

BRONŞİAL ASTMALI VE ALLERJİK RİNTLİ ERİŞKİN HASTALARDA METABİSÜLFİT DUYARLILIĞI*

Dr. M. Levent Erkan** Dr. Yıldız Saraçlar***

Key words : Sulfite sensitivity, metabisulfite, bronchial asthma, allergic rhinitis.
Anahtar terimler : Sülfite duyarlılığı, metabisülfite, bronşial astma, allerjik rinit.

Sülfitler çevremizde suda erir serbest sülfite iyonları oluşturabilen sodyum ve potasyum tuzları ve sülfür dioksit (SO₂) gazı şeklinde oldukça yaygın olarak bulunurlar. Renk değişmelerini önleyici, antioksidan ve prezervatif özellikleri nedeniyle gıda, meşrubat ve ilaç sanayiinde kullanılmaktadırlar. Petrol yandığında SO₂ gazı ortaya çıkar. Diyetdeki protein ve bazı endojen amino asitler de az miktarda sülfür ihtiva ederler. Bunlar sülfite ve daha sonra da sülfata metabolize edilerek vücuttan atılırlar.

Sülfite 2500 yıldan fazla zamandan beri gıdaların hazırlanması ve korunmasında kullanılmasına karşılık, ürtiker, anjiyoödem, hipotansiyon, anafaksi, gastrointestinal rahatsızlıklar ve nefes darlığı gibi reaksiyonlara yol açabildikleri son 15 yıl içinde farkedilmiştir.¹⁻¹⁰ Bunlar arasından en fazla bronşial astma dikkati çekmektedir. Erişkin bronşial astmalı hastalar arasında sülfite duyarlılığının % 5-10 arasında görüldüğü,^{11,12} çocukluk çağında yapılan iki çalışmada ise % 35,3 ve % 66 olabileceği^{13,14} bildirilmiştir.

Diğer taraftan allerjik rinitli hastaların bir kısmının inhale edilen bazı ajanlara karşı bronşial hiperreaktivite oluşturdukları bilinmektedir.^{15,16} Allerjik rinitlilerde ağız yolu ile verilen sülfite bronşial hiperreaktivitenin araştırıldığı bir çalışmaya rastlamadık.

* Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Allerji Ünitesi çalışmalarından.

** Ondokuz Mayıs Üniv. Tıp Fak. Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı Doçenti.

*** Hacettepe Üniv. Çocuk Sağlığı Enstitüsü Pediatri Profesörü ve Allerjist.

Çalışmamızda bronşial astmalı hastalarımızda sülfid sensitivitesinin prevalansını ve allerjik rinitlilerde oral yolla uygulanan sülfidlerin bronşial obstrüksiyona yol açıp açmadığını araştırmayı amaçladık.

Materyal ve Metod

Çalışmamız Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Allerji Ünitesinde takip edilmekte olan ve rastgele seçilen 36 erişkin bronşial astmalı, 14 allerjik rinitli hasta ile hastanemiz personeli arasından seçilen 8 sağlıklı kontrol üzerinde yapıldı.

Bronşial astmalı hastaların yaşları 18-53 (ortalama : $32,2 \pm 9,3$) arasında olup 24'ü kadın, 12'si erkekti. Hastalığın süresi 1-19 yıl (ortalama : $7,6 \pm 5,5$) arasında değişiyordu. Bu hastaların bronş obstrüksiyonları salbutamol inhalasyonu ile reverzibildi ($ZEV_1 \geq \% 20$ artış). Yirmisekiz hastaya daha önceden yaygın allerjenlerle deri testleri yapılmış ve yirmialtıısında enaz 2 allerjenle pozitif sonuç alınmıştı. Atopi saptanan bu hastaların 23'ü hiposensitizasyon tedavimiz altındaydılar. Retrospektif değerlendirme yaptığımız zaman toplam 10 hastamıza çift kör yöntemle uygulanan oral aspirin testine 7 hastamızın pozitif cevap verdiği, 3 hastamızda ise 500 mg'a kadar yükseltile oral aspirin testinin negatif kaldığı anlaşılmıştır.

Allerjik rinitli hastaların yaşları 20-40 (ortalama : $29,5 \pm 6,5$) arasında olup 9'u kadın, 5'i erkekti. Hepsi hiposensitizasyon tedavisi altında olup, çeşitli kereler bakılan solunum fonksiyon testleri normal bulunmuştu. Bu grupta aspirin duyarlılığı hikayesi yoktu.

Kontrol grubunda yaşları 18-47 (ortalama : $33,4 \pm 6,5$) arasında, herhangi bir şikayeti olmayan, atopi hikayesi vermeyen, solunum fonksiyon testleri normal bulunan 4 erkek, 4 kadın toplam 8 gönüllü hastane personeli mevcuttu.

Testler hastaların astmalarının stabil olduğu dönemlerde yapıldı. İşlemlere başlamadan önce birinci sanayideki zorlu ekspiratuar volümün (ZEV_1) en az beklenen değerin % 70'inden ve 1,5 L den fazla olmasına dikkat edildi. Yetmişiki saat önceden antihistaminik, 8 saat evvelinden de kullandıkları diğer bütün ilaçları kesmeleri sağlandı. SFT ölçüldükten sonra, plasebo olarak günlük kendi hazırladığımız, katkı maddesi ihtiva etmeyen otuzlar ml limonata 20'şer dakika aralarla 7 kez verildi. En az 30 saniye süreyle ağızlarında çalkalayarak yudum yudum içildi.

Metabisülfid (MBS) uygulanan gün SFT ölçülüp, sülfid ihtiva etmeyen 30 ml limonata içirildikten sonra sırasıyla 1,10,25,50,100, 200 mg MBS ($Na_2S_2O_5$, Sigma) aynı miktarlarda limonata içinde eritildi ve yirmişer dakika aralarla

içmeleri sağlandı. Plasebo ve MBS uygulanan günlerde nefes darlığı meydana gelirse hemen, yoksa 20 dakika sonra SFT tekrarlandı. ZEV₁ de % 20 veya daha fazla azalma oluşunca teste son verildi. Diğer bir gün kaşe içinde sırasıyla 1,10,25,50,100,200 mg MBS aynı aralarla içirildi ve SFT tekrarlandı. ZEV₁ de % 20 veya daha fazla azalma pozitif kabul edildi. Plasebo ve MBS uygulamaları çift kör yöntemle yapıldı. SFT Vitalograph S-Model Spirometer with integral PFT marka ve tipindeki cihazla ölçüldü.

Bulgular

Plasebo uygulamaları sırasında hastalarımızın ZEV₁ değerlerinde başlangıç ölçümlerine göre % 15 artış ile % 12 düşme arasında değişimler gözlemlendi. Hiçbirinde % 20 veya daha fazla azalma saptanmadı.

Solüsyon şeklinde MBS uygulamalarında 36 bronşial astmalı hastanın 19'u (% 52,8) ZEV₁ de % 20'den fazla azalma gösterdiler (Şekil 1), Bir ve 10 mg MBS içeren solüsyonları takiben hiç bir hastada reaksiyon oluşmadı. Yirmibeş mg ile 5, 50 mg ile 3, 100 mg ile 6 ve 200 mg ile 5 hastada bronkospazm gelişti. ZEV₁ deki düşüşler % 21-63 arasında değişiyordu. Cinslere göre incelendiğinde, 24 kadın hastamızın 15'inde, 12 erkek hastamızın da 4'ünde MBS solüsyonları ile reaksiyon oluştu ($\chi^2:2$, $P > 0,05$). Bu hastaların 17'si reaksiyon görülen dozun içimini takiben 1,5-15 dakika sonra nefeslerinin daraldığını belirttiler. İki hastada ise nefes darlığı şikayeti olmadı. Stevenson ve Simon'un^{11,12} ileri sürdükleri kriterlere göre sülfid duyarlılığı (50 mg a kadar sülfid içeren solüsyonlarla ZEV₁ % 25 ve daha fazla azalma) 8 hastamızda saptandı (% 22,2).

Kaşe uygulamalarında, 100 mg MBS içeren solüsyonla ZEV₁ de % 55 azalma gösteren bir hasta 100 mg lık kaşe içimini takiben 10 dakika sonra ZEV₁ de % 40 düşme ile astmatik atak geçirdi. Diğer hastalarımızda kaşelerle reaksiyon oluşmadı.

Sülfid duyarlılığı saptanan hastalarımızın nefes darlıkları salbutamol inhalasyonlarıyla 5 dakika içinde düzeldi. ZEV₁ değerlerinde de en geç 1 saat içinde % 19-60 arasında artışlar saptandı.

Aspirin astması olan 6 hastamızın 3'ü MBS solüsyonları ile de atak geçirdiler. Bunlarda sırasıyla 25,100,200 mg MBS ile ZEV₁ de % 42,24,21 düşüşler saptandı. Üçüncüde de deri testleriyle atopi bulunmuştu.

Allerjik rinitli hastalar ve kontrol grubundaki fertlerde MBS testi sonuçları negatif bulundu.

Tartısma

Kochen'in 1973 senesinde yayınlanan, sültitlerin astma ataklarına sebep olabileceğini telkin eden raporunu izleyen yıllarda konuyla ilgili birçok araştırma yayınlanmıştır.^{3,5,6,10,14,17-20} Bunlardan astmalılar arasında sülfite duyarlılığının sıklığını araştırmaya yönelik çalışmalarda, Simon ve ark.²⁰ 61 kişilik bronşial astmalı hasta grubunda 10-200 mg kapsül, 1-10 mg limonata içinde verilen MBS ile % 8,2, Towns ve ark.¹⁴ 29 astmalı çocukta 5-50 mg solüsyon şeklinde MBS ile % 66, Friedman ve Easton da¹³ 51 astmalı çocukta 0,5-100 mg MBS solüsyonları kullanarak % 35,3 oranında sülfite sensitivitesi saptamışlardır. Görüldüğü gibi az sayıdaki bu araştırmaların sonuçları birbirine uymamaktadır. Ancak Simon ve arkadaşları 1-10 mg MBS içeren solüsyonları uygulamışlar ve ZEV₁ de % 25 ve daha fazla azalmayı pozitif kabul etmişlerdir. Çalışmalarında % 12'lik düşüşü sınır olarak alanlar da vardır³

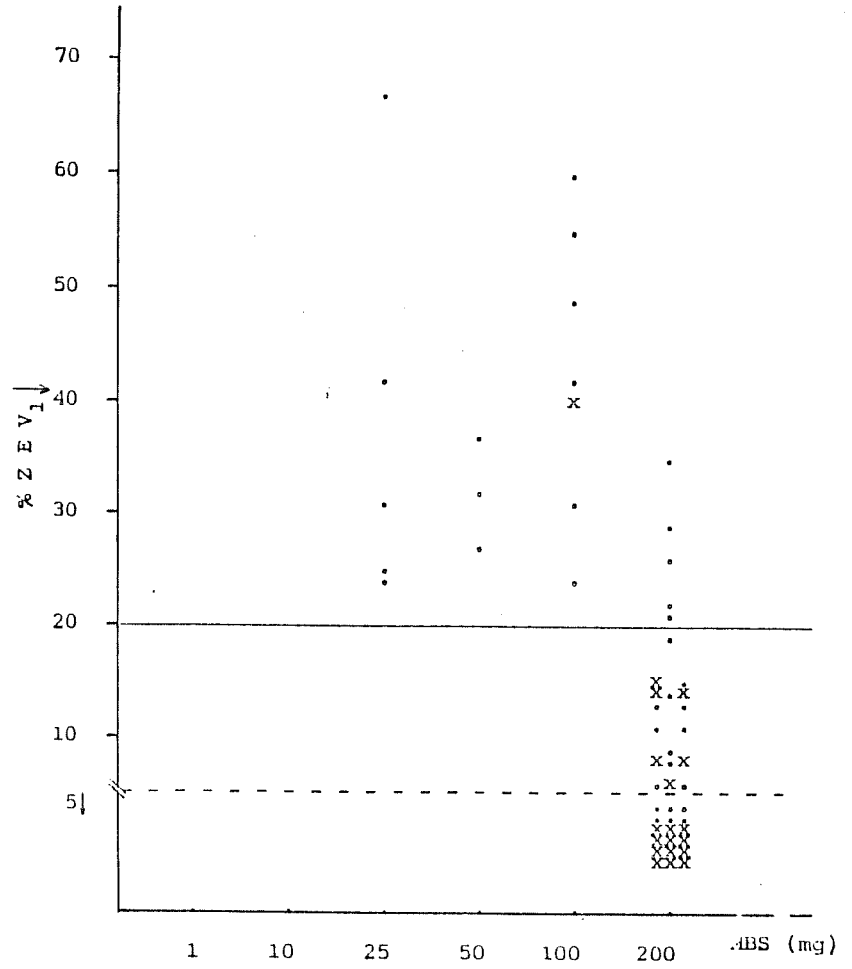
Hastalarımız arasından rastgele seçtiğimiz 36 astmalıda 1-200 mg MBS solüsyonları uygulayarak yaptığımız çalışmada, 19 hastamız (% 52,8) ZEV₁ de % 21-67 arasında azalma gösterdiler Biz ZEV₁ deki düşüş sınırı olarak, reverzibilite ve provokasyon testlerinde çoğunluğun kabul ettiği değer olan % 20 yi aldık. Stevenson ve Simon'un^{11,12} ileri sürdükleri test protokolunda solüsyon şeklinde 50 mg a, kapsül içinde de 200 mg a kadar olan MBS reaksiyonları sülfite sensitivitesi olarak yorumlanmakta, bu miktarların üzerindeki ise non-spesifik bronşial hiperreaktivite olarak tanımlanmaktadır. Bu araştırmacıların kriterlerine göre (50 mg a kadar MBS solüsyonları, 200 mg a kadar kapsüllerle ZEV₁ de % 25 veya daha fazla düşüş) 8 hastamızda (% 22,8) sülfite astması mevcuttur. Görüldüğü gibi her iki durumda da bronşial astmalı hastalarımız arasında sülfite duyarlılığına oldukça sık olarak rastlanmıştır. Bu sıklık literatürde erişkin astmalılarda % 5-10 kadar olduğu belirtilen sülfite duyarlılığının en az iki katıdır.

Goldfarb ve Simon²¹ 6 sülfite sensitif astmalıda yaptıkları çalışmada, hastaların kapsüllerle reaksiyon gösterdikleri dozların yarısının solüsyon şeklinde alınması; 1/10-1/100 kadarının da nebulizer ile inhalasyonu sonucu atak geçirdikleri bildirilmiştir. Literatürde erişkin yaş grubunda sülfite reaksiyon ve kaşe şekillerinin etkilerinin karşılaştırıldığı başka bir araştırmaya rastlamadık. Çocuklarda yapılan bir araştırmada solüsyon ile reaksiyon veren 19 hastadan hiç birinde kapsüllerle reaksiyon oluşmamıştır.¹⁴ Bu sonuç bizim bulgularımızla uygunluk göstermektedir. Hastalarımızdan biri hariç diğerlerinin kaşe ile reaksiyon göstermemeleri ve çoğunda da nefes darlığının dakikalar içinde oluşması, bronkospazmın ağız içinde açığa çıkan SO₂ gazının inhalasyonu ile oluştuğu fikrini kuvvetlendirmektedir.

Kaynaklarda sülfite sensitif astma ile aspirine bağlı astma arasındaki ilişki üzerinde de durulmaktadır. Stevenson ve Simon'un²² bir çalışmasında 25 sülfite sensitif astmatik hastaya aspirin; 15 aspirine bağlı astması olana da MBS uygulanmış, iki grupta da sonuçlar negatif bulunmuştur. Bizim 36 kişilik astmalı hasta grubumuz daha önceden çift kör, plasebo kontrollü olarak yaptığımız testlerle tanı koyduğumuz 6 aspirin sensitif astmalıyı da içeriyordu. Bunlardan 3'ü MBS ile de atak geçirdi. Bu sonuç aspirine bağlı astması olan hastalarda sülfite sensitivitesinin de birlikte bulunabileceğini düşündürmektedir. Ancak, hastalarımızın atopik bünyeli oluşları da böyle bir sonuca yol açmış olabilir.

Bronşial astmalılarda olduğu gibi, allerjik rinitli hastaların da bir kısmı inhale edilen bazı ajanlara karşı bronkomotor hiperreaktivite gösterirler. Bu cevabın parasempatik muskarinik yollar aracılığı ile oluştuğu bilinmektedir.^{15,16} Ondört allerjik rinitli hastamızdan hiçbirinde MBS ile reaksiyon oluşmadı. Kaynaklarda allerjik rinitlilerde oral sülfite uygulanması ile ilgili bir çalışmaya rastlamadık. Sheppard ve arkadaşlarının²³ 7 astmalı, 7 allerjik rinitli ve 7 normal kişide 10 dakika süreyle 1-3-5 ppm SO₂ inhale ettirerek yaptıkları araştırmada bronşial astmalılarda bronkokonstrüksiyon oluştuğu halde, diğerlerinde bir değişiklik saptanmamıştır. Bu sonuçlar allerjik rinitli hastaların bronş sistemlerinin sülfite duyarlı olmadığını telkin etmektedir.

Sonuç olarak hastalarımız arasından rastgele seçilen 36 bronşial astmalıdan oluşan grupta, çift kör ve plasebo kontrollü olarak yapılan 1-200 mg solüsyon şelindeki MBS uygulamaları sonucunda % 22,2-52,8 oranında sülfite duyarlılığı saptadık. Astmalılar arasında bu kadar sık görülen sülfite sensitivitesi üzerinde önemle durulması kanısındayız. Bilindięi gibi birçok büyük şehrimizde hava kirliliği sorunu vardır. Bunda önemli payı olan etkenlerden biri de ısıtma sistemleri, motorlu araçlar ve sanayide yakılan petrolün oluşturduğu SO₂ gazıdır. Örneğin Ankara atmosferinde SO₂ miktarı Mayıs ayında 43/g/m³ (0,015 ppm) kadarken, Kasım ayında 564 g/m³ (0,192 ppm) e yükselebilmektedir. Kışın nefes darlıkları artan hastalarımızın bir kısmında solunan havadaki sülfitlerin de payı vardır. Son yıllarda ülkemizde gıda sanayinde bazı değişiklikler, yenilikler gözlenmektedir. Herşeyden önce konservecilik yaygınlaşmaktadır. Bazı büyük satış merkezlerinde dondurulmuş yiyecek reyonlarına rastlanılmaktadır. Yine özellikle büyük şehirlerimizde değişik ülkelerin yemeklerini hazırlayan lokantaların sayısı her geçen gün artmaktadır. Bütün bu gıdaların sülfite ihtiva etmesi olasılığı vardır. Bronşial astmalı hastalarımızı incelerken sülfite sensitivitesinin de araştırılmasının, özellikle duyarlı bulunanların da bu ajanların kaynakları hakkında eğitilip, uzak durmalarının sağlanmasının yararlı olacağı kanısındayız.



Şekil 1
 Bronşial astmalı hastaların atak geçirdikleri metabisülfite (MBS) dozları ve ZEV₁ değerleri. (. = MBS solüsyonu, x = MBS kapsülü)

SUMMARY

Metabisulfite Sensitivity in Adults With Bronchial Asthma and Allergic Rhinitis

Reported prevalence of sulfite sensitivity in adults asthmatics is 5-10 %. In order to study the prevalence in our country, we have performed double blind placebo controlled graded oral challenges with metabisulfite (MBS) in limonade in 58 adults including 36 asthmatics, 14 cases with allergic rhinitis and 8 controls. A positive test was considered to 20 % or more decrease from baseline of forced expiratory volume in 1 second (FEV₁). Nineteen asthmatics (52,8 %) reacted to MBS and one of these reactors gave positive response to rechallenge with MBS capsule. There were no positive reactor among controls and cases with allergic rhinitis.

KAYNAKLAR

- 1 — Kochen J: Sulfur dioxide, a respiratory tract irritant even if ingested, *Pediatrics*, 52: 145-148, 1973.
- 2 — Prenner M, Stevens J J: Anaphylaxis after ingestion of sodium bisulfite, *Ann Allergy*, 37: 180-182, 1976.
- 3 — Fredman B J: Asthma induced by sulfur dioxide, benzoate and tartrazine contained in orange drinks, *Clin Allergy*, 7: 407-415, 1977.
- 4 — Chayton D E, Busse W: Anaphylaxis to wine, *Clin Allergy*, 10: 341-433, 1980.
- 5 — Baker G J, Collett P, Allen D H: Bronchospasm induced by metabisulfite-containing food and drugs, *Med J Australia*, 2: 641-616, 1981.
- 6 — Stevenson D D, Simon R A: Sensitivity to ingested metabisulfites in asthmatic subjects. *J Allergy Clin Immunol*, 68: 26-32, 1981.
- 7 — Twarog F J, Leung D M Y: Anaphylaxis to a component of isoetharine (sodium bisulfite), *JAMA*, 248: 2030-2033, 1982.
- 8 — Habenicht H A, Preuss L, Lovell R G: Sensitivity to ingested metabisulfites: cause of bronchospasm and urticaria, *Immunol Allergy Prac.* 25: 243-245, 1983.
- 9 — Schwartz H J: Sensitivity to ingested metabisulfite: Variations in clinical presentation. *J Allergy Clin Immunol.* 71:487-490, 1983.

- 10 — Koepke J W, Christopher K L, Chai H : Seiner, J.C. Dose dependent bronchospasm from sulfites in isoetharine, *J Am Med Assoc.* 251: 2982-2983, 1984.
- 11 — Simon R A: Sulfite sensitivity, *Ann Allergy.* 56:281-291, 1986.
- 12 — Stevenson D D, Simon R A : Sulfite-induced asthma. In: Lichten, L M, Fauci A (eds) *Current Therapy in Allergy, Immunology and Rheumatology 1985-1986.* St. Lous: The CV Mosby, 33-36, 1986.
- 13 — Friedman M E, Easton J: Oral metabisulfite (MBS) challenges in children with asthma, *J Allergy Clin Immunol.* 77:159, 1986.
- 14 — Towns S J, Melis C M : Role of acetyl salicylic acid and sodium metabisulfite in chronic childhood asthma, *Peditarics.* 73:631-637, 1984.
- 15 — Braman, S S, Barrows A A, DeCotiis B A et al: Airway hyperresponsiveness in allergic rhinitis, *Chest* 91: 671.674, 1987.
- 16 — Simosson B G, Jacobs F M, Nadel J A : Role of the autonomic nervous system and cough reflex in the increased responsiveness of airway disease. *J Clin Invest.* 46: 1821-1818, 1967.
- 17 — Koepke J M, Selner J C, Dunhill A L : Presence of sulfur dioxide in commonly used bronchodilator solutions. *J Allergy Clin Immunol.* 72: 504-508, 1983.
- 18 — Schwartz H J, Sher T M : Bisulfite intolerance manifested as bronchospasm following topical dipivefrin hydrochloride therapy for glaucoma. *Arch Ophthalmol.* 103: 14-15, 1985.
- 19 — Schwartz H J, Theodore H S : Bisulfite sensitivity manifesting as allergy to local dental anesthesia, *J Allergy Clin Immunol.* 75: 525-527, 1985.
- 20 — Simon R A, Green L, Stevenson D D : The incidence of ingested metabisulfite sensitivity in an asthmatic population. *J Allergy Clin Immunol.* 69: 118, 1982.
- 21 — Goldfarb G, Simon R A: Provocation of sulfite sensitive asthma, *J Allergy Clin Immunol.* 73: 135, 1984.
- 22 — Stevenson D D, Simon R A : Lack of cross-reactivity between aspirin and sulfite sensitive asthmatic patients, *J Allergy Clin Immunol.* 79: 257, 1987.
- 23 — Sheppard D, Wong W S, Uehara C F et al : Lower threshold and greater bronchomotor responsiveness of asthmatic subjects to sulfur dioxide. *Am Rev Respir Dis.* 122: 873-878, 1980.