay içerisinde SO_2 'nin % 22'si, 5 ay sonra ise % 50'sinin kaybolduğu tespit edilmiştir. Uygun şartlarda kükürtlenmiş, kurutulmuş kayısılar depolarda 3-4 yıl bozulmadan muhafaza edilmektedir (11,15,20).

2.5 SO_2 'nin Sağlık Üzerine Etkileri

Gıdalarla alınan SO_2 uzun yıllardır gıda katkı maddesi olarak kullanıldığından zararlı durumu en ayrıntılı şekilde araştırılmıştır (13,15). FAO/WHO Gıda Katkı Maddeleri Ortak Uzmanlar Komitesinin belirlemelerine göre SO_2 için günlük alınabilir kabul düzeyi 0.7 mg/kg/gündür. Vücut ağırlığı 70 kg olan bir kişi için 49 mg'a kadar SO_2 alınabileceği belirtilmektedir (14).

Burada besinlerdeki kükürt bileşiklerindeki etkin formun sülfid olduğunu vurgulamak gereklidir. Besinlerdeki SO_2 'in hangi kimyasal formda olacağını besinlerin pH'sı, sıcaklığı, bileşimi, kükürtleme yöntemi, uygulanan ek yöntemler ve saklama koşulları belirler (14,15). Sülfid çok reaktif olup çoğu üründe serbest halde çok az bulunur. Sülfitlerin büyük kısmı sülfatlara dönüşmekte, indirgen şekerler, nişasta, protein, aldehit, keton ve vitaminlere bağlanmakta veya özellikle asidik gıdalarda buharlaşmaktadır. Kuru kayısıda serbest sülfid oranı azdır. Kuru kayısıdan

kaynaklanan kükürt zehirlenme vakası olmamasına karşın, giderek sıkılaştan gıda katkıları mevzuatına uymanın gerekli olduğu unutulmamalıdır (14,18).

SO₂ ve sülfid için belirlenmiş LD₅₀ (*akut toksik etki göstergesidir, deneklerin %50'sinde ölüme neden olan minimum miktarı ifade eder*) değeri 1000 mg/kg'dır (18). Vücuda alınan serbest sülfid, karaciğerde sülfid oksidaz enzimi ile sülfata çevrilip idrar yolu ile kolayca atılmaktadır. Bireylerin SO₂'e duyarlılığı değişmektedir. Vücut ağırlığına göre 13-14 mg/kg'dan fazla alınan sülfidlerin boğaz ve mide yanmaları, baş ağrısı ve kusma gibi toksik belirtiler oluşturabildiği görülmüştür (19). Sülfite duyarlı kişilerde bu miktar 3 mg'a kadar düşmektedir. Sülfid duyarlı bireylerde yan etki en fazla atopi hikayesi olan kişilerde görülmektedir. Buckley ve arkadaşları tüm astımlıların % 4.6'sında sülfid duyarlılığı olduğunu göstermişlerdir. Ancak kuru kayısıda toplam SO₂'in çok az oranda serbest sülfid içermesi riski azaltmaktadır (14). Besinlerdeki sülfidin, kanserojen mikotoksinler, aflatoksin B, M ve G yanında patulini de ortadan kaldırma özelliği vardır (14,17).

SO₂ besinler dışında özellikle hava kirliliği olan yerleşim bölgelerinde, sanayi bölgelerinde, yanardağ çevrelerinde, SO₂ kullanılan gıda sanayinde ve laboratuvar şartlarında solunum yoluyla da insanları etkilemektedir. SO₂ az miktarda dahi keskin kokusuyla hissedilen bir gazdır. İnsanların gaz olarak SO₂'ye tepkisi farklıdır (11,15). SO₂ gazı özellikle kış aylarında atmosferde artış göstermektedir. Bu artışa paralel olarak akut astım atakları başta olmak üzere solunum sistemi yakınmaları ile hastaneye başvurularda artış görülmektedir (16,21-25). Yine KOAH nedeniyle olan mortalite verileri ile hava kirliliği parametreleri arasında korelasyon gözlenmektedir (22,26-32).

SO₂ gazı ve sülfidler, özellikle bronkokonstriksiyon yaparak solunum sistemi semptomları ortaya çıkarmaktadır (21,33-37). Sağlıklı gönüllüler ve gönüllü astımlılar üzerinde yapılan çalışmalarda SO₂ gazının konsantrasyonu ile doğru orantılı olarak bronkokonstriksiyon derecesi de artmaktadır (23,33,34,38-40). SO₂ gazının yaptığı bu etki ortamda diğer toksik gazların varlığı ile artmaktadır (41,42). Yine ayrıca SO₂'in bronşlar üzerine etkisi, asidik ortamda, egzersizle ve soğuk hava ile artmaktadır (33,34,38,42-45). SO₂'yi soluma şekli de etkiyi değiştirmektedir. Oral solunum, oronasal solunuma kıyasla bronşlar üzerine daha fazla etkili bulunmuştur (43).

SO₂ gazının bronkokonstriksiyonu hangi mekanizmalar ile yaptığı tam olarak bilinmemektedir. Bu konuda yapılmış birçok hayvan deneyi mevcuttur. Kesin

mekanizma bilinmemekle birlikte kolinerjik sistem aktivasyonu yaptığı görüşü daha ağırlıklıdır (25,34,36,46-49).

SO₂ gazı akciğerler dışında nazal mukoza ve konjunktivaya da toksiktir. SO₂ gazına uzun süreli maruz kalma ile nazal mukozada epitel dejenerasyonu, mukus glandlarında azalma ve nazal hava yolu direncinin arttığı gösterilmiştir (46,50-53). SO₂ gazının doğrudan toksik etkiyle gözde iritasyon oluşturduğu bildirilmiştir (51,54).

SO₂ ayrıca astım-benzeri sendroma yol açmaktadır (55). Tarımsal çevrede, çeşitli ajanların inhalasyonundan kaynaklanan akut, allerjik olmayan havayolu cevabını tanımlamak için "Astım Benzeri Sendrom" terimi kullanılmaktadır (56). Semptomlar nefes darlığı, hışıltılı solunum ve/veya dispnedir, bunlara doz ile ilişkili olarak FEV₁'de genellikle %10'dan daha az olarak bir düşme eşlik eder. Sendrom, nötrofiller ve pro-inflamatuar sitokinlerin rol oynadığı inflamasyon ile ilişkilidir. Spesifik olmayan hava yolu duyarlılığında geçici bir artış görülebilir. Astım benzeri sendromu astımdan ayıran en önemli fark; astımdakinin aksine, astım benzeri sendromun kalıcı havayolu hiperreaktivitesi içermeyen, kendi kendini sınırlayıcı bir inflamatuvar olay olmasıdır. Tarımsal çevrede birçok ajan astım benzeri sendroma neden olmaktadır. Bunlardan pamuk ve hububatlar en çok bilinen ve üzerinde en çok çalışma yapılan ajanlardır. Tahıl tozları komplekstir ve böcek partikülleri, mantar, bakteriler, kuş ve sıçan dışkıları, pestisitler ve silika ihtiva ederler. Tahıl tozlarının kronik etkileri ile ilgili pek çok çalışma yapılmışken, akut allerjik olmayan havayolu duyarlılığı (cevabı) yalnızca birkaç çalışmada gösterilmiştir (57,58).

Astım-benzeri sendromda hastalığın erken dönemindeki klinik özellikler, semptomların hafta başından sonuna doğru kötüleştiği ve hafta sonları ile tatillerde rahatlamanın görüldüğü mesleksi astımlı hastalarınkinden farklıdır. Nefes darlığı ve öksürük gibi akut solunum semptomları azalır veya maruziyet aynı olsa bile, akciğer fonksiyonlarında gözle görülür bir değişiklik olmaksızın gözden kaybolur. Hatta tedavisiz yatışabilir. Hastalığın ileri döneminde ise semptomlar ve FEV₁'deki azalma, çalışma haftasının her günü gözlenir. Astım benzeri sendromla ilgili klinik çalışmalar sınırlıdır. Astımlı hastalarda gözlenen kalıcı havayolu aşırı duyarlılığı bu sendromda gözlenmemiştir (59,60,61).

Bu sendromun klinik özellikleri allerjik olmayan bir reaksiyon ile uyumludur. Sağlıklı kişilerde de ilk maruziyette bu semptomlar gelişebilir (62,63). Atopik kişilerde FEV₁'deki düşme atopik olmayanlardan daha fazla olmaktadır (64,65).

Hastalığın tanısında kullanılan spesifik bir antijen veya antikor tanımlanmamıştır. Bununla birlikte, havayolu cevabının derecesi direkt olarak maruziyetin derecesi ile ilgilidir.

2.6 Bronşiyal Hiperreaktivite (BHR) Nedir ?

BHR, özgül ve özgül olmayan uyarılara karşı hava yollarının verdiği cevaptır. Çocukluk çağı astımı olan hastaların hemen hepsinde BHR görülür. BHR metakolin, histamin, soğuk hava inhalasyonu gibi çeşitli uyarılarla yapılan bronş provokasyon testleri ile anlaşılır. BHR'nin tek başına bir faktör olarak ileride astım gelişebileceğini gösterip göstermediği henüz net değildir, fakat yapılan epidemiyolojik çalışmalar atopi ve bronş hiperreaktivitesinin astım fenotipinin gelişmesinde rol oynadığını göstermektedir (66,67). Total IgE düzeylerindeki yaşa bağlı düşme göz önüne alınarak yapılan değerlendirmelerden sonra yaşlı grupta atopi ve astım arasında gençlerdekine benzer bir korelasyon olduğu öne sürülmüştür ancak, BHR astım tanısında bu yaş grubu için çocuk ve genç erişkinde olduğu kadar spesifik değildir. İleri yaş grubunda BHR'ye rastlanma oranının %15-29 arasında olduğu tahmin edilmektedir, oranın bu denli yüksek olması bu yaşlarda; KOAH sıklığının fazla olmasına, sigaradan bağımsız olarak BHR'ne yol açacak başka solunum sistemi hastalıklarının gelişmesine ve kalp yetmezliği insidansının artmasına bağlanmaktadır (68).

Nonspesifik BHR'nin belirlenmesi amacıyla histamin veya metakolin kullanılarak yapılan "Bronkoprovokasyon Testi" (BPT) yaygın olarak uygulanan bir yöntemdir. Ayrıca astımın üç komponentinden biri de BHR olduğu için özellikle solunum fonksiyon testi (SFT) normal ve asemptomatik olgularda astım tanısı için de yardımcı bir testtir (69).

Kimyasal medyatörlerle havayollarında bronkokonstriksiyon oluşturma yeni bir metod değildir. 20. yüzyılın ilk yarısında egzojen kolinerjikler ve histamine havayolu cevabı ile ilgili yayınlanmış birçok literatür vardır. Bu test normal insanlara, astımlılara ve bireylerde havayolu hastalığı ile birlikte görülen bazı durumlarda uygulanmıştır. Testin uygulanmasına standardizasyon getirildikten sonra da önemli bir tanı yöntemi olarak kabul görmüştür (69).

Tablo 2'de BHR'ye yol açan maddelerin listesi görülmektedir. BPT ise genellikle, histamin, kolinerjik agonistler, metakolin gibi nonselektif uyarılar kullanılarak yapılmaktadır. Bunlar bronş düz kaslarındaki reseptörlerine bağlanarak direkt etki ile bronkokonstriksiyon yaparlar.

Tablo 2. BHR'ye Sebep Olan Uyarınlr

Nonselektif Uyarınlr	Selektif Uyarınlr
<i>Kimyasal-Direkt Etki</i>	<i>İmmünolojik</i>
Kolinerjik agonistler (metakolin)	Allerjenler
Histamin	Düşük moleküler ağırlıklı bileşikler (isosiyanatlar)
Lökotrien C4, D4 ve E4	<i>Nonimmünolojik</i>
<i>Kimyasal-İndirekt Etki</i>	NSAİD
B-adrenerjik blokerler	Asetilsalisilik asit
A-adrenerjik agonistler	Yiyecekler
Prostaglandinler	Yiyecek katkı maddeleri
Adenozin monofosfat	
Asetaldehit	
Platelet aktive edici faktör	
Bradikinin, takikinin, serotonin	
<i>Fiziksel-İndirekt Etki</i>	
Soğuk hava	
Egzersiz	
Hiperventilasyon	
Tozlar	
Nonisotonik aerosoller	

Araştırma protokolleri dışında, klinik çalışmaların çoğunda, BPT için en uygun ajan olarak direkt etkili, nonselektif uyarınlr olan metakolin ve histamin önerilmiştir. Farmakokinetikleri iyi anlaşıldığı ve klinik güvenilirlikleri iyi bilindiğinden her ikisi de yaygın olarak kullanılmaktadır. Sistemik yan etki insidansı daha düşük olduğundan ve aynı cevabın yeniden meydana getirilmesi metakolinde histaminden daha iyi olduğu için metakolin histaminden daha yaygın olarak kullanılmaktadır (69). Yapılan son güncel çalışmalar artık astım tanısını ortaya çıkarmada BPT testi için indirekt ajanların, bu iki ajana tercih edileceğini göstermektedir (70).

2.7 Bronkoprovokasyon Testi

Birçok klinikte rutin BPT için metakolin veya histamin kullanılmaktadır. Metakolinin endüstriyel kaynakları çalışmak için iyi görülmesine rağmen, FDA insanlarda yalnızca Provocholine kullanılmasına izin vermektedir (71).

2.71 Hasta Seçimi ve Hazırlık

Testin uygulandığı bütün laboratuvarlarda teste başlamadan önce, bronkospazmı tedavi etmek için gereken inhale veya subkutan uygulanacak medikasyonların, oksijenin ve resüsitasyon gereçlerinin hazır bulundurulması gerekir. Test öncesi hasta seçiminde hastalık derecelerinin bilinmesi ve kontrendike durumların varlığının önceden belirlenmiş olması önemlidir (71).

Test için kontrendike olan durumlar;

Kesin kontrendikasyonlar

1. Şiddetli hava yolu darlığı (FEV₁'in, beklenen değerinin %50'sinin altında veya 1 lt'nin altında olması)
2. Son 3 ay içerisinde geçirilmiş miyokard infarktüsü veya inme öyküsü
3. Kontrol altında olmayan hipertansiyon (sistolik 200 mm Hg, diyastolik 100 mm Hg'nin üzeri)
4. Aort anevrizması

Rölatif kontrendikasyonlar

1. Orta derecede hava yolu obstrüksiyonu (FEV₁'in, beklenen değerinin %60'ının altında veya 1.5 lt'nin altında olması)
2. Hastanın spirometreye uyumsuzluğu
3. Gebelik veya laktasyon
4. Myastenia Gravis nedeniyle kolinesteraz inhibitörü kullanımı

BHR bronkodilatatörlerden etkilenmekte ve bu ajanları kullananlarda yanlış negatif sonuçlar elde edilmektedir. Bu nedenle kısa etkili beta mimetikler testten en az 8 saat önce, uzun etkili beta mimetikler 48 saat önce, orta etkili antikolinergikler 24 saat önce, uzun etkili antikolinergikler 1 hafta önce, teofilinler 12-48 saat önce, lökotrienler 24 saat önce, antihistaminikler 3 gün önce kesilmelidir (71).

Oral veya inhale kortikosteroidlerin kesilmesi tavsiye edilmemektedir. Fakat klinik duruma bağlı olarak bu ilaçların kesilmesi düşünülebilir. Bronşiyal cevap, aynı zamanda düzenli olarak tüketilen kafein içeren yiyecek ve içeceklerle (kahve, çay,

çikolata, kola gibi) de azalmaktadır. Testin yapılacağı gün bu maddelerin tüketiminden kaçınılmalıdır. Yine viral infeksiyonlar, mesleksi duyarlanma, sigara, kimyasallar ve havayı kirleten maddeler gibi iritanlar, bronşiyal cevapta artışa neden olarak yanlış pozitif sonuç elde edilmesine neden olacaktır. Solunum infeksiyonlarının bronşiyal cevap üzerine etkileri 6 haftadan daha uzun sürebilmektedir. Kimyasal ajanların ve mesleksi duyarlanmanın etkileri aylarca sürebilmektedir. Bu nedenle bunlara maruz kalan hastalar izlenmeli ve test buna göre yorumlanmalıdır (71).

2.72 Doz Protokolleri

a-İki Dakika Tidal Soluklu Doz Protokolü: Bu metod, protokoldeki bazı değişikliklerle birlikte, Kanada Toraks Derneği tarafından tavsiye edilmektedir. Metakolin, steril ufak şişelerde iki misli artan on farklı dozda hazırlanır. Solüsyonların sulandırılmış hali: 0,03 - 0,06 - 0,125 - 0,25 - 0,50 - 1 - 2 - 4 - 8 -16 mg/ml'dir. Dilüsyon basamaklarının kullanımı isteğe bağlıdır. Bazı şartlar altında isteğe bağlı kısaltılmış doz rejimleri kullanılabilir. Testten 30 dakika önce solüsyonların oda sıcaklığına gelmesi için solüsyonlar buzdolabından çıkarılır. Steril bir enjektör kullanılarak ilk en düşük, en dilüe 3 ml'lik konsantrasyon nebulizatöre konur. Bazal bir spirometre yapılır ve FEV₁'deki %20'lik bir düşmeyi gösteren hedef bir FEV₁ hesaplanır. Nebulizatörü güçlendirmek için kuru komprese hava kullanılır ve basınç 50 lb/in² olacak şekilde ayarlanır. Bir rotametre ile akım ölçerin doğruluğu kontrol edilmelidir. Kalibrasyon işlemi süresince akım ölçer tespit edilen miktarı göndermek için ayarlanır (0,13 ml/dk ± %10). Hastaya iki dakika rahat ve sakin soluklar aldırılır. Bir burun mandalı takılır. Zaman ayarlayıcısı 2 dakikaya kurulur. Hasta nebulizatörü doğru bir şekilde ağızına yerleştirdikten sonra nebulizasyona başlanır. Nebulizasyon tamamlandıktan 30 ve 90 sn sonra FEV₁ ölçülür. Her iki zaman dilimindeki kabul edilebilir FEV₁ değeri ölçülürken 3 veya 4 manevradan fazla yapılmamalı, birbirini takip eden dozların başlangıcı arasındaki zaman 5 dakikayı geçmemelidir. FEV₁ %20'den daha az düşerse nebulizatör boşaltılır ve bir sonraki daha yüksek dozdaki 3 ml'lik solüsyon eklenerek işlem tekrarlanır. FEV₁ bazal değerden %20'den fazla düşerse, daha fazla metakolin verilmez, bulgu ve semptomlar not edilir, inhale albuterol uygulanır, 10 dk sonra spirometre tekrar edilir.

b-Beş Soluklu Dozimetre Protokolü: Bu metod, 1975'de National Institutes of Health Institute of Allergic and Infectious Diseases (Ulusal Sağlık Enstitüleri Allerjik

ve İnfeksiyöz Hastalıklar Enstitüsü) tarafından standardize edilmiş ve Avrupa Solunum Derneği tarafından alternatif bir metod olarak tanımlanmıştır. Test, Amerikan Toraks Derneği tarafından iki kat artan dozlar yerine dört kat artan dozlar tavsiye edilerek modifiye edilmiştir. Araştırma çalışmalarında yaygın olarak kullanılır. Teste başlamadan önce dozimetre kurulur ve kontrol edilir. Metakolin, steril küçük şişelerde beş farklı konsantrasyonda hazırlanır ve buzdolabında saklanır. Solüsyonların sulandırılmış konsantrasyonları; 0,0625 – 0,25 - 1 - 4 - 16 mg/ml'dir. 32 mg/ml konsantrasyondaki solüsyonun kullanımı isteğe bağlıdır; genellikle araştırma ve epidemiyolojik çalışmalar için kullanılır. Testten 30 dakika önce, solüsyonların oda sıcaklığına gelebilmesi için şişeler buzdolabından çıkarılır. Steril bir enjektör kullanılarak 2ml'lik ilk konsantrasyon nebulizatöre yerleştirilir (Bazı nebulizatör modelleri, güvenilir aerolizasyon için daha fazla solüsyona ihtiyaç duyar). Hasta test için oturtulur ve bazal bir spirometre değeri alınır. Nebülizatörün çalışıp çalışmadığından emin olmak için dozimetre açılır. Hastaya ağızlığı dik bir şekilde ağzına götürmesi söylenir. Soluk alıp verme manevraları boyunca inhalasyonun doğru olduğundan ve nebulizatörün eğik olmadığından emin olmak için hasta gözlenir. Hasta inhale ettiği süre boyunca burun mandalı takmalıdır. Tidal soluklar süresince son ekshalasyonda hastaya nebulizatörden yavaş ve derin bir inhalasyon yapması söylenir. İnhalasyon başlar başlamaz dozimetre tetiklenir; dozimetreler bunu otomatik olarak da yapabilirler. Hastaya inhalasyonu tamamlamak için yaklaşık 5 sn yavaşça inhalasyona devam etmesi ve 5 sn kadar da soluğunu tutması söylenir. Bu şekilde hastaya 5 inhalasyon yaptırılırken 2 dk'dan fazla zaman harcanmamalıdır. Nebülizatörden yapılan 5. inhalasyon sonrası 30. ve 90. saniyelerde FEV₁ ölçülür. Her iki zaman diliminde istenen kalitedeki FEV₁ elde edilir. Bunun için birden fazla deneme gerekebilir. Her dozdan sonra 3 ya da 4 manevradan fazla yapılmamalıdır. Bu manevraların yapılması 3 dakikadan daha fazla bir zaman almamalıdır. Metakolinin kümülatif etkisini rölatif olarak sabit tutmak için, birbirini takip eden iki konsantrasyonun başlangıcı arasındaki zaman 5 dakika olarak tutulmalıdır. Her dozda uygun manevralardan en yüksek FEV₁ değeri rapor edilir. FEV₁ %20'den daha az düşerse, nebulizatör boşaltılır, kuruması için sallanır ve nebulizatör ağızlığının kuruması için dozimetre birkez tetiklenir. Bir sonraki daha yüksek konsantrasyon içeren 2 ml'lik solüsyon nebulizatöre eklenir ve yukarıda bahsedilen tüm işlemler tekrarlanır. FEV₁ bazal değerden %20'den fazla düşerse, daha fazla metakolin verilmez, bulgu ve semptomlar not edilir, inhale albuterol uygulanır, 10 dk. beklenir

ve spirometre tekrarlanır. Eđer vokal kord disfonksiyonundan Őpbe ediliyorsa ve hastanın semptomları da uygansa, bronkodilatör vermeden önce, tam inspiratuvar ve ekspiratuvar akım volüm eğrisi yaptırılmalıdır (71).



3-GEREÇ VE YÖNTEM

3.1 İşçiler

Çalışmaya yaşları 16-63 arasında seyreden 30 sağlıklı erkek kayısı işçisi dahil edildi. İşçilerin seçimi yapılırken yalnızca kayısuların taşınma işlemini gerçekleştiren işçilerdense, kükürtleme odasında bulunan ve odanın dışına kayısı kasalarını nakleden kişilerin olmasına özen gösterildi. Malatya yöresindeki farklı kayısı bahçelerinde çalışan bu işçilerin, 2003 yılı kayısı kükürtleme mevsiminden önce ve mevsim bitiminde solunum fonksiyonları ve bronşiyal hiperreaktivite yönünden değerlendirilmesi yapıldı. Üreticiye ve çalışanlara çalışma öncesinde ve sonrasında hiçbir müdahale yapılmadan her zamanki gibi kayısı hasat, kükürtleme ve sonrası işlemlerin yapılması istendi.

Kayısı mevsimi başlamadan yaklaşık 1 ay önce, bu kişilerin demografik özelliklerini, varsa solunumsal yakınmalarını, sigara anamnezi, alkol kullanımı, allerji, geçirilmiş veya mevcut akciğer hastalığı, diğer sistemik hastalıklar, ilaç kullanma hikayesi ile iş öykülerini içeren formlar karşılıklı görüşme ile doldurulduktan sonra, işçilere fizik muayene ve allerji testi (Prick testi) yapıldı. Aynı gün işçilere solunum fonksiyon testleri (SFT) ve bronkoprovokasyon testi (BPT) de yapıldı.

Çalışmaya alınan kayısı işçilerinin tümüne SO₂ gazına maruziyet öncesi ve sonrası fizik muayene yapıldı. Ayrıca seçilen 10 işçiye, sahada iklim odasına girmeden önce ve çıktıktan hemen sonra portable spirometre cihazıyla SFT yapılarak bu işçilerde akut etkilenmenin düzeyi araştırıldı.

İşçiler, kayısı hasat sezonundan ve kükürtleme işlemi bittikten hemen sonra tekrar görüldü. Bu süre, ilk görüşmeden yaklaşık 1 ay sonrasına karşılık geliyordu. Bu

görüşmede, işçilere kaç yıldır bu işle uğraştığı, bu sezon kaç kez kükürtleme yaptığı, çalıştıkları kükürtleme odasının (*yöresel adı: islim damı*) özellikleri, bir seferde kullanılan kükürt miktarı, kükürtleme odasının havalandırma süresi ve kükürtleme odası içerisinde kayısı işçilerinin toplam kalma süreleri soruldu. İşlem sırasında öksürük, nefes darlığı, balgam çıkarma, göğüs ağrısı, burun akıntısı, burunda kaşıntı gibi solunumsal semptomlar ve gözde yanma ve batma, kaşıntı gibi yakınmaların olup olmadığı öğrenildikten sonra tekrar SFT ve BPT yapıldı. Başlangıçta çalışmaya dahil edilen 30 işçiden 3'ü sağlık problemleri nedeniyle kükürtleme işlemine katılmadıklarından, 2'si de sezon sonunda şehir dışında bulduklarından çalışma dışında bırakıldı.

3.2 Kontrol Grubu

İşçi grubunun SO₂ gazına maruziyeti olmayan bir kontrol grubu ile karşılaştırılarak kronik etkiler yönünden değerlendirilmesi amacıyla, kayısı hasadı ve kükürtleme sezonu boyunca, yaşları ve sayıları işçi grubu ile birebir uyumlu, sağlıklı ve kükürt maruziyeti olmayan kontrol grubuna da SFT, BPT ve allerji testleri (Prick testi) yapıldı.

3.3 Allerji Testi

Allerji testi için; Histatrol (Pozitif kontrol olarak), Glycerinated Fenol-Saline Control (Negatif kontrol olarak), Dust House, Special Mold Mix, Special Grass Mix-I, Special Grass Mix-II, Special Tree Mix-I, Special Tree Mix-II, Std. Mite Mix D. Farinae ve D. Pteronyssinus, Mixed Epidermals, Sheep Wool, Cat Pelt, Cockroach, Cotton Linters, Aspergillus Fumigatus'tan (*Allergenic Extract 5 ml. Sterile Multiple Dose Vial, Center Laboratories, Port Washington, NY 11050 Div. of em Industries, INC., HAWTHORNE, NY 10532 U.S. Lic. 193*) oluşan allerjenler kullanıldı. İşçilerin ön kollarının iç yüzü alkol ile temizlendikten sonra bir aplikatörle (*Disposable Multi-Test II 6 Sterile applicators No: MH-6 II U.S. Patents 5,738,108 and 5,792,071 Foreign Patents Pending*) bu allerjenler cilt içine uygulandı ve 15-30 dakika sonra, histaminin çapına göre değerlendirme yapılarak test yorumlandı. Allerjenlerden birine pozitif reaksiyon gelişen işçilerin Prick testi sonucu pozitif kabul edildi.

3.4 Solunum Fonksiyon Testleri ve Bronkoprovokasyon Testi

SFT ve BPT aynı kişi tarafından Amerikan Toraks Derneği'nin kriterlerine göre yapıldı (71). Ölçümlerde, SensorMedics Vmax 22 marka spirometre cihazı kullanıldı. Referans değeri olarak ERS 1993 Update alındı. BPT öncesi işçiler kontrendikasyonlar açısından ayrıntılı olarak değerlendirildi, işçilerin güvenliği için gerekli tüm ekipman hazır edildi. Testte kullanılan Provocholine maddesi, steril tekniklerle uluslar arası kabul gören kılavuzlara göre; 0,0625, 0,25, 1, 4, 16 ve 32 mg/ml konsantrasyonlarında % 0,9 NaCl ile sulandırılarak hazırlandı. Solüsyonlar buzdolabında 4°C'de muhafaza edildi. Test öncesi, solüsyonun buhar haline getirileceği nebulizatörün verimi hesaplandı. Bu işlem için; nebulizatöre oda sıcaklığında 2 ml NaCl çözeltisi konuldu ve hassas bir tartı ile nebulizatörün ağırlığı ölçüldü, dozimetre tetiklenerek tidal volümlü 10 inhalasyon yapıldı, inhalasyon sonrası nebulizatör tekrar tartıldı ve hedeflenen çıktının klavuzlarda belirtilen düzeyde ($90\mu\text{l} \pm \%10$ (0,09 ml [90 mg] $\pm \%10$) olup olmadığı kontrol edildi. BPT, Beş Soluklu Dozimetre Protokolü'ne uyularak yapıldı. Teste başlamadan önce dozimetre kuruldu ve kontrol edildi. Steril küçük şişelerde hazırlanmış olan solüsyonların sulandırılmış konsantrasyonları, testten 30 dakika önce solüsyonların oda sıcaklığına gelebilmesi için buzdolabından çıkarıldı. Steril bir enjektör kullanılarak 2ml'lik ilk konsantrasyon nebulizatöre yerleştirildi. Testin uygulanacağı işçi oturtularak bazal bir spirometre değeri alındı. FEV₁ değerinin beklenenin %70'inin altında olup olmadığı kontrol edildikten sonra işçiye nebulizatörü dik bir şekilde ağzına götürmesi söylendi. Soluk alıp verme manevraları boyunca inhalasyonun doğru olduğundan ve nebulizatörün eğik olmadığından emin olmak için takip edildi. Hastaya nebulizatörden inhale ettiği süre boyunca burun mandalı takıldı. Tidal soluklar süresince son ekshalasyonda hastaya nebulizerden yavaş ve derin bir inhalasyon yaptırıldı. İşçiye inhalasyonu tamamlamak için yaklaşık 5 sn yavaşça inhalasyona devam etmesi ve 5 sn kadar da soluğunu tutması söylendi. Nebulizatörden yapılan 5. inhalasyon sonrası 30. ve 90. saniyelerde FEV₁ ölçüldü. Her iki zaman diliminde istenen kalitedeki FEV₁ elde edildi. Metakolinin kümülatif etkisini rölatif olarak sabit tutmak için, birbirini takip eden iki konsantrasyonun başlangıcı arasındaki zaman 5 dakika olarak tutuldu. Her dozda uygun manevralardan en yüksek FEV₁ değeri belirlendi. FEV₁, %20'den daha az düşmüşse, nebulizatör boşaltıldı ve bir sonraki daha yüksek konsantrasyon içeren 2 ml'lik solüsyon nebulizatöre eklendi. Tüm bu işlemler son konsantrasyon nebulizatöre ekleninceye kadar tekrarlandı. FEV₁ bazal değerden (ya da verilen en yüksek

konsantrasyondan) %20'den fazla düşmüşse, test sonlandırıldı, 2 puff inhale betamimetik (Albuterol [Ventolin® GlaxoSmithKline]) verildi, 10 dk. beklenip spirometre tekrarlandı.

Spirometre günlük olarak ve kükürtleme merkezinde 3 litrelik kalibrasyon şırıngası ile kalibre edildi. Sahada yapılan spirometrede Pony (*Cosmed, P/N: CO9002-02-99, S/N:7012154, Roma-Italy*) marka portable spirometre cihazı kullanıldı. Referans değerler olarak Knudson 83 alındı. SO₂ gazına maruziyetten hemen önce ve maruziyetten hemen sonra (*en geç 30 dak. sonra*) ölçülen SFT üçer kez tekrarlandı ve ölçülen en iyi değer alındı. Kükürtleme öncesi ve sonrası, FVC (*zorlu vital kapasite*), FEV₁ (*birinci saniyedeki zorlu ekspiratuar volüm*), FEV₁/FVC, PEF (*zirve ekspiratuar akım*), FEF₂₅₋₇₅ (*maksimum ekspirasyon ortası akım hızı*), V_{max25} (*vital kapasitenin ilk %25 indeki akım hızı*), V_{max50} (*vital kapasitenin ilk %50 sindeki akım hızı*), V_{max75} (*vital kapasitenin ilk %75 indeki akım hızı*) spirometrik değerleri karşılaştırıldı.

3.5 Kayısı Kükürtleme İşlemi ve SO₂ Gazı Maruziyeti

Kayısı kükürtlemesi genellikle kayısı bahçelerine inşa edilen yaklaşık 15 m³ hacmi olan, içeri hava giriş çıkışını engelleyecek şekilde çok iyi izole edilen kükürtleme odasında yapılmaktadır. Önceden toplanmış ve kasalara doldurulmuş kayısılar kükürtleme odasına yerleştirilir. Bir ton kayısı için yaklaşık 1.5-2 kg kadar toz haldeki %98-99 saflıktaki kükürt kullanılır. Yayvan metal bir kaba konulan kükürt, kükürtleme odasının bir duvarına monte edilmiş ocağın üzerinde ısıtılarak eritilir ve eriyen kükürt yakılarak SO₂ gazı elde edilir. SO₂ gazı ortaya çıkmaya başlayınca kükürtleme odasının kapısı kapatılır, kayısıların olgunluk derecesine göre değişmekle birlikte yaklaşık 8-10 saat beklendikten sonra kapı açılır. Kapılar açılır açılmaz yaklaşık 30 m çapındaki bir alana SO₂ gazı yayılır. Bu alan içinde bulunan herkes gazı solumaktadır. Kükürtleme odası açıldığı zaman çok yoğun SO₂ gazı nedeniyle içeri girme imkanı olmadığından oda 30-60 dakika havalandırılır. Havalandırma sonunda kayısı kasaları dışarıya taşınmaya başlanır. Taşıma işlemi kayısı miktarına göre değişmekle birlikte yaklaşık 1 saat sürmektedir. Bu sırada kükürtleme odası havalandırılmasına rağmen içeri giren işçiler SO₂ gazını solumamak için dışarıda derin nefes alır, sonra odaya girerler ve oda içinde mümkün olduğunca az nefes almaya çalışarak kayısı kasalarını dışarıda bekleyen diğer işçilere naklederler. Bu sırada işçiler yüksek konsantrasyonda SO₂ gazına maruz kalmaktadırlar. Daha önce yapılan

çalışmalarda işçilerin maruz kaldıkları SO₂ gazı konsantrasyonu ölçüldüğü için bu çalışmada gaz konsantrasyonunun ölçümü yapılmadı.

3.6 İstatistiksel Analizler

Veriler SPSS 11.0 istatistik paketi kullanılarak değerlendirildi. Tüm veriler ortalama \pm standart sapma olarak ifade edildi. İşçiler ve kontrol grubunun demografik özelliklerinin karşılaştırılmasında ki-kare testi kullanıldı. SO₂ maruziyetinin neden olduğu SFT değişiklikleri paired t testi ile karşılaştırıldı. Her bir işçinin hastanede ve sahada SO₂ maruziyetinden önce ve sonra ölçülen SFT değerlerinin farkları hesaplandı. BPT sonuçları paired t testi ile yorumlandı. BPT pozitifliği anlamlılığı Ficher's exact testi ile hesaplandı. $p < 0,05$ değeri istatistiksel anlamlılık sınırı olarak kabul edildi.



4-BULGULAR

Çalışma; değişik kayısı bahçelerinde, farklı zamanlarda çalışan işçilerin kayısı hasat ve kükürtleme mevsimi öncesi ve sonrası hastanede değerlendirilmesiyle gerçekleştirildi. Ayrıca 10 işçiye kükürtleme odasına girmeden önce ve girdikten sonraki yarım saat içerisinde sahada SFT yapıldı.

Toplam 25 erkek kayısı işçisi çalışmaya alındı. Yaşları 16-63 (*ortalama* 34.6 ± 14.2) arasında değişiyordu. Kayısı işçilerinin 14'ü (%56) sigara kullanıyordu, 1'i (%4) sigarayı bırakmıştı ve 10 kişi (%40) hiç sigara içmemişti. Sigara kullananlar 17.13 ± 3.76 paket-yıl tüketime sahipti. İşçilerden 3'ü (%12) sosyal içici olarak alkol alıyordu. İşçilerden 3'ünde (%12) allerji hikayesi vardı. Allerjenler 2 kişide saman, 1 kişide çayır ve çimen olarak tanımlandı. Saman allerjisi tanımlayan bu 2 kişiden yalnızca birinin cilt testi pozitifti. Çayır ve çimen allerjisi tanımlayan kişinin cilt testi ise negatif bulundu. 7 işçide (%28) özgeçmişlerinde hastalık öyküsü vardı. Bir işçide nefrolitiazis, 2 işçide sinüzit ve farenjit, 1 işçide majör depresyon, 1 işçide barsak rahatsızlığı, 1 işçide geçirilmiş akciğer tüberkülozu ve 1 işçide ise hem nefrolitiazis hem de geçirilmiş akciğer tüberkülozu öyküsü mevcuttu. İşçilerin 2'sinde (%8) islim mevsimi dışında öksürük şikayeti, 2'sinde (%8) balgam yakınması ve 1'inde (%4) nefes darlığı şikayeti mevcuttu; işçilerin hiçbiri hemoptizi ve göğüs ağrısı tanımlamadı. Bütün işçilerin fizik muayeneleri normaldi. İşçilerin 2'sinde (%8) cilt testi pozitif iken, 23 kişide (%92) negatif bulundu.

Tablo 3'de bu işçilerin çalıştıkları kükürtleme odalarının özellikleri, yakılan toz haldeki kükürt miktarı, havalandırma süreleri, SO₂ gazına maruziyet süreleri, kaç yıldır bu işte çalıştıkları ve bu sezon kaç kez kükürtleme odasına girdikleri görülmektedir.

Tablo 3. İslimde çalışılan yıl, kükürtleme odasının genişliği, kullanılan kükürt miktarı, bu sezon yaptıkları kükürtleme sayısı, SO₂ gazına maruziyet süresi ve kükürtleme odası havalandırma süresini gösteren tablo.

İslimde çalışılan yıl	Kükürtleme odası genişliği (m ²)	Kükürt miktarı (kg)	Bu sezon yaptıkları kükürtleme sayısı	SO ₂ gazına maruziyet süresi (dk)	Havalandırma süresi (dk)
1-30	4-16	0.5-2.5	4-60	15-90	30-180

İşçilerin kayısı kükürtleme işinde çalışma süreleri 1-30 (11.76 ± 1.63) yıl arasında değişiyordu. 10 yıldan fazla zamandır bu işi yapanlar 15 (%60) kişiydi. İşçiler bu yıl kükürtleme işlemi yapmak için islim odasına 4-60 kez (20.12 ± 2.72) girmişlerdi. Odanın genişliği 4-16 (9.32 ± 0.49) m² idi. Her seferde kullanılan kükürt miktarı 0.5-2.5 (1.46 ± 0.09) kg idi. İşlemden sonra bir dahaki kükürt yakma işlemine kadar odanın havalandırılma süresi 30-180 (57.6 ± 7.73) dakika idi. İşçiler işlem sırasında bu odalarda 15-90 (46.2 ± 3.71) dakika kalmaktaydılar.

Tablo 4'de işçilerde kükürtleme işlemi sırasında görülen semptomlar verilmiştir.

Tablo 4. İşçilerde kükürtleme sırasında görülen semptomlar

Kayısı kükürtleme sonrası gelişen şikayetler	İşçi sayısı	%
Öksürük	3	12
Balgam çıkarma	0	0
Nefes darlığı	9	36
Burun akıntısı	5	20
Burun kaşınması	2	8
Aksırık	5	20
Gözlerde yanma-kaşınma	12	48

Kayıslı işçileri kükürtleme sırasında en çok gözde yanma ve kaşınmadan yakındılar (Tablo 4). İşçilerin tanımladığı en rahatsız edici semptom nefes darlığıydı. Kükürtleme mevsimi öncesinde nefes darlığı 1 (%4) olguda mevcut iken, kükürtleme sırasında 9 (%36) olguda mevcut bulundu.

İşçilerin kayıslı kükürtleme mevsimi öncesi hastanede yapılan bazal SFT (*FVC*, *FEV₁*, *FEV₁/FVC*, *PEF*, *FEF₂₅₋₇₅*) ölçümleri ile mevsim sonu SFT ölçümleri ortalaması ve p değerleri Tablo 5'te görülmektedir. Hastaların mevsim öncesi değerleri ile mevsim sonunda ölçülen değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir düşme tespit edilmedi. Çalışma süresi açısından değerlendirildiğinde, 10 yıldan daha fazla kükürtlemede çalışanlar ile 10 yıldan az çalışanların bazal SFT değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı ($p>0.05$).

Tablo 5. 25 işçinin kayıslı kükürtleme işlemi öncesi ve mevsim sonunda hastanede kaydedilen ortalama SFT ölçümleri ve istatistiksel değerlendirilmesi.

	Mevsim Öncesi	Mevsim Sonrası	Fark	P
	Ortalama \pm SD	Ortalama \pm SD	Ortalama \pm SD	
FVC (lt)	4,88 \pm 0,69	4,76 \pm 0,72	-0,11 \pm 0,35	>0,05
FEV ₁ (lt)	3,95 \pm 0,65	3,87 \pm 0,67	-0,08 \pm 0,26	>0,05
FEV ₁ /FVC (%)	81,64 \pm 6,86	81,52 \pm 7,79	-0,12 \pm 5,46	>0,05
PEF (lt/sn)	6,59 \pm 1,18	6,51 \pm 1,64	-0,07 \pm 1,77	>0,05
FEF ₂₅₋₇₅ (lt/sn)	4,11 \pm 1,29	3,98 \pm 1,24	-0,12 \pm 0,82	>0,05
FVC (%)	109,04 \pm 15,35	105,88 \pm 12,92	-3,16 \pm 8,53	>0,05
FEV ₁ (%)	107,04 \pm 15,42	103,64 \pm 13,90	-3,40 \pm 8,40	>0,05
PEF (%)	82,24 \pm 18,02	74,72 \pm 18,16	-7,52 \pm 20,05	>0,05
FEF ₂₅₋₇₅ (%)	92,20 \pm 22,00	88,56 \pm 21,87	-3,64 \pm 16,48	>0,05

Bu işçilere mevsim öncesi ve mevsim sonunda yapılan BPT'de ise aşağıdaki sonuçlar elde edildi: Mevsim öncesi 25 işçiden 4'ünde (%16) BPT testi pozitif bulundu. Mevsim sonunda bu 4 kişiden 2'sinde (%50) BPT testi yine pozitifken, diğer 2'sinde (%50) negatif olduğu görüldü. Mevsim sonunda negatif test sonucu elde edilen işçilerin her ikisinde de, kükürtleme ve hasat mevsimi öncesi iki hafta içerisinde geçirilmiş üst solunum yolu enfeksiyonu öyküsü mevcuttu. Tespit edilen bronş hiperreaktivitesi her iki olguda da hafif derecede idi (Olguların birinde 16 mg/ml, diğerinde ise 32 mg/ml konsantrasyonundaki metakolinle BHR gelişti). Çalışmamızın amacı açısından önem taşıyan, mevsim öncesi BPT testi negatif iken mevsim sonunda pozitif BPT elde edilen bir işçi oldu. Bu işçide BHR, 32 mg/ml'de gelişti. Bu değer istatistiksel olarak anlamlı olmayıp ($p=1.000$), SO₂ gazının bronş hiperreaktivitesi üzerine etkisi olmadığını düşündürmekteydi. Tablo 6, mevsim öncesinde ve mevsim sonunda yapılan BPT sonuçlarını karşılaştırmalı olarak vermektedir. Mevsim öncesi ve sonrası yapılan BPT'indeki FEV₁ değerlerinde anlamlı bir düşme tespit edilmedi. BPT pozitif olan 5 kişinin hepsinde cilt testleri negatifti. Özgeçmişlerinde herhangi bir hastalık öyküsü bulunmuyordu.

Sahada 10 işçiye SO₂ gazına maruz kalmadan önce ve gaza maruziyet sonrasında yapılan fizik muayenelerde patoloji saptanmadı. SO₂ gazına maruz kalmadan önce ve sonra ölçülen SFT değerleri (FVC, FEV₁, FEV₁/FVC, PEF, FEF₂₅₋₇₅, Vmax₂₅, Vmax₅₀ ve Vmax₇₅) karşılaştırıldığında FEV₁/FVC oranındaki düşme dışında, diğer parametrelerdeki düşüşler istatistiksel olarak anlamlı bulundu. En fazla düşüş FEF₂₅₋₇₅ ve Vmax₇₅ parametrelerinde izlendi. Tablo 7'de, SO₂ gazı öncesi ve sonrası SFT ölçümleri ortalaması ve p değerleri görülmektedir.

Tablo 6. 25 işçinin kayısı kükürtleme işlemi öncesi ve mevsim sonunda hastanede kaydedilen BPT ölçümleri ve istatistiksel değerlendirilmesi.

	Mevsim Öncesi	Mevsim Sonrası	Fark	P
	Ortalama ± SD	Ortalama ± SD	Ortalama ± SD	
Pre FEV ₁ (lt)	3,97 ± 0,64	3,87 ± 0,67	-0,10 ± 0,26	>0,05
Level 1FEV ₁ (lt)	3,98 ± 0,73	3,88 ± 0,69	-0,09 ± 0,32	>0,05
Level 2FEV ₁ (lt)	3,99 ± 0,72	3,89 ± 0,69	-0,09 ± 0,21	<0,05
Level 3FEV ₁ (lt)	3,95 ± 0,75	3,91 ± 0,68	-0,04 ± 0,24	>0,05
Level 4FEV ₁ (lt)	3,90 ± 0,74	3,86 ± 0,64	-0,03 ± 0,29	>0,05
Level 5FEV ₁ (lt)	3,86 ± 0,74	3,82 ± 0,60	-0,04 ± 0,27	>0,05
Level 6FEV ₁ (lt)	3,72 ± 0,75	3,68 ± 0,61	-0,04 ± 0,37	>0,05
Level 7FEV ₁ (lt)	3,60 ± 0,75	3,58 ± 0,64	-0,02 ± 0,38	>0,05
Pre FEV ₁ (%)	107,04 ± 15,42	103,96 ± 13,93	3,08 ± 8,37	>0,05
Level 1 FEV ₁ (%)	107,52 ± 17,15	104,20 ± 13,99	-3,32 ± 9,83	>0,05
Level 2 FEV ₁ (%)	107,76 ± 16,44	104,56 ± 13,64	3,20 ± 7,11	<0,05
Level 3 FEV ₁ (%)	106,76 ± 16,85	105,72 ± 13,22	-1,04 ± 8,33	>0,05
Level 4 FEV ₁ (%)	105,36 ± 16,41	104,56 ± 14,04	-0,80 ± 9,83	>0,05
Level 5 FEV ₁ (%)	104,24 ± 16,47	102,68 ± 12,55	-1,56 ± 9,00	>0,05
Level 6 FEV ₁ (%)	100,44 ± 17,22	99,36 ± 13,71	-1,08 ± 11,65	>0,05
Level 7 FEV ₁ (%)	96,29 ± 16,12	95,50 ± 14,27	-0,79 ± 11,05	>0,05

Tablo 7. 10 işçinin SO₂ gazına maruziyet öncesi ve sonrası ortalama SFT ölçümleri ve istatistiksel değerlendirilmesi.

	SO ₂ Maruziyeti	SO ₂ Maruziyeti	Fark	P
	Öncesi	Sonrası	Ortalama ± SD	
	Ortalama ± SD	Ortalama ± SD	Ortalama ± SD	
FVC (lt)	4,23 ± 0,87	3,84 ± 0,91	-0,39 ± 0,56	<0,05
FEV ₁ (lt)	3,80 ± 0,72	3,26 ± 0,70	-0,54 ± 0,46	<0,05
FEV ₁ /FVC (%)	103,90 ± 9,90	102,40 ± 6,05	-1,50 ± 9,64	>0,05
PEF (lt/sn)	7,38 ± 1,61	6,39 ± 2,29	-0,99 ± 1,39	<0,05
FEF ₂₅₋₇₅ (lt/sn)	4,46 ± 0,89	3,50 ± 0,79	-0,95 ± 0,59	<0,05
V _{max25} (lt/sn)	6,70 ± 1,92	5,75 ± 1,96	-0,95 ± 1,43	<0,05
V _{max50} (lt/sn)	4,75 ± 0,99	3,70 ± 0,94	-1,04 ± 0,60	<0,05
V _{max75} (lt/sn)	2,60 ± 0,55	2,09 ± 0,51	-0,51 ± 0,50	<0,05
FVC (%)	99,40 ± 0,45	89,70 ± 14,60	-9,70 ± 12,35	<0,05
FEV ₁ (%)	105,80 ± 14,45	91,80 ± 14,75	-14,00 ± 10,6	<0,05
PEF (%)	89,70 ± 17,67	77,40 ± 25,07	-12,30 ± 16,38	<0,05
FEF ₂₅₋₇₅ (%)	104,80 ± 20,98	82,60 ± 17,17	-22,20 ± 13,14	<0,05
V _{max25} (%)	94,40 ± 17,52	80,00 ± 23,73	-14,40 ± 15,01	<0,05
V _{max50} (%)	98,90 ± 16,93	80,70 ± 20,99	-18,20 ± 15,28	<0,05
V _{max75} (%)	126,20 ± 31,27	96,80 ± 17,59	-29,40 ± 26,19	<0,05

FVC: zorlu vital kapasite, FEV₁: birinci saniyedeki zorlu ekspiratuvar volüm, FEV₁/FVC, PEF: zirve ekspiratuvar akım, FEF₂₅₋₇₅: maksimum ekspirasyon ortası akım hızı, V_{max25}: vital kapasitenin ilk %25 indeki akım hızı, V_{max50}: vital kapasitenin ilk %50 sindeki akım hızı, V_{max75}: vital kapasitenin ilk %75 indeki akım hızı.

SO₂'ye maruziyet sonrası FVC, FEV₁, PEF, FEF₂₅₋₇₅, V_{max25}, V_{max50}, V_{max75} parametrelerinde istatistiksel olarak anlamlı azalma görüldü ($p < 0.05$). SO₂ maruziyeti nedeniyle en fazla düşen FEF₂₅₋₇₅ ve V_{max75} değerleri idi. Bu da orta ve küçük hava yollarının SO₂'den daha fazla etkilendiğini göstermektedir.

Bu ölçümlerin yanı sıra işçi grubunun, SO₂ gazına maruziyeti olmayan bir kontrol grubu ile karşılaştırılarak kronik etkiler yönünden değerlendirilmesi amacıyla; kayısı hasadı ve kükürtleme sezonu boyunca, kayısı kükürtleme ve hasadı ile ilgisi olmayan 25 erkek, sağlıklı, gönüllü kontrol grubu olarak alındı. Yaşları 16-62 (*ortalama 33.84 ± 11.36*) arasında değişiyordu. Gruplar arasında yaş açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu ($p = 0.844$). İşçi grubundaki gibi kontrol grubunun 14'ü (%56) sigara kullanıyordu, 6'sı (%24) sigarayı bırakmıştı ve 5 kişi (%20) hiç sigara içmemişti. İşçilerle benzer olarak, 3'ü (%12) sosyal içici olarak alkol alıyordu. Kontrol grubundaki olguların 3'ünde (%12) allerji hikayesi vardı. Bu değer işçi grubunda da aynı olup istatistiksel olarak aralarında fark yoktu. Allerji tanımlayan bu 3 kişiden yalnızca birinin cilt testi pozitifti. 2 işçide (%8) özgeçmişlerinde hastalık öyküsü vardı. 1 kişide mide ülseri, diğerinde ise akut romatizmal ateş öyküsü mevcuttu. Kontrol grubuna dahil edilen olguların hiçbirinin solunumsal şikayeti yoktu ve hepsinin fizik muayeneleri normaldi. İşçi grubundan farklı olarak kontrol grubunda 6 kişinin (%24) cilt testi pozitif iken, 19 kişinin (%76) negatif bulundu. İki grup arasındaki bu farklılık istatistiksel olarak da anlamlı idi ($p < 0.05$). Tablo 8'de gruplar arası cilt testlerinin karşılaştırması görülmektedir.

Tablo 8. Kontrol grubunda cilt testi pozitifliği, işçi grubuna göre anlamlı farklılık gösteriyordu ($p < 0.05$).

	Cilt Testleri		Toplam
	Pozitif	Negatif	
İşçi grubu	2 (%8)	23 (%92)	25
Kontrol grubu	6 (%24)	19 (%76)	25

Kronik etkilenimi değerlendirmek açısından, Tablo 9'da kontrol grubunun SFT değerleri ile işçi grubunun maruziyet öncesi SFT değerleri karşılaştırılmıştır. Her iki grup arasında anlamlı bir farklılık gözlenmemiştir.

Tablo 9. Kontrol grubu ile işçi grubunun maruziyet öncesi SFT değerleri

	İşçi Grubu	Kontrol Grubu	
	Ortalama \pm SD	Ortalama \pm SD	P
FVC (lt)	4,88 \pm 0,69	4,64 \pm 0,80	>0,05
FEV ₁ (lt)	3,95 \pm 0,65	3,84 \pm 0,72	>0,05
FEV ₁ /FVC (%)	81,64 \pm 6,86	83,12 \pm 8,10	>0,05
PEF (lt/sn)	6,59 \pm 1,18	6,34 \pm 1,82	>0,05
FEF ₂₅₋₇₅ (lt/sn)	4,11 \pm 1,29	4,04 \pm 1,18	>0,05
FVC (%)	109,04 \pm 15,35	99,72 \pm 15,20	<0,05
FEV ₁ (%)	107,04 \pm 15,42	99,04 \pm 14,41	>0,05
PEF (%)	82,24 \pm 18,02	70,56 \pm 17,07	<0,05
FEF ₂₅₋₇₅ (%)	92,20 \pm 22,00	88,36 \pm 23,21	>0,05

Kontrol grubuna dahil edilen tüm kişilerin BPT sonuçları negatifti. İşçi grubunda mevsim öncesi ve mevsim sonunda BPT sonucu pozitif olan iki işçi ile kontrol grubunun istatistiksel karşılaştırması sonucunda bu farkın anlamlı olmadığı saptandı.

5-TARTIŞMA

Endüstriyel atıklar ve büyük şehirlerdeki hava kirliliği sonucu maruz kalınan ozon ve nitrojen dioksit gibi gazlardan biri olan sülfür dioksit (SO_2) gazı, düşük konsantrasyonlarda astımlı kişilerde, daha yüksek konsantrasyonlarda ise sağlıklı kişilerde bronkokonstriksiyona yol açar (72). Sağlıklı kişilerde 5 ppm'den yüksek konsantrasyonlarda hava yolu obstrüksiyonu oluştururken, astımlılarda bu değer 1 ppm'den daha düşük olarak bildirilmiştir (73). SO_2 gazı BHR'si olan kişilerde astmatik semptomları provoke edebilir (74). 5-10 ppm arasında konjunktiva ve burun mukozasında irritasyon yapar. Elli ppm ve daha fazla konsantrasyonda olduğu zaman ise solunum yollarında, akciğer parankimi ve akciğer damarlarında ciddi patolojik değişikliklere yol açar (15,51).

SO_2 'nin solunum yollarındaki bu zararlı etkilerinin mekanizması in vivo ve in vitro çalışmalarla ortaya konmuştur. Bu çalışmalar SO_2 'nin; mukosilyer klirensi değiştirdiğini, solunum yolları epitel yüzeyine hasar verdiğini, mukozal permeabilitede önemli artış gösterdiğini, yine solunum epitelinde deskuamasyon, nekroz ve ödemi artırdığını, siliaların birleşik görünümünü bozduğunu göstermiştir (75).

Hava kirliliği nedeni ile ortamda SO_2 gazı artmakta ve astımlı hastalarda ciddi solunum yolu problemlerine neden olmaktadır (21,23,33,37,41,42,45,47,50). Bunun yanı sıra çeşitli sanayi dallarında SO_2 gazı ortaya çıkmaktadır. Başlıca kimya, kağıt, yağ, gıda sanayinde, nikel ve bakır gibi metal üretim sanayinde, temizlik ürünü üretim yerlerinde ve laboratuvar koşullarında yüksek konsantrasyonda SO_2 gazı kullanılmaktadır (76,77). Ancak bu sanayi dallarında çalışan işçiler normal şartlarda

SO₂ gazına maruz kalmamaktadırlar. Yüksek konsantrasyonlarda SO₂ maruziyetinin etkileri daha çok hayvan deneyleriyle ortaya konmuştur. Shore ve ark., 7 köpeği SO₂ gazına maruz bırakarak bronşit ve BHR gelişimini gözlemişlerdir. Köpeklerde yüksek konsantrasyonda SO₂ gazına maruziyetin insandaki kronik bronşite benzer bir sendroma yol açtığını, hava yolu aşırı duyarlılığının ise maruziyetten 8 hafta sonra 2-3 kat azaldığını göstermişlerdir (78). Benzer çalışma White ve ark. tarafından 300-400 ppm SO₂ gazı ile ratlarda yapılmıştır (48). Yine Miller ve ark., dağ gelinciklerini 12 hafta boyunca, haftada 3 gün ve günde 3 saat 500 ppm SO₂ gazına maruz bırakarak akciğerdeki etkilerini patolojik olarak ortaya koymuşlardır. En fazla etkilenen dokunun trakea ve bronş epitel olduğu, submukozal glandlarda ve inflamatuvar cevapta artış olduğu saptanmıştır (79). Skornik ve Brain ise hamsterlerde 50 ppm SO₂ gazı ile istirahat ve egzersizde pulmoner makrofajların endositozunu ortaya koymuşlardır. Sonuçta; SO₂ gazına maruziyetin egzersizle birlikte akciğer savunma sistemine daha çok hasar verdiğini göstermişlerdir (80).

İnsanlar üzerinde SO₂'nin yüksek konsantrasyon etkileri, ancak iş kazaları sonucunda gelişen maruziyetlerden sonra yapılan çalışmalarla ortaya konabilmiştir. Rabinovitch ve arkadaşları, 1989 yılında bir maden ocağında patlama sonucu 3 işçinin 3,5 saat yüksek konsantrasyonda SO₂ gazına maruz kaldıklarını bildirmişlerdir. İşçiler kurtarıldıktan sonra (kazadan 3,5 saat sonra) göçük altındaki SO₂ konsantrasyonunun 40 ppm'den yüksek olduğu görülmüştür. Muhtemelen kaza anında daha yüksek konsantrasyonda SO₂ maruziyeti söz konusuydu. İşçilerden biri patlamadan sonraki ilk dakikalarda ölmüş diğer 2 işçi ise 2 yıl süreyle takip edilerek SO₂'nin etkileri incelenmiştir. Bu iki işçide ciddi bronş obstrüksiyonunun yanı sıra parankimal inflamasyon görülmüş ve 1 yıl sonra büyük oranda iyileşme izlenmiştir (51).

SO₂ gazına akut maruziyet sonrası solunum yollarında meydana gelen kronik değişiklikleri göstermek açısından yapılan çalışmalar da yine iş kazaları sonucunda gelişen maruziyetler sonrasında yapılmıştır. 1977'de pirit (kükürtlü bir çeşit maden) madeninde bir patlamaya maruz kalan 9 işçiden 6'sı kazadan 13 yıl sonra akciğer fonksiyonları açısından değerlendirilmiştir. Histamin ile yapılan BPT, 4 işçide pozitif bulunmuş, 1 işçi ciddi bronşiyal obstrüksiyon nedeniyle teste alınamamıştır. Sonuçta 13 yıllık takip SO₂ gazına maruziyet sonucu gelişen akut inflamatuvar obstrüksiyonun, solunum yollarındaki bozulmanın ve bronşiyal hiperreaktivitenin kalıcı olduğunu göstermiştir. 1985 yılında, bu işçilerde gelişen klinik tablo "Reaktif Havayolu

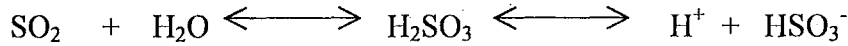
Disfonksiyonu Sendromu (RADS)” olarak adlandırılmıştır. Dört işçide de aynı zamanda kronik bronşit semptomları gelişmiştir (81).

SO₂, hava kirliliği oluşturan başlıca gazlardan biridir. Bu nedenle de geniş kitleleri etkileyebilme potansiyeline sahiptir. Hava kirliliği nedeniyle Kasım 1952’de Londra’da metropolitan bölgede 4000 ve merkez ilçelerde (London County) 2000 fazladan ölüm olayı gerçekleşmiştir. Yine 10 yıl sonra Kasım 1962’de, 350 aşırı ölüm olayına rastlanmıştır. 1952’de ölçülen ortalama SO₂ miktarı 0,95 ppm iken, 10 yıl sonraki değer bunun ancak %20’si kadar tespit edilmiştir (82,83,84).

Kayısı kükürtleme işinde çalışan işçiler de yüksek konsantrasyonlarda SO₂ gazına maruz kalmaktadırlar. Bizim çalışmamızda, işçilerin maruz kaldıkları SO₂ dozu ölçülmemekle birlikte, daha önce kliniğimizde 69 kayısı işçisi ile yapılan bir çalışmada bu konsantrasyonun 106-721 ppm (ortalama 342,0 ± 195,3) gibi yüksek bir değer olduğu görülmüş ve işçilerin bu yoğunluktaki SO₂ gazına yaklaşık 1 saat süre ile maruz kaldıkları belirlenmiştir (55).

Sağlıklı gönüllülerde 5 dakika süreyle 20-50 ppm arasında değişen yüksek konsantrasyonda SO₂ gazının etkilerini inceleyen çalışmalar da mevcuttur (8,15,16,19,76,77). Bu çalışmalarda da SO₂’nin bronkokonstriksiyona yol açtığı gözlenmiştir.

SO₂ gazı 30°C’de suda yüksek çözünürlüğe sahiptir (15,85). SO₂ gazının sudaki çözünürlüğü aşağıdaki şekilde olmaktadır:



40 lt/dk’da 1 ppm SO₂ gazının oral inhalasyonu süresince alt solunum yolu epiteline ve yüzeydeki likit kompartmana dağılan SO₂ dozu, dakikada her likit sülfat litresi başına 2 mM SO₂ kadardır. Bu doz hücresel elementlerde ve duyu sinirleri uçlarında birçok akut cevabı indüklemeye yeter derecede H⁺ ve HSO₃⁻ oluşumunu sağlayacak dozdur. Oluşan bu iritan moleküller direkt olarak düz kaslara veya afferent duyu sinirlerine etki ederek refleks bronkokonstriksiyon oluştururlar (86). Havadaki SO₂ gazının konjonktiva, burun mukozası, boğaz ve larinks gibi birçok mukozal yüzeyde yaptığı irritasyon ve etkiden de yine bu asidik maddeler sorumludur (53,54,87). Kulle ve arkadaşlarının 1985’de normal sağlıklı gönüllüler üzerinde düşük konsantrasyonda (0.5-1.0 ppm) SO₂ gazı ve karbon aerosolu vererek yaptıkları çalışmada; öksürük, göz irritasyonu, burun ve boğaz irritasyonu gibi semptomların kontrol grubuna oranla daha

sık görüldüğü bildirilmektedir. Tüm bu semptomların maruziyetten 24 saat sonra tamamen normale döndüğü gözlenmiştir (54).

Daha önce kliniğimizde yapılan çalışmada SO₂ gazının işçilerin solunum sistemi üzerine etkisi araştırılmış ve gazın akut dönemde solunum fonksiyonlarında obstrüktif paternde azalma yaparak astım-benzeri sendroma yol açtığı gösterilmiştir (55). Astım-benzeri sendrom (ALS), özellikle tarımsal çevrede, çeşitli ajanların inhalasyonundan kaynaklanan akut allerjik olmayan havayolu cevabını tanımlamak için kullanılmaktadır. Semptomlar nefes darlığı, hışıltılı solunum ve/veya dispnedir, bunlara doz ile ilişkili olarak FEV₁'de genellikle %10'dan daha az olarak bir düşme eşlik eder. Sendrom nötrofiller ve pro-inflamatuar sitokinlerin rol oynadığı inflamasyon ile ilişkilidir. Spesifik olmayan hava yolu duyarlılığında geçici bir artış görülebilir. Astım-benzeri sendromu astımdan ayıran en önemli fark; astımdakinin aksine, astım benzeri sendromun kalıcı havayolu hiperreaktivitesi içermeyen, kendi kendini sınırlayıcı bir inflamatuvar olay olmasıdır. Tarımsal çevrede birçok ajan astım-benzeri sendroma neden olmaktadır. Bunlardan pamuk ve hububatlar en çok bilinen ve üzerinde en çok çalışma yapılan ajanlardır. Tahıl tozları komplekstir ve böcek partikülleri, mantar, bakteriler, kuş ve sıçan dışkıları, pestisitler ve silika ihtiva ederler. Tahıl tozlarının kronik etkileri ile ilgili pek çok çalışma yapılmışken, akut allerjik olmayan havayolu duyarlılığı (cevabı) yalnızca birkaç çalışmada gösterilmiştir (57,59). Astım-benzeri sendromda hastalığın erken dönemindeki klinik özellikler, semptomların hafta başından sonuna doğru kötüleştiği ve hafta sonları ile tatillerde rahatlamanın görüldüğü mesleksel astımlı hastalarinkinden farklıdır. Nefes darlığı ve öksürük gibi akut solunum semptomları azalır veya maruziyet aynı olsa bile, akciğer fonksiyonlarında gözle görülür değişiklik olmaksızın gözden kaybolur. Hatta tedavisiz yatışabilir. Hastalığın ileri döneminde ise semptomlar ve FEV₁'deki azalma, çalışma haftasının her günü gözlenir. Astım-benzeri sendromla ilgili klinik çalışmalar sınırlıdır. Astımlı hastalarda gözlenen kalıcı havayolu aşırı duyarlılığı bu sendromda gözlenmemiştir (59,60,61). Bu sendromun klinik özellikleri allerjik olmayan bir reaksiyon ile uyumludur. Sağlıklı kişilerde de ilk maruziyette bu semptomlar gelişebilir (62,63). Atopik kişilerde FEV₁'deki düşme atopik olmayanlardan daha fazla olmaktadır (64,65). Hastalığın tanısında kullanılan spesifik bir antijen veya antikor tanımlanmamıştır. Bununla birlikte, havayolu cevabının derecesi direkt olarak maruziyetin derecesi ile ilgilidir. Bu veriler eşliğinde, kayısı kükürtleme işinde çalışan

işçilerde görülen klinik tablo ile ALS'nin örtüştüğünü düşünebiliriz. Çünkü işçilerin çoğunda solunum semptomları, maruziyet sonrası FEV₁'deki düşme maruziyetten 1 saat sonra kendiliğinden kaybolmaktadır. Nitekim işçilerin mevsim öncesi ve sonrası SFT değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktu. Ayrıca ALS'de BHR'nin geçici olup ve astımla ALS'nin bu şekilde birbirinden ayrılacağını göz önüne alırsak; bizim işçilerimizin yalnızca birinde ve o da hafif BHR saptanmış olması da ALS tanısını desteklemektedir.

Daha önceki çalışmalarda kayısı kükürtlemesinde çalışan işçilerin yüksek konsantrasyonda SO₂ gazına maruz kaldıkları saptanmıştı. Yüksek konsantrasyondaki SO₂ gazının etkisiyle hem semptomlarda hem de SFT'lerde anlamlı değişiklikler görülmüştü. Bu değişiklikler SO₂'nin akut etkilerini oluşturmaktadır. Bizim çalışmamızda da, sahada kayısı kasalarının iklim odasından taşınmasından önce ve taşıma işleminin bitiminden hemen sonra 10 işçiye yaptığımız SFT bulguları da önceki çalışma ile benzer olup, SO₂ maruziyetinin FVC, FEV₁, PEF, FEF₂₅₋₇₅, V_{max25}, V_{max50} ve V_{max75} gibi SFT parametrelerinde anlamlı azalmaya neden olduğu gösterilmiştir. Bu parametrelerden orta ve küçük hava yollarındaki daralmayı gösteren FEF₂₅₋₇₅'deki ve V_{max75}'deki azalmanın diğer SFT parametrelerine göre daha fazla olması (p<0.05), SO₂ gazının orta ve küçük hava yollarını daha fazla etkilediğini düşündürdü.

SO₂ gazı maruziyetinden sonra gözde yanma ve kaşınma, nefes darlığı, aksırık, burun akıntısından oluşan mukozal semptomlarda anlamlı artış görüldü. SO₂ gazının konsantrasyona ve maruziyet süresine bağlı olarak gözde korneal hasar ve kalıcı korneal opasifikasyon yaptığı da bildirilmiştir (53,76).

İşçilerde burun akıntısı ve burunda kaşıntı gibi semptomların SO₂ gazı ile anlamlı artış göstermesi de literatür ile uyumludur (23,24,49,52,88). Farelerde yapılan bir çalışmada 20 ppm SO₂ gazı; 30, 60 ve 120 dak. solutulmuş, daha sonra burun mukozası ışık mikroskopunda incelenmiştir. Otuz dak. soluyan gruptaki değişiklikler, kontrol grubu ile karşılaştırıldığında arada anlamlı fark yok iken, 60 ve 120 dak. SO₂ gazı soluyan grupta; histolojik olarak nasal mukozada ödem, silia kaybı ve epitel deskuamasyonu görülmüştür (49). Takenaka ve arkadaşlarının köpekler üzerinde yaptığı benzer bir çalışmada, daha düşük konsantrasyonda (0.6 ppm) 290 gün maruziyetten sonra; burun mukozası epitelinde incelmeye, submukozal glandlarda azalma ve orta derecede mononükleer hücre infiltrasyonu belirlenmiştir (52). Aynı köpeklerde alt solunum yollarının mikroskopik incelenmesinde önemli değişiklik olmadığı görülmüştür. Bu durum, solunan havadaki SO₂ gazının öncelikle burun

mukozasında tutulması ve alt solunum yollarında konsantrasyonunun daha da düşük olmasına bağlanmıştır (52). Solunan SO₂ gazının üst ve alt solunum yollarında dağılımı homojen değildir (43,48,51,52). Dolayısıyla alt solunum yolları ve üst solunum yollarının SO₂ gazına cevabı farklıdır (43,88).

Ayrıca solunum hızı, ağız-burun solunumu ile SO₂ gazının solunum yollarına etkisi değişmektedir (43,88). Bethel ve arkadaşlarının 9 astımlı gönüllü üzerinde yaptıkları çift kör çalışmada; 0.5 ppm SO₂ gazının, ağızlık yoluyla solutulmasının yüz maskesiyle burun ve ağızdan solutulmasına göre daha fazla bronş obstrüksiyonuna neden olduğunu gösterilmiştir. Buradaki farklı etkinin SO₂ gazının suda erime özelliği ile ilgili olduğu düşünülmektedir (43). SO₂ burun yoluyla alındığı zaman burun mukozasını örten mukusun içindeki suyla hızla reaksiyona girerek orada sülfid iyonlarına dönüşür ve büyük bir kısmı nazofarenksten absorbe olur, çok az bir kısmı ise alveollerden penetre olabilir (75). Bir başka çalışmada aynı konsantrasyonda SO₂ gazının efor sırasında verilmesinin istirahat sırasında verilmesine kıyasla daha şiddetli bronkospazma neden olduğu gösterilmiş ve bunun dakika solunum sayısı ve dakika ventilasyonunda artma nedeniyle daha çok SO₂ gazının alt solunum yolları ve akciğerlere ulaşmasına bağlı olduğu düşünülmüştür (89). Kirkpatrick ve ark. spor veya birçok endüstriyel çalışma ortamlarındaki gibi fiziksel aktivitenin arttığı durumlarda, nazal soluma yerine oronazal soluma yapılmasına bağlı olarak SO₂ gazının alt solunum yollarına ulaştığını ve inflamatuvar hücreleri etkileyerek solunum epiteline zarar verdiğini göstermişlerdir (90). Kayısı işçileri de en çok nazal semptomlardan rahatsızlık duydukları için kasaların taşınması sırasında sıklıkla oral solunumu tercih etmektedirler. Bu da akut maruziyette neden daha çok etkilendiklerini destekleyici bir mekanizma olabilir. Ayrıca işçiler, SO₂ gazına efor sırasında maruz kaldıkları için, dakika ventilasyonları da artmaktadır. Böylece alt solunum yollarına ulaşan SO₂ gazı konsantrasyonu da artmaktadır.

Bunlardan başka SO₂ gazının solunum yollarındaki bronşiyal aşırı duyarlılık yapıcı etkisinin, SO₂ maruziyetinin soğuk havada ve asidik ortamda olmasıyla, nitrojen oksit ve ozon gibi ek toksik gazların birlikte solunmasıyla arttığı bildirilmektedir (21,23,33,37,42,45,47,50,53,54,77,87,89-96). Önce 45 dakika 0,12 ppm ozon gazına maruziyetin ardından 15 dakika 0,10 ppm SO₂ gazına maruziyetin, adolesan astımlılarda daha fazla BHR'ye neden olduğu görülmüştür (86).

SO₂ gazının solunum yollarında hangi mekanizmalar ile bronkokonstriksiyon yaptığı tam olarak aydınlatılamamış ve konuyla ilgili olarak çeşitli fikirler öne sürülmüştür (33,36,39,53,76,87,97-115).

Bunlar;

1. Refleks vagal stimülasyon
2. Duyu sinirlerinin lokal uyarısı (C lifi aktivasyonu)
3. Havayolu pH'sında oluşan değişiklik ve ortaya çıkan iyonlar
4. Hücre düzeyinde yaptığı inflamasyon sonucu açığa çıkan mediatörler aracılığı ile
5. Nitrik oksit etkisi
6. Lipid peroksidasyonu'dur.

Hipotezlerden biri, bronkokonstriksiyonun refleks vagal stimülasyon sonucu ortaya çıktığıdır. Nadel ve arkadaşları kedilerde yaptıkları deneysel çalışmanın sonucunda, vagal sinirin soğutulması veya i.v. atropin sülfat enjeksiyonu sonrasında SO₂ solutulmasına bağlı hava yolu rezistansı artışının önlendiğini saptamışlar ve bronkokonstriksiyonun refleks vagal uyarı sonucunda oluştuğunu öne sürmüşlerdir. Bununla birlikte, yapılan diğer çalışmalar SO₂'ye bağlı bronkokonstriksiyon oluşumunda başka mekanizmaların da rol oynadığını göstermiştir. Atzori ve arkadaşlarının, izole edilmiş perfüze-ventile edilen kobay akciğerinde yaptıkları çalışmada, vagus siniri kesilmiş olmasına rağmen bronkokonstriksiyon oluşması bu duruma örnektir (94). Yine tavşanlarda yapılan bir başka çalışmada da SO₂ maruziyeti bivagotomi öncesinde olduğu gibi sonrasında da akciğer rezistansında artışa neden olmuştur (89). Ayrıca ipratropium bromür gibi antimuskarinik ajanların bronkokonstriksiyonu önleyici etkilerinin değişken olduğunun gösterilmesi de, refleks vagal uyarımın dışında bazı mekanizmalar olabileceğini akla getirmektedir (116,117). Atzori ve arkadaşlarının yaptıkları bir başka çalışmada; santral sinir sistemi üzerinden etki edecek nöronal refleks yol vagal sinirin kesilmesiyle ortadan kaldırılmış ancak lokal refleks arklar çalışır durumda bırakılmış, böylece SO₂'ye bağlı bronkokonstriksiyonun duyu sinirlerinin lokal uyarısına (C lifi aktivasyonuna) bağlı olduğu öne sürülmüştür (118).

SO₂'ye bağlı bronkokonstriksiyonun oluşumu ile ilgili ortaya atılan diğer bir hipotez havayolu pH'sında oluşan değişikliğin ya da ortaya çıkan iyonların buna neden olduğudur. SO₂ havayollarına ulaştığında nemli mukoza ile karşılaşır ve

sonuçta; $\text{SO}_2 + \text{H}_2\text{O} \rightarrow \text{H}_2\text{SO}_3 \rightarrow \text{H}^+ + \text{HSO}_3^- \rightarrow 2\text{H}^+ + \text{SO}_3^{2-}$ reaksiyonu oluşur. Bu reaksiyon sonucu ortaya çıkan iyonların bronkokonstriksiyon oluşumundaki rollerini araştırmak üzere Gunnison ve arkadaşları tarafından sıçanlarda yapılan çalışmada, sıçanlar iki gruba ayrılmış, bir grup sülfite oksidaz enziminden yoksun bırakılarak fazla miktarda endojen sülfite/bisülfite iyonlarının sistemik etkisine maruz bırakılmış; diğer grup ise SO_2 inhalasyonuna maruz bırakılmıştır (106). Bu deneysel çalışma sonucunda, yüksek konsantrasyonda sülfite/bisülfite iyonlarına maruz kalan sıçanların havayollarında patolojik bir değişiklik saptanmazken, SO_2 inhale edenlerde yaygın minör patolojik değişiklikler saptanmıştır. Sonuçta, bu durum havayollarında oluşan hidrojen iyonlarının hasar oluşturduğu şeklinde yorumlanmıştır. Reaksiyon sonucunda ortaya çıkan hidrojen iyonlarının asiditeyi artırabileceği ve havayolu pH'sını değiştirerek bronkokonstriksiyon oluşturacağı hipotezini araştıran Fine ve arkadaşları ise araştırmalarının sonucunda, SO_2 ve bisülfite bronkokonstriksiyon oluşturmalarının yalnızca pH'daki değişikliğe bağlı olmadığını göstermiştir (33).

SO_2 'ye bağlı olarak ortaya çıkan bronkokonstriksiyonda nöral olmayan diğer bir mekanizma havayollarında bulunan bazı hücrelerden bronkokonstriktör maddeler salınmasıdır (97). Özellikle mast hücrelerinin çeşitli bronkokonstriktör maddelerin salınımından sorumlu olduğu bilinmektedir. Bu nedenle birçok çalışmada, SO_2 'ye bağlı bronkokonstriksiyonun önlenmesinde bir mast hücre stabilizatörü olan kromolinin etkileri araştırılmıştır.(38,97,116). Sonuç olarak, kromolinin SO_2 'ye bağlı bronkokonstriksiyonu doza bağımlı olarak önlediği saptanmıştır. Ayrıca kromolinin bir parasempatik agonistle birlikte kullanılması sonucunda elde edilen etkinin, her bir ajanın tek tek kullanılmasının sağladığı etkiden fazla olduğu görülmüş ve böylece bronkokonstriksiyon oluşumunda hem inflamatuvar mediatör salınımının hem de parasempatik refleks mekanizmalarının rol oynadığı sonucuna varılmıştır (38,97).

Mast hücrelerinin dışında havayolu uyanlarına hemen maruz kalan diğer hücreler alveoler makrofajlardır (98). Sağlıklı kişilerin yüksek düzeyde SO_2 'ye maruz bırakıldıkları bir çalışmada; BAL sıvısında total hücre sayısı, mast hücre ve lenfositlerin total ve rölatif sayılarındaki artışın yanısıra makrofaj ve lizozim-pozitif makrofajların da sayıca arttığı görülmüştür (119). Köksal ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada da; kayısı kükürtleme işlemi sırasında yüksek düzeyde SO_2 'ye maruz kalan işçilerin serumlarında; alveoler makrofajlardan salınan inaktif nitrik oksit sentetazı indükleyen TNF- α ve IL-1 gibi sitokinlerin, ayrıca akut akciğer hasarı ile ilgisi bulunan IL-8 ve nitrik oksidin düzeyleri yüksek bulunmuştur (120). Bu da

oluşan bronkospazmın patogenezinde bu sitokinlerin ve nitrik oksitin rolü olduğunu göstermektedir.

Gökırmak ve arkadaşlarının yaptığı diğerk bir çalışmada ise, SO₂ gazının hava yollarında lipit peroksidasyonuna yol açarak, hava yollarında bulunan hücrelerin ve bronş düz kaslarının membran özelliklerini değıştirdiğı ve buna bağılı bronş obstrüksiyonu oluşturduğı düşünölmüştür. Çünkü bu çalışmada kayısı kükürtlemesinde çalışırken astım-benzeri sendrom gelişen işçilerde, serumda malondialdehit konsantrasyonunun arttığı, antioksidan enzim aktivitesinin ise azaldığı saptanmıştır (121).

SO₂ gazına maruziyetin neden olduğı bronkokonstriksiyonun önlenmesi ve bu bronkokonstriksiyona çeşitli ilaçların etkilerini araştıran pek çok çalışma yapılmış ve inhaler salbutamol, ipratropium bromür, kromolin sodyum, steroid ve yavaş salınımlı oral teofilin kullanımının SO₂ gazına bağılı bronkokonstriksiyonu azalttığı ve önlediğı gösterilmiştir (37-39,85,99,100,102,103,108).

Kayısı kükürtleme işinde 10 yıldan az ve 10 yıldan uzun süredir çalışanların SFT bulgularının anlamlı farklılık göstermemesi de ($p>0.05$), üst ve alt solunum yolu ile ilgili patolojilerin daha çok reverzibl özellikte olduğunu düşündürmüştür. Kayısı hasat ve kükürtleme işlemi genellikle 1 aydan uzun sürmemekte ve dolayısıyla işçiler yaklaşık 11 ay SO₂ gazına maruziyete ara vermektedirler. Bu sürenin, solunum yollarındaki SO₂ gazına ait zararların kaybolmasında etkili olduğı düşünölmüştür. Yine, SO₂ gazının işçilerdeki bronş hiperreaktivitesi üzerinde uzun dönemdeki etkisinin olmaması da, bu etkilerin reverzibl olma özelliğini ortaya koymaktadır. Her ne kadar hayvan deneyleri ile uzun süre SO₂ gazı maruziyetinin hava yollarında histolojik olarak kronik bronşit benzeri değışikliklere yol açtığı gösterilmişse de (78,79,105); insanlarda bu konuda yapılmış yeterince çalışma mevcut değildir.

İnsanlar üzerinde SO₂ gazının bronş hiperreaktivitesi yapıp yapmadığının gözlenmesine dayalı bizim çalışmamıza benzer bir çalışma, Kanada'da domuz barındırma binalarında çalışan (swine confinement building) 60 işçi ile yapılmıştır. Bu binaların havalandırmaları yetersiz olup, burada çalışan işçiler yüksek konsantrasyonlarda toksik gazlara (amonyum ve hidrojen sülfid) maruz kalmaktaymışlar. Bu işçilerde kronik bronşit gibi solunumsal semptomların prevalansında artış ve solunum fonksiyon testlerinde azalma tespit edilmiş. 461 işçi arasından seçilen 60 işçi semptom ve SFT bulgularına göre 4 gruba ayrılmış ve her gruba metakolinle BPT uygulanmış. 60 işçiden 15'inde PC₂₀ değeri (metakolinin

provokatif dozu) 16 mg/ml'nin altında bulunmuş. Bunların 7'sinde bu değer 8 mg/ml'nin altında tespit edilmiş. Metakoline bronş aşırı duyarlılığı semptomatik olan ve FEV₁/FVC oranı beklenenin %95'nin altında olan 4. gruptaki işçilerde, hem sayı olarak BPT pozitifliği fazla saptanmış, hem de provokatif doz diğer gruplara göre daha düşük bulunmuş. Yazarlar bu sonuçları; 4. gruptaki işçilerin SFT'lerindeki azalma ve solunumsal semptomların varlığının artmış BHR ile ilişkili olduğu ancak yine de bu durumun işçilerin görevleriyle doğrudan ilişkisinin kesin olmadığı şeklinde yorumlamışlar (122). Bizim işçilerimizin çoğu kayısı mevsimi dışında solunumsal semptom tariflemiyordu ve mevsim sonunda BPT'si pozitif çıkan tek işçinin, spirometre bulguları normaldi. İşçiler, özellikle SO₂ gazına en yoğun şekilde maruz kalması açısından iklim odasında bulunup kasaları dışarı nakleden kişilerden seçildiği için, sayıca azdı. Bu nedenle çalışmamızda işçileri SFT bulgularına göre gruplara ayırmak mümkün olmadı. İşçi sayısı fazla ve işçiler semptom ve SFT bulgularına göre seçilmiş olsaydı BPT pozitifliği daha yüksek bulunabilirdi. Bununla birlikte, çalışmamızda elde edilen pozitif testlerdeki PC₂₀ değerinin; kullanımı yalnızca epidemiyolojik çalışmalarda önerilen ve rutinde kullanılmayan 32 mg/ml konsantrasyonda gelişmiş olması da bu işçilerde bronş aşırı duyarlılığı olmadığı veya hafif derecede olduğu görüşünü desteklemektedir. Ayrıca Bessette ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada BHR'nin pozitif bulunması, işçilerin yalnızca sülfür gazına değil, birlikte sinerjistik etki yaptığı ortaya konan diğer toksik gazlara da maruz kalıyor olmalarından kaynaklanabilir.

İşçilerimizin mevsim öncesi SFT değerleri ile kontrol grubunun değerleri arasında anlamlı bir fark bulunmaması SO₂ gazının uzun dönemde solunum fonksiyonları üzerine obstrüktif ya da restriktif herhangi bir etkisinin olmadığını göstermektedir. Yine kontrol grubu ile işçi grubunun BPT sonuçları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmayışı da, SO₂ gazının kısa sürede olmadığı gibi uzun sürede de BHR oluşturmadağının kanıtıdır.

Çalışmamızda, hem işçi hem de kontrol grubuna alerji testi uygulanmış ve kontrol grubundaki test pozitifliği istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştu. İşçi ve kontrol gruplarına alerji testlerinin uygulanmasının nedeni, BHR üzerine etkili faktörlerden birinin de atopi olmasıdır. İşçi grubunda BHR daha yüksek oranda saptansaydı, buna neden olan faktörün atopi mi yoksa SO₂ maruziyeti mi olduğu sorusu gündeme gelecekti. Ancak işçi ve kontrol grubunda BHR sonuçlarının farklı olmayışı nedeniyle cilt testi sonuçlarının yorumuna bir katkısı olmamıştır. Ancak kontrol

grubunun cilt testlerinde pozitiflik oranının işçi grubuna göre yüksek oluşu ilgi çekici olup, SO₂ maruziyetinin işçilerin immünolojik durumuna etki edip etmediğinin araştırılması gerekir.

Sonuç olarak, çalışmamızda kayısı kükürtlemesi sırasında havada yüksek konsantrasyonlara ulaşan SO₂ gazının akut olarak mukozal semptomlara ve bronkokonstriksiyona yol açtığı, fakat uzun dönemde solunum fonksiyonları üzerine kalıcı etkisinin olmadığı gösterilmiştir.

Bu bulgular ışığında, astım ve solunum yolu rahatsızlığı olan kişilerin kayısı kükürtlemesi yapılan ortamdan uzak durması gerektiği, kükürtleme sırasında çevreye yayılan SO₂ gazı kayısı kükürtleme işinde çalışanlarda toksik etkilere yol açtığı için kükürtleme işleminin ürün kalitesini arttıracak şekilde ve çalışanlara zararlı etkileri olmayacak biçimde standardize edilmesi gerektiği düşünülmüştür.



6-SONUÇ VE ÖNERİLER

- 1- Yüksek konsantrasyonda SO₂ gazı kayısı işçilerinde bronkokonstriksiyona yol açmaktadır.
- 2- SO₂ gazına maruziyet sonucu gelişen bronkokonstriksiyonda birçok mekanizma rol oynamaktadır.
- 3- SO₂ gazı kayısı işçilerinde yaptığı mukozal irritasyon sonucu; gözde yanma ve batma, burun kaşınması, burun akıntısı, boğazda gıcık hissi, öksürük ve nefes darlığına yol açmaktadır ve bu sonuçlar SO₂ gazının akut etkileridir.
- 4- Kayısı işçileri işlem sırasında oral solunumu tercih ettiklerinden ve dakika ventilasyonları yüksek olduğundan alt solunum yoluna ulaşan SO₂ gazı konsantrasyonu da yüksek olmaktadır.
- 5- Kayısı kükürtleme işinde çalışan işçilerde görülen klinik tablo ile ALS örtüşmektedir.
- 6- Çalışmamızın sonuçlarına göre SO₂ gazına maruziyetin kayısı işçileri üzerindeki etkisi akut olup mevsim süresince devam etmektedir, uzun dönemde kalıcı etkisi yoktur. Ancak bu sonucun daha fazla sayıda işçinin değerlendirildiği çalışmalarla desteklenmesi gerekir.
- 7- Bu bulgular ışığında, astım ve diğer obstrüktif akciğer hastalığı olan kişiler kayısı kükürtlemesi yapılan ortamdan uzak durmalı, kükürtleme sırasında çevreye yayılan SO₂ gazı kayısı kükürtleme işinde çalışanlarda toksik etkilere yol açtığı için kükürtleme işlemi ürün kalitesini arttıracak ve çalışanlara zararlı etkileri olmayacak şekilde standart hale getirilmelidir.

7-ÖZET

KAYISI KÜKÜRTLEME İŞİNDE ÇALIŞAN İŞÇİLERDE SÜLFÜR DİOKSİT GAZINA MARUZİYETİN BRONŞ HİPERREAKTİVİTESİ ÜZERİNE ETKİSİ

AMAC: Malatya yöresinde kayısı kükürtleme işinde çalışan sağlıklı işçilerde sülfür dioksit gazının bronş hiperreaktivitesi üzerine etkisini araştırmak

GEREÇ VE YÖNTEM: Çalışmaya yaşları 16-63 arasında 30 sağlıklı erkek kayısı işçisi ve 25 kişiden oluşan kontrol grubu dahil edildi. Kayısı mevsiminden 1 ay önce, bu kişilerin demografik özellikleri, solunumsal yakınmaları, özgeçmişleri, alışkanlıkları belirlendikten sonra, işçilere fizik muayene, allerji testi, SFT ve BPT yapıldı. İşçiler, kayısı hasat sezonu ve kükürtleme işlemi bitiminde tekrar görüldü. Bu görüşmede, işçilere kükürtleme işlemi ve kükürtleme odasının özellikleri ile işlem sonrası gelişen şikayetler sorulduktan sonra tekrar BPT yapıldı. Ayrıca işçilerden seçilen 10 kişiye, sahada iklim odasına girmeden önce ve çıktıktan sonra SFT yapılarak bu işçilerde akut etkilenmenin düzeyi araştırıldı.

BULGULAR: Yaşları 16-63 (34.6 ± 14.2) arasında değişen 25 erkek kayısı işçisi çalışmaya alındı. Bütün işçilerin fizik muayeneleri normaldi. İşçilerin 2'sinde (%8) cilt testi pozitif iken, 23 kişide (%92) negatif bulundu. İşçilerin kayısı kükürtleme mevsimi öncesi hastanede yapılan bazal SFT (FVC , FEV_1 , FEV_1/FVC , PEF , FEF_{25-75}) ölçümleri ile mevsim sonu SFT ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı düşme

tespit edilmedi. Mevsim öncesi 25 işçiden 4'ünde (%16) BPT testi pozitif bulundu. Mevsim öncesi BPT testi negatif iken mevsim sonunda pozitif BPT elde edilen bir işçi oldu. Sahada 10 işçiye yapılan SO₂ gazına maruz kalmadan hemen önce ve maruziyetten hemen sonraki SFT parametrelerinden FEV₁/FVC hariç diğer parametrelerdeki düşüşler istatistiksel olarak anlamlı bulundu.

Kronik etkilenmeyi araştırmak üzere, kontrol grubunun SFT değerleri ile işçi grubunun maruziyet öncesi SFT değerleri karşılaştırıldı, ancak değerler arasında anlamlı bir farklılık gözlenmedi.

SONUÇ: SO₂ gazı hava yollarında obstrüksiyon oluşturmaktadır ancak bu akut bir etkidir; gaz inhalasyonunun bronş hiperreaktivitesi üzerine etkisi gösterilememiştir.

Anahtar kelimeler: Bronş hiperreaktivitesi, bronkoprovokasyon, bronkokonstriksiyon, sülfür dioksit gazı

8-SUMMARY

THE EFFECT OF EXPOSURE TO SULFUR DIOXIDE GAS ON BRONCHIAL HYPERREACTIVITY IN APRICOT SULFURIZATION WORKERS

AIM: To evaluate the effect of sulfur dioxide gas on bronchial hyperreactivity in healthy apricot sulfurization workers in Malatya.

MATERIALS AND METHODS: Thirty healthy male apricot workers aged between 16-63 and a control group of 25 people were included in the study. One month before apricot sulfurization season, the demographic features, symptoms, history and habits of the cases were noted and physical examination, allergic tests, pulmonary function tests (PFT) and bronchial provocation tests (BPT) were performed. The workers were reevaluated at apricot harvest/reaping time and after sulfurization procedure/process. In this interview, the sulfurization process, the features of the sulfurization chamber and symptoms after the sulfurization process were asked to the workers and bronchial provocation tests were done again. Pulmonary function tests were performed in 10 randomly selected workers before and after entering the sulfurization chamber to evaluate the level of acute impact.

RESULTS: Twenty-five male apricot workers aged between 16-63 ($34,6 \pm 14,2$) were included in the study. Physical examination of all of the workers were noted as normal. Two (8%) of the workers were positive for skin tests while 23 (92%) were

negative. There was no statistically significant decrease in PFT (*FVC*, *FEV₁*, *FEV₁/FVC*, *PEF*, *FEF₂₅₋₇₅*) results of the workers before and after the sulfurization period. Four (16%) out of 25 workers were positive for BPT before the period. There was one worker with negative BPT test result before the sulfurization period who had positive BPT result afterwards. PFT performed for ten workers in the area before and after exposure to SO₂ gas yielded statistically significant decrease in all parameters except for *FEV₁/FVC*. To demonstrate the chronic impact of exposure to SO₂, the PFT results of the control group and the workers before exposure were compared, however there were no statistically significant differences.

CONCLUSION: SO₂ gas has an acute obstructive effect on respiratory airways; no effect on bronchial hyperreactivity could be demonstrated.

Key words: Bronchial hyperreactivity, bronchoprovocation, bronchoconstriction, sulfur dioxide gas

9-KAYNAKLAR

1. Evliya Çelebi Seyahatnamesi III. Cilt S: 425 (Nşr. T. Temelkuran, N. Aktaş, İstanbul, 1986)
2. Ünalı, C. 1994. Kayısının Türkiye-Malatya ekonomisindeki Yeri ve Önemi. Standart Dergisi S: 75-79
3. Anonim, 1930. Kayısı (3 Temmuz 1930), Yeni Malatya Gazetesi.
4. Ülkümen, L., 1938. Malatya'nın Mühim Meyve Çeşitleri Üzerine Morfolojik, Fizyolojik ve Biyolojik Araştırmalar. Ankara Yüksek Ziraat Enstitüsü Çalışmalarından No:65. Ankara
5. Asma, B.M. 2000. Kayısı Yetiştiriciliği, Evin Matbaası , Malatya
6. Kuru Kayısı. İzmir Ticaret Borsası 1997 yılı İktisadi Rapor 1998;65:65-71.
7. Malatya İli 1994 yılı ekonomi ve ticari durum raporu. Sanayi ve Ticaret Bakanlığı Malatya Sanayi ve Ticaret Müdürlüğü 1995:21-30.
8. Çamlıbel ML. Kuru kayısı ihracatımız. Standart Kayısı özel sayısı. 1994:80-85
9. Elgin, İ., 1942. Erik, Kayısı ve Şeftalinin Kurutulması. Tarım Bakanlığı Pratik Kitaplar Serisi, Türkdili Basımevi, Balıkesir.
10. Anonim, Tarımsal Yapı ve Üretim (Muhtelif sayıları). DİE, Ankara
11. Göğüş AK. Kayısı ve kayısı mamülleri standartları ile ilgili görüşler. Standart Kayısı özel sayısı. 1994:86-96
12. Pektekin AT. Ülkemizde yetiştirilen kayısı çeşitleri ve özellikleri. Standart Kayısı özel sayısı. 1994:49-53
13. Ünalı C. Kayısının Türkiye-Malatya ekonomisindeki yeri ve önemi. Standart Kayısı özel sayısı. 1994:75-79
14. Ural A. Kayısının besin değeri ve insan sağlığı açısından önemi. Malatya 3. Kayısı Fuarı, 5. Kayısı Paneli. Malatya 1995:7-27
15. Gültek A. Kayısının kükürtlenmesinde bazı parametrelerin incelenmesi ve kayısıdaki aşırı kükürdün H₂O₂ yöntemiyle giderilmesi. İnönü Üniversitesi Fen Edebiyat Fakültesi Kimya Bölümü Doktora Tezi, 1996
16. Ekşi A. Gıda muhafazası için kimyasal madde uygulamaları. Gıda sanayi. 1988;5:25-31
17. Bayhan A, Yentür G. Gıda katkı maddesi olarak sülfiterin kullanılması. Gıda sanayi 1989;3:41-46

18. Taylor SL, Higley NA et al. Sulfites in foods: Uses, analytical methods, residues, fate, exposure assesment, metabolism, toxicity and hypersensitivity. *Adv Food Res.* 1986;30:1-76
19. Buckley CE, Saltzman HA, Sieker HO. The prevalence and degree of sensivity to ingised sulfites . *J Allergy Clin Immunol.* 1985;75:144
20. Yıldız F. Kayısı işlemede yeni teknolojiler (alternatif kayısı mamülleri). *Standart Kayısı özel sayısı.* 1994:67-69
21. Eğri M, Güneş G, Pehlivan E, Genç M. Son 5 yıllık dönemde Malatya il merkezinde hava kirliliği eğiliminin incelenmesi. *Turgut Özal Tıp Merkezi Dergisi* 1997;4:375-379
22. Sunyer J, Saez M, Murillo C, Castellsague J, Martinez F, Anto JM. Air pollution and emergency room admissions for chronic obstructive pulmonary disease: a 5-year study. *Am J Epidemiol* 1993;137:701-5
23. Philip-Joet F. Respiratory effects of pollution. *Biomed Pharmacother* 1990;44:443-6
24. Xu XP, Dockery DW, Wang LH. Effects of air pollution on adult pulmonary function. *Arch Environ Health* 1991;46:198-206
25. Roth A. Hospital admissions of young children for status asthmaticus in Honolulu, Hawaii, 1986 to 1989. *Ann Allergy* 1993;71:533-6
26. McCaroll J. Influence of the physical environment on health and disease. In: *Human Ecology and Public Health.* Edited by Edwin D. Kilbourne and Wilson G. Smillie. McMillan Company. Toronto 1996:79-101
27. Botkin D, Edward AK. Air pollution. In. *Environmental Studies.* Charles E. Merril Publishing Company Ohio 1982:170-81
28. Stern C, Boubel LW, Turner OB, Fox DL. *Fundamentals of air pollution.* Academic press Inc. New York 1987:530-31
29. Servers R, Whitehead L, Lane R. Air quality correlates of chronic disease mortality. Harris County. Texas 1996-1971. *Tex Rep Biol Med* 1978;36:169-84
30. Hittmore AS, Korn EL. Asthma and air pollution in the Los Angeles area. *Am J Public Health* 1980;70:687-96
31. Dehfino RJ, Becklake MR, Hanley JA, Singh B. Estimation of unmeasured particulate air pollution data for an epidemiological study of daily respiratory morbidity. *Environ Res* 1994;67:20-38
32. Momas I, Pirard P, Medina S. Urban atmospheric pollution and mortality: Analysis of epidemiological studies published between 1980 and 1991. *Rev Epidemiol Sante Publique* 1993;41:30-43
33. 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
34. Greene SA, Lundgren DL, Snipers MB, Wolff RK. Deposition and clearance of particles inhaled by beagle dogs previously exposed to SO₂. *Exp Lung Res* 1987;13:417-25
35. Huang JL, Wang SY, Hsieh KH. Effect of short-term exposure to low levels of SO₂ and NO_x on pulmonary function and methacholine and allergen bronchial sensitivities in asthmatic children. *Arch Environ Health* 1991;46:296-9
36. Hanacek J, Adamicova K, Briestenska J, Jankovska D. Cough reflex in rabbits 24-h and 48-h after sulphur dioxide breathing. *Acta Physiol Hung* 1991;77:179-85
37. Linn WS, Shamoo DA, Peng RC, Clark KW, Avol EL, Hackney JD. Responses to sulfur dioxide and exercise by medication-dependent asthmatics: effect of varying medication levels. *Arch Environ Health* 1990;45:24-30

38. Koenig JQ, Marshall SG, van Belle G, Mc Manus MS, Bierman CW, 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
39. Field PI, Simmul R, Bell SC, Allen DH, Berend N. Evidence for opioid modulation and generation of prostaglandins in sulphur dioxide (SO)₂-induced bronchoconstriction. *Thorax* 1996;51:159-63
40. Benson SC, Belton JC, Scheve LG. Regulation of lung fibroblast proliferation and protein synthesis by bronchiolar lavage in experimental silicosis. *Environ Res* 1986;41:61-78
41. Koenig JQ, Covert DS, Hanley QS, Van Belle G, Pierson WE. Prior exposure to ozone potentiates subsequent response to sulfur dioxide in adolescent asthmatic subjects. *Am Rev Respir Dis* 1990;141:377-80
42. Devalia JL, Rusznak C, Herdman MJ, Trigg CJ, Tarraf H, Davies RJ. Effect of nitrogen dioxide and sulphur dioxide on airway response of mild asthmatic patients to allergen inhalation. *Lancet* 1994;344:1668-71
43. Bethel RA, Epstein J, Sheppard D, Nadel JA, Boushey HA. Sulfur dioxide-induced bronchoconstriction in freely breathing, exercising, asthmatic subjects. *Am Rev Respir Dis* 1983;128:987-90
44. Rondinelli RC, Koenig JQ, Marshall SG. The effects of sulphur dioxide on pulmonary function in healthy nonsmoking male subjects aged 55 years and older. *Am Ind Hyg Assoc J* 1987;48:299-303
45. Wiebicke W, Jorres R, Magnussen H. Comparison of the effects of inhaled corticosteroids on the airway response to histamine, methacholine, hyperventilation and sulfur dioxide in subjects with asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1990;86:915-23
46. Koenig JQ. Indoor and outdoor pollutants and the upper respiratory tract. *J Allergy Clin Immunol*. 1988;81:1055-9
47. 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
48. White R, Zoppi A-L, Haroz RK, Broillet A. Sulfur dioxide induced bronchitis in rats. *Arch Toxicol. Suppl.* 1986;9:431-435
49. Min YG, Rhee CS, Choo MJ, Song HK, Hong SC. Histopathologic changes in the olfactory epithelium in mice after exposure to sulfur dioxide. *Acta Otolaryngol (Stockh)* 1994;144:447-52
50. Balmes JR, Fine JM, Sheppard D. Symptomatic bronchoconstriction after short-term inhalation of sulfur dioxide. *Am Rev Respir Dis* 1987;136:1117-21
51. 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
52. Takenaka S, Furst G, Heilmann P, Heini A, Heinzmann U, Karg E, Murray AB, Ruprecht L, Heyder J. Morphologic effects of a sulfur (IV) aerosol on the nasal cavity of beagle dogs. *Toxicol Lett* 1994;72:145-50
53. Fraser PS, Pare JAB, Fraser RG, Pare PD. Pulmonary diseases caused by drugs, poisons and inhaled toxic gases and aerosols. In *Synopsis of the Diseases of the Chest* WB Saunders Company, Philadelphia. 1994;753-80
54. Kulle TJ, Sauder LR, Hebel JR, Miller WR, Green DJ, Shanty F. Pulmonary effects of sulfur dioxide and respirable carbon aerosol. *Environ Res* 1986;41:239-50

55. Köksal N, Hasanoğlu HC, Gökırmak M, Yıldırım Z, Gültek A. Apricot sulfurization: An occupation that induces an asthma-like syndrome in agricultural environments. *Am J Indust Med* 2003; 45: 447-453
56. American Thoracic Society. Respiratory health hazards in agriculture. *Am J Respir Crit Care Med Suppl* 1998;158(5):23-25
57. Chan-Yeung M. Grain dust asthma: does it exist? In J. A. Dos-man and D. W. Cockcroft, editors. *Principles of Health and Safety in Agriculture*. CRC Press, Boca Raton, FL. 1989;169-171
58. Chan-Yeung M, Enarson DA, Kennedy SM. The impact of grain dust on respiratory health. *Am Rev Respir Dis* 1992;145:476-487
59. Schachter EN, Brown S, E. Zuskin E, Buck M, Kolack B, and Bouhuys A. Airway reactivity in cotton bract-induced bronchospasm. *Am Rev Respir Dis* 1981;123:273-278
60. Witek TJ, Mazzara CA, Zuskin E, Beck GJ, et al. Bronchial responsiveness after inhalation of cotton bract extract. *Am Rev Respir Dis* 1988;138:1579-1583
61. Castellan R, Olenchock S, Hankinson J, Millner P, et al. Acute bronchoconstriction induced by cotton dust: Dose-related responses to endotoxin and other dust factors. *Ann Intern Med*. 1984;101:157-163.
62. Jacobs RR, Becklake B, van Hage-Hamsten M, Rylander R. Bronchial reactivity, atopy, and airway response to cotton dust. *Am Rev Respir Dis* 1993;148:19-24
63. Sepulveda MJ, Castellan RM, Hankinson JL and Cocke JB. Acute lung function response to cotton dust in atopic and nonatopic individuals. *Br J Ind Med* 1984;41:487-491
64. Buchter BT, O'Neil CE, Jones RN. The respiratory effect of cotton dust. In J. E. Salvaggio and R. P. Skantus, editors. *Clinics In Chest Medicine Vol. 4.1*. W. B. Saunders Company, Philadelphia. 1983;63-70
65. Schwartz DA, Jagielo PJ, Deetz DC, Yagla SJ, et al. The kinetics of grain dust induced airflow obstruction and inflammation of the lower respiratory tract (abstract). *Am J Respir Crit Care Med* 1995;151:A 141
66. Anlar FY. Çocukluk Çağı Astımı. Bronş Astması 2001. Kalyoncu AF (ed.) 1. Baskı. Atlas Kitapçılık, Ankara. 2001;123-135
67. Weiss ST. Asthma: Epidemiology. In: Fishman's Pulmonary Diseases and Disorders. Alfred P. Fishman. 3rd ed. USA: McGraw-Hill Companies, 1998; 733-744
68. Mungan D. Yaşlıda Astım. Bronş Astması 2001. Kalyoncu AF (ed.) 1. Baskı. Atlas Kitapçılık, Ankara. 2001;138-154
69. Cain H. Bronchoprovocation testing. In: Chupp GL, editor. *Clinics In Chest Medicine Vol. 22.4*. W. B. Saunders Company Philadelphia. 2001;651-660.
70. Van Schoor J, Joos GF, Pauwels RA. Indirect bronchial hyperresponsiveness in asthma: Mechanisms, pharmacology and implications for clinical research. *Eur Respir J* 2000; 16:514-533
71. American Thoracic Society. 1999. Guidelines for Methacholine and Exercise Challenge Testing-1999. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161:309-329
72. Linn WS, Avol EL, Peng RC, 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
73. Magnussen H, Jörres R. Ozone, Nitrogen dioxide and Sulfur dioxide. In *Pulmonary and Critical Care Pharmacology and Therapeutics* ed. Leff AR. Mc Graw-Hill Company . New York;1996,409-420
74. Erdoğan Y. Kimyasal ajanlar ve akciğer. *Yeni Tıp dergisi* 1990; 7(2):127-137

75. 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):150-156
76. Schwartz DA, Blaski CA. Toxic Inhalations. In: Fishman's Pulmonary Diseases and Disorders. Alfred P. Fishman. 3rd ed. USA: McGraw-Hill Companies, 1998; 925-40
77. Seaton A, Seaton D, Leitch AG. Occupational Lung Diseases. In Crofton and Douglas's Respiratory Diseases. Blackwell scientific publications, London, 1989;798-848
78. Shore SA, Kariya ST, Anderson K, Skornik W, Feldman HA, Pennington J, Godleski J, Drazen JM. Sulfur-dioxide-induced bronchitis in dog. Effects on airway responsiveness to inhaled and intravenously administered methacholine. *Am Rev Respir Dis* 1987;135:840-7
79. Miller ML, Andringa A, Raffles L, Vinegar A. Effect of exposure to 500 ppm sulfur dioxide on the lungs of the ferret. *Respiration* 1985;48:346-54
80. Skornik WA, Brain JD. Effect of sulfur dioxide on pulmonary macrophage endocytosis at rest and during exercise. *Am Rev Respir Dis* 1990;142:655-9
81. Piirilia PL, Nordman H, Korhonen OS, Winblad I. A thirteen-year follow-up of respiratory effects of acute exposure to sulfur dioxide. *Scand J Work Environ Health* 1996; 22(3):191-6
82. Brimblecombe, P. 1987. *The Big Smoke: A History of Air Pollution in London since Medieval Times*. Rutledge, UK. ISBN 0-416-900 80-1
83. Logan WPD. Mortality in the London fog incident 1952. *Lancet* 1953;336-338
84. Scott JA. The London fog of December, 1962. *Medical Officer* 1963; 109:250-252
85. Blanc PD, Schwartz DA. Acute pulmonary responses to toxic exposures, In *Textbook of Respiratory Medicine*, ed. Murray JF, Nadel JA. W. B. Saunders Company, Philadelphia, 1994;2050-2061
86. By a Committee of the Environmental and Occupational Health Assembly of the American Thoracic Society. State of the Art. Health effects of outdoor air pollution. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 153(1): 3-50
87. Magnussen H, Jörres R. Ozone, Nitrogen dioxide and Sulfur dioxide. In *Pulmonary and Critical Care Pharmacology and Therapeutics*, ed. Leff AR. Mc Graw-Hill Company, New York;1996,409-420
88. Tam EK, Liu J, Bigby BG, Boushey HA. Sulfur dioxide does not acutely increase nasal symptoms or nasal resistance in subjects with rhinitis or in subjects with bronchial responsiveness to sulfur dioxide. *Am Rev Respir Dis* 1988;138:1559-64
89. Barthelemy P, Badier M, Jammes Y. Interaction between SO₂ and cold-induced bronchospasm in anesthetized rabbits. *Respir Physiol* 1988;71:1-10
90. Kirkpatrick MB, Sheppard D, Nadel JA, Bousney HA. Effect of the oronasal breathing route on sulfur dioxide-induced bronchoconstriction in exercising asthmatic subjects. *Am Rev Respir Dis* 1982; 125:627-31
91. Raub JA, Miller FJ, Granam JA, Gardner DE, O'Neil JJ. Pulmonary function in normal and elastase-treated hamsters exposed to a complex mixture of olefin-ozone-sulfur dioxide reaction products. *Environ Res* 1983;31:302-10
92. Moseholm L, Taudorf E, Frosig A. Pulmonary function changes in asthmatics associated with low-level SO₂ and NO₂ air pollution, weather and medicine intake. An 8-month prospective study analyzed by neural networks. *Allergy* 1993;48:334-44

93. Bannenberg G, Atzori L, Xue J, Auberson S, Kimland M, Ryrfeldt A, Lundberg JM, Moldeus P. Sulfur dioxide and sodium metabisulfite induce bronchoconstriction in the isolated perfused and ventilated guinea pig lung via stimulation of capsaicin-sensitive sensory nerves. *Respiration* 1994;61:130-7
94. Atzori L, Bannenberg G, Corrigan AM, Moldeus P, Ryrfeldt A. Sulfur dioxide-induced bronchoconstriction in the isolated perfused and ventilated guinea-pig lung. *Respiration* 1994; 59:16-21
95. Koenig JQ, Dumler K, Rebolledo V, Williams PV, Pierson WE. Theophylline mitigates the bronchoconstrictor effects of sulfur dioxide in subjects with asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1992; 89:789-94
96. Koizumi A, Aoki T, Tsukada M, Naruse M, Saitoh N. Mercury, not sulphur dioxide, poisoning as cause of smelter disease in industrial plants producing sulphuric acid. *Lancet* 1994; 343:1411-2
97. 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
98. Sheppard D. Mechanism of bronchoconstriction from nonimmunologic environmental stimuli. *Chest* 1986; 90:584-7
99. Koenig JQ, Marshall SG, Horike M, Shapiro GG, Furukawa JT, Bierman CW, Pierson WE. The effects of albuterol on sulfur dioxide-induced bronchoconstriction in allergic adolescents. *J Allergy Clin Immunol* 1987; 79:54-8.
100. Field PI, McClean M, Simmul R, Berend N. Comparison of sulphur dioxide and metabisulphite airway reactivity in subjects with asthma. *Thorax* 1994; 49:250-6.
101. Gunnison AF, Sellakumar A, Snyder EA, Currie D. The effect of inhaled sulfur dioxide and systemic sulfite on the induction of lung carcinoma in rats by benzo[a]pyrene. *Environ Res* 1988; 46:59-73
102. Norris AA, Jackson DM. Sulphur dioxide-induced airway hyperreactivity and pulmonary inflammation in dogs. *Agents Actions* 1989; 26:360-6
103. 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
104. McManus MS, Altman LC, Koenig JQ, Luchtel DL, Covert DS, Virant FS, Baker C. Human nasal epithelium: characterization and effects of in vitro exposure to sulfur dioxide. *Exp Lung Res* 1989; 15:849-65
105. Scanlon PD, Seltzer J, Ingram RH Jr, Reid L, Drazen JM. Chronic exposure to sulfur dioxide. Physiologic and histologic evaluation of dogs exposed to 50 or 15 ppm. *Am Rev Respir Dis* 1987; 135:831-9
106. Gunnison AF, Sellakumar A, Currie 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
107. Parham WM, Shepard RH, Norman PS, Fish JE. Analysis of time course and magnitude of lung inflation effects on airway tone: relation to airway reactivity. *Am Rev Respir Dis* 1983; 128:240-5
108. Van Hoeyveld EM, Lejoly M, Walravens MJ, Stevens EA. Analysis of the stabilizing effect of epsilon-aminocaproic acid by electrophoretic techniques and immunoblotting. *J Allergy Clin Immunol* 1989; 83:601-9
109. Smith TJ, Peters JM. Longitudinal evaluation of pulmonary function in copper smelter workers exposed to sulfur dioxide. *Am Rev Respir Dis* 1986; 134:1332-3

110. Man SF, Hulbert WC, Man G, Mok K, Williams DJ. Effects of SO₂ exposure on canine pulmonary epithelial functions. *Exp Lung Res* 1989; 15:181-98
111. Tarlo SM, Broder I. Irritant-induced occupational asthma. *Chest* 1989; 96:297-300
112. Rom WN, Wood SD, White GL, Bang KM, Reading JC. Longitudinal evaluation of pulmonary function in copper smelter workers exposed to sulfur dioxide. *Am Rev Respir Dis* 1986; 133:830-3
113. Baskurt OK. Acute hematologic and hemorheologic effects of sulfur dioxide inhalation. *Arch Environ Health* 1988; 43:344-8
114. Kirkpatrick HC. Transfer factor. *J Allergy Clin Immunol* 1988; 81:803-13
115. Langley-Evans SC, Phillips GJ, Jackson AA. Fetal exposure to low protein maternal diet alters the susceptibility of young adult rats to sulfur dioxide-induced lung injury. *J Nutr* 1997;127:202-9
116. 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
117. 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
118. 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
119. 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
120. Köksal N, Yıldırım Z, Gökırmak M, Hasanoglu HC, Mehmet N, Avcı H. The role of nitric oxide and cytokines in asthma-like syndrome induced by sulfur dioxide exposure in agricultural environment. *Clin Chim Acta* 2003 Oct; 336(1-2): 115-122
121. Gökırmak M, Yıldırım Z, Hasanoglu HC, Köksal N, Mehmet N. The role of oxidative stress in bronchoconstriction due to occupational sulfur dioxide exposure. *Clin Chim Acta* 2003; 331: 119-126
122. Bessette L, Boulet LP, Tremblay G, Cormier Y. Bronchial responsiveness to methacholine in swine confinement building workers. *Arch Environ Health* 1993; 48(2): 73-7