

Sülfür Dioksit ve Soğuğa Maruz Kalan Farelerde E Vitamini ve N-Asetilsisteinin Trakea ve Akciğer Dokuları Üzerine Etkilerinin Işık Mikroskobu ile İncelenmesi[¶]

INVESTIGATION OF EFFECTS OF VITAMIN E AND N-ACETYLCYSTEINE ON TRACHEA AND LUNG TISSUES OF MICE EXPOSED TO SULFUR DIOXIDE AND COLD UNDER LIGHT MICROSCOPY

Zühal ERGÖNÜL*, Dicle BALKANCI**, Ayşen ERDEM***, Nur ÇAKAR****, Pergin ATILLA*****

* Uzm.Dr., Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji AD,
** Doç.Dr., Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji AD,
*** Yrd.Doç.Dr., Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji AD,
**** Prof.Dr., Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Histoloji AD,
***** Uzm.Dr., Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Histoloji AD, ANKARA

Özet

Amaç: Hava kirliliği günümüzün önemli çevre sorunlarından biridir. Sülfür dioksit (SO₂) kirliliği ise en sık gözlenen kirlenme türlerindedir. SO₂ kirliliğinin kış aylarında yoğunlaşması nedeniyle, bu toksik ajana genellikle soğuk hava ile birlikte maruz kalınmaktadır. Bu çalışmada her iki etkenin trakea ve akciğer dokularında oluşturduğu hasar ve bu hasardan korunmak amacıyla kullanılabilen E vitamini ve N-Asetilsisteinin (NAS) etkileri araştırılmıştır.

Materyel ve Metod: Farelere SO₂ solutmak için özel bir düzenek hazırlanmış ve bu düzenek sıcaklığı kontrol edilebilen bir soğuk odaya yerleştirilmiştir. Fareler gruplara ayrılarak bu düzeneğe konulmuş, 10 ppm SO₂ ve/veya 0-4 °C soğuğa maruz bırakılmıştır. Grupların bir kısmına koruyucu etkisi araştırılan E vitamini, bir kısmına NAS verilmiş, diğer gruplara ise kontrol amaçlı olarak serum fizyolojik uygulanmıştır. Çalışmanın sonunda farelerin trakea ve akciğer dokuları çıkarılarak histolojik incelemeler yapılmıştır.

Bulgular: Akciğerler bu koşullardan etkilenmemiş, trakea dokularında apikal hücre zarlarında bozulma, epitel dökülmesi ve sillerin kaybı şeklinde çeşitli histolojik değişimler oluşmuştur. Soğukun, SO₂'nin etkilerini şiddetlendirdiği, bu şiddetlenmiş hasara karşı, E vitamini ve NAS'ın koruyucu etkileri olduğu gözlenmiştir.

Sonuç: E vitamininin oda sıcaklığında sülfür dioksite karşı koruyucu etkileri mikroskopik olarak belirgin değildir. Ancak soğuk havada sülfür dioksitin neden olduğu epitel hücrelerinin dökülmesini yer yer engellemekte ve sillerin korunmasını sağlamaktadır. NAS epitel dökülmesine karşı E vitamini göre daha güçlü koruyucu etki göstermekte ancak silleri korumamaktadır. Bu bilgiler kış aylarında bu maddelerin koruyucu olarak birlikte kullanımına ışık tutabilir.

Anahtar Kelimeler: Sülfür dioksit (SO₂), Soğuk, E Vitamini, N-Asetilsistein

T Klin Tıp Bilimleri 2001, 21:186-191

Summary

Purpose: Sulfur dioxide (SO₂) pollution is one of the most frequent types of air pollution. Since SO₂ concentration rises during the winter months, exposure to this toxic agent occurs in cold weather. In this study, the effect of the co-existence of both factors on the trachea and lung tissues and the protective effects of vitamin E and N-Acetylcysteine were investigated.

Materials and Methods: A study model was constructed in which low temperature and SO₂ coexist. An apparatus was prepared to allow SO₂ inhalation and it was placed in a cold room. The mice were grouped and exposed to 10 ppm SO₂ or 0-4 °C cold or both for a specific period. Vitamin E and N-Acetylcysteine were administered to some of the groups and physiologic saline to the other groups. At the end of this procedure the trachea and lung tissues were extracted and histological investigations were carried out.

Results: In microscopic studies of the trachea, damaged apical membranes and desquamation of epithelium and loss of cilia were detected while the lung tissue was found to be normal. Effects of SO₂ became more intense in cold. Vitamin E and N-Acetylcysteine were found to have various protective effects against SO₂ and cold.

Conclusion: Protective effects of vitamin E against sulfur dioxide were not significant at room temperature. However in cold weather, in some areas it provides protection from ciliary exfoliation caused by sulfur dioxide. N-Acetylcysteine has a stronger protective effect than vitamin E against epithelial exfoliation but cannot protect the cilia. All these data may help to demonstrate that these substances may be used together as protective agents in Winter.

Key Words: Sulfur dioxide (SO₂), cold, Vitamin E, N-Acetylcysteine

T Klin J Med Sci 2001, 21:186-191

Geliş Tarihi: 03.08.2000

Yazışma Adresi: Dr.Zühal ERGÖNÜL
Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi
Fizyoloji AD, 06100, Sıhhiye, ANKARA

[¶]Bu çalışma Hacettepe Üniversitesi Araştırma Fonu tarafından HÜAF 97.T03.101.003 numaralı proje olarak desteklenmiştir. Ayrıca çalışma 6-10 Eylül 1999 tarihleri arasında yapılan Türk Fizyolojik Bilimler Derneği 25. Uluslararası Katılımlı Kongresi'nde sözlü bildiri olarak sunulmuştur.

Hava kirliliği insan sağlığını giderek artan boyutlarda tehdit eden bir sorundur. Çarpık kentleşme, kalitesiz yakıt kullanımı, kontrolsüz endüstriyel faaliyet, trafik, orman yangınları vb. sorunları olan ülkemiz için bu konu büyük bir önem taşımaktadır. Havayı kirleten maddelerden biri olan SO₂, özellikle kış aylarında yoğun bir şekilde atmosfere karışmakta ve solunum yolu aracılığı ile alınarak zararlı etkiler oluşturmaktadır (1). Kış mevsiminde, özellikle

çalışanlar ve öğrenciler günün belirli saatlerinde periyodik ve kronik olarak hem soğuk hava, hem de SO₂'i birlikte solumak zorunda kalmaktadır.

SO₂ fosil türü yakıtların yanması ve sülfürlü maddelerin üretilmesi sırasında oluşarak havaya karışmaktadır. Kağıt ve baskı atölyeleri, çelik sanayisi, metal ve kimya endüstrisi gibi çeşitli meslek kollarında çalışan işçiler bu gaza daha çok maruz kalmaktadır (2). SO₂ renksiz, yanıcı ve patlayıcı olmayan, hafif kokulu bir gazdır. SO₂, 30 °C suda çok yüksek çözünürlüğe sahiptir. SO₂'nin mukoz membranlarda ıslak yüzeylerle temas etmesi, hidrasyonuna ve H⁺, bisülfid, ve sülfid iyonları gibi iritanların ortaya çıkmasına yol açar. Bu iritan moleküller doğrudan afferent duysal sinir uçlarını uyararak bronkokonstriksiyona yol açarlar. SO₂ solunum yollarından kana geçer. Karaciğerde biyotransformasyona uğradıktan sonra büyük oranda üriner yolla, sülfatlar ve sülfat esterleri olarak atılır (3).

Sülfürdioksit ile daha önce yapılan kontrollü insan deneylerinde üst solunum yollarında mukozal ödem, hipersekresyon, düz kas tonusunda artma ve sillerde değişiklikler gözlenmiştir (4). Deney hayvanları ile yapılan çalışmalarda trakea epitelinde sillerde kılcalma, sekretuar granüllerin sayısında artma, epiteli kaplayan mukus tabakasında kalınlaşma saptanmıştır (5). Yüksek dozlarda, örneğin 10 ppm* konsantrasyona 72 saat maruz bırakılan farelerde pulmoner ödeme, nekroza ve solunum epitelinin dökülmesine neden olmaktadır (6).

Soğuğa maruz kalma sonucu, vücutta hipotermiye bağlı olarak gelişen genel etkilerin yanısıra lokal reaksiyonlar da oluşabilmektedir. Uzun süre soğuğa maruz kalma daha çok evsiz insanlarda görülmekte, vücut sıcaklığının 32°C'nin altına düşmesi, bradikardi ve atrial fibrilasyona bağlı olarak bilinç kaybı ile sonuçlanabilmektedir. Lokal reaksiyonlar ise, hücre içi ve hücre dışı sıvılarda gelişen kristalizasyona bağlı fiziksel dislokasyonlar gibi direkt etkiler ve dolaşım değişikliklerine bağlı indirekt etkiler olarak sınıflandırılmaktadır. İndirekt etkiler sıcaklığın düşüş hızına bağlı olarak değişmektedir.

Sıcaklığın yavaş yavaş azalması vazokonstriksiyon, permeabilite artışı ve ödem gelişmesine yol açarken, sıcaklığın ani olarak azalması vazokonstriksiyon, kan viskozitesinde artış ile bölgesel olarak iskemik hasara ve periferik sinirlerde dejeneratif değişikliklere yol açmaktadır. Sıcaklık normale döndükten sonra permeabilite artışı ve eksudasyon gelişebilmekte, iskemik dönem boyunca ise etkilenen dokularda hipoksik değişiklikler ve infarkt oluşabilmektedir (7).

NAS'ın koruyucu ajan olarak kullanılmasının nedeni onun antioksidan ve detoksifiye edici özelliğidir. NAS hücre içinde glutatyon öncülüdür, hücreye kolayca penetre olur ve glutatyon sentezini destekleyen l-sisteini oluşturmak üzere deasetile olur. Hücre dışında ise oksidan radikaller üzerine doğrudan etki eder (8). NAS akut ve kro-

nik bronşitli hastalarda mukolitik ilaç olarak, parasetamol zehirlenmesinde antidot olarak kullanılmaktadır. Bunların dışında karbonmonoksit, karbontetraklorür, kloroform, naptalin, akrilonitril, parakuat zehirlenmeleri, bromobenzenin oluşturduğu karaciğer nekrozu, siklofosamid ve izofosamidin neden olduğu hemorajik sistit, radyoterapi sonrası oluşan akciğer fibrozisi, romatoid artrit ve AIDS de kullanılmakta ve araştırılmaktadır (9).

E vitamininin serbest radikallerle başlatılan oksidatif doku hasarından hücrenin korunmasında primer rolü bulunmaktadır (10). Serbest radikalleri özellikle de peroksit radikallerini toplayarak, zincir kırıcı antioksidan işlev görmektedir. Membran stabilizasyonunda ve membran enzimlerinin modülasyonunda rol oynar. Mikrozomal enzim aktivitesini değiştirme özelliği vardır (11). Prostaglandinlerin ve diğer lipid peroksidasyon ürünlerinin oluşumunu etkileyerek hücrel immüniteyi düzenler. Ateroskleroz gelişmesinde önemli bir risk faktörü olan düşük dansiteli lipoprotein (DDL) damar duvarındaki hücreler tarafından daha yüksek riskli oksitlenmiş DDL'e dönüşmesi E vitamini tarafından inhibe edilir. E vitamininin günlük gereksinimin üstündeki dozlarda verildiğinde kanser türlerine, hava kirliliğine bağlı akciğer lezyonlarına karşı insanı koruduğuna, habitüel aborsiyon, kısırlık, kardiyomyopati, menopozal sendrom, nöromusküler bozukluklar gibi durumlarda terapötik değeri olduğu iddia edilmiş ise de etkinliği hala tartışmalıdır. Günlük diyetle ek olarak E vitamini alınmasının ateroskleroz ve koroner kalp hastalığı riskini azaltması da tartışılmaktadır (12).

Materyel ve Metod

SO₂ ve soğukun etkilerini araştırmak üzere her iki etkenin kontrol edildiği bir sistem düşünülmüştür. SO₂ uygulamak için özel bir düzenek hazırlanmış ve bu düzenek soğuk odaya yerleştirilmiştir. SO₂ solutma düzeneği camdan yapılmış, bir kenarı 70 cm olan küp biçiminde bir kutudur. Sadece pompalar için birer giriş ve çıkış deliği bırakılarak atmosfer havasından yalıtılmıştır. Düzeneğin içinde bulunan hava, elektrik motoru ile çalışan iki hava pompası kullanılarak deney boyunca sürekli yenilenmektedir. Düzeneğin içine temiz hava üfleyen pompaya, üçüncü bir sabit akım pompası bağlanarak istenilen konsantrasyonda SO₂ karıştırılmaktadır. SO₂'nin ortamda homojen olarak dağılmasını sağlamak amacıyla düzeneğin içinde küçük bir vantilatör yer almaktadır. Ayrıca ortamın sıcaklığını izlemek için bir termometre düzeneğe eklenmiştir. Düzenekteki SO₂ konsantrasyonu Ortadoğu Teknik Üniversitesi Çevre Mühendisliği Bölümü'nden yardım alınarak, SO₂ düzeyini saptayan Interscan 7000 Series Compact Portable ve MRU-95/3 CD gaz ölçüm cihazları aracılığı ile ölçülmüş ve 10 ppm olduğu tespit edilmiştir. Farelere soğuk uygulamak için Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı'ndaki soğuk oda kullanılmıştır. Çalışma 30 gün sürmüş ve fareler her gün bir saat süreyle gruplarına göre, belirtilen koşullardan birine ya da her ikisine birden maruz bırakılmışlardır.

*1ppm SO₂ 2860 mikrogram/m³tür.

Çalışmada kullanılan fareler, Swiss Albino türü, 30-40 gram ağırlığında erişkin farelerdir. Çalışmada erkek ve dişi fareler bir arada kullanılmış, gruplar oluşturulurken eşit sayıda dağılımları sağlanmıştır. Fareler çalışma başlamadan iki hafta önce deneyin yapılacağı laboratuvara getirilmiştir. Burada 10'ar fareden oluşan gruplara ayrılarak, özel çelik kafeslere yerleştirilmiş, standart fare yemleri ve çeşme suyu ile beslenmeye başlanmıştır. Bu laboratuvar ortamında farelere deney dışındaki sürelerde sıcaklığı 22-27 °C arasında değişen değerlerde, havalandırması yeterli ve sağlıklı bir ortam sağlanmıştır. Grupların bazılarını koruyucu etkisi araştırılan E vitamini bazılarını ise NAS verilmiştir. İlaç uygulaması yapılmayan gruplara ise kontrol amaçlı olarak aynı yolla ve eşit miktarda serum fizyolojik verilmiştir.

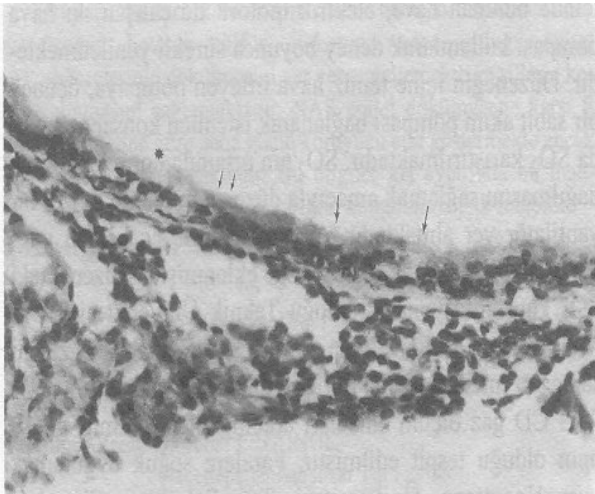
Çalışmada oluşturulan gruplar şu şekildedir:

Oda sıcaklığında tutulan fareler (A,B,C): A Grubu; serum fizyolojik, B Grubu; E vitamini, C Grubu; NAS

Oda Sıcaklığında SO₂'e maruz kalan fareler (D,E,F): D Grubu; serum fizyolojik, E Grubu; E vitamini, F Grubu; NAS

Soğukta SO₂'ye maruz kalan fareler (G,H,I): G Grubu; serum fizyolojik, H Grubu; E vitamini, I Grubu; NAS

E vitamini, 2ml'de 100mg (100 I.U.) dl-alfa tokoferol asetatı içeren E vitamini preparatları kullanılarak, 40-100 mg/kg dozda ve intraperitoneal olarak verilmiştir. E vitamininin ışıktan etkilenerek aktivasyonunu kaybettiği düşünülerek, enjektörler ışığı engelleyecek şekilde siyah kağıtlarla kaplanmıştır. E vitamininin yarılanma ömrü olan 44 saat göz önüne alınarak farelere haftada dört kez enjeksiyon yapılmıştır. E vitamini uygulaması deneyden iki gün önce başlatılmıştır. NAS, 75 mg/kg/gün dozda, serum fizyolojik içindeki çözeltisi hazırlanarak intraperitoneal olarak uygulanmıştır. Enjeksiyonlar NAS'ın yarılanma ömrü olan 4 saat dikkate alınarak, zararlı etkene maruz kalmanın



Şekil 1. Normal Görünümde Trakea (Oda Isısı + Serum Fizyolojik) Yalancı çok katlı silli (-) epitel (-- ve epitel içinde goblet hücreleri (*) Hematoksilen-Eozin X 40.

hemen öncesinde uygulanan tek doz şeklinde yapılmıştır.

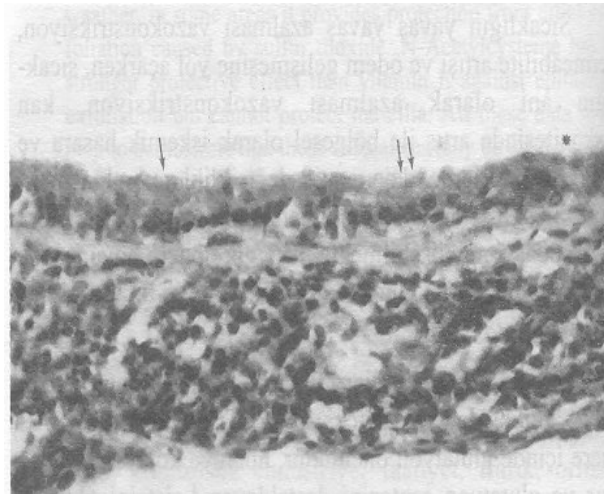
30 günün sonunda farelerin akciğer ve trakea dokuları çıkarılmış, histolojik inceleme için %10'luk formalin içine konulmuş, 72 saat tespit edildikten sonra yıkanmıştır. Ardından düşük dereceli etil alkolden yüksek dereceli etil alkole doğru giden dizilerden geçirilerek dehidrate edilmiştir. Bu işlem için preparatlar sırası ile %70'lik alkolde 1gece, %80'lik alkolde 1saat ve sırasıyla %90, %96 ve %100'lük etil alkolde 1'er saat tutulmuştur. Ksilolde şeffaflandırılıp, daha sonra infiltrasyon işlemi için oda ısısında 1 gece sedir yağında bekletilmiştir. Ardından, önce yumuşak parafin, sonra yumuşak ve sert parafinden geçirilip, sert parafine gömülmüştür. Reichert tipi mikrotom ile alınan 6 mikrometre kalınlığındaki kesitler Hematoksilen-Eozin ile boyanıp Olympus C35AD4 ışık mikroskopunda incelenerek fotoğraflandırılmıştır.

Bulgular

Oda ısısında serum fizyolojik (Grup A), E vitamini (Grup B) ve NAS (Grup C) uygulanan kontrol gruplarında trakeanın normal yapısında herhangi bir değişiklik gözlenmemiştir. Bu gruplarda trakeada yalancı çok katlı epitel yüzeyleri sillerle örtülü olarak ve aralarında tek tek ya da gruplar halinde goblet hücreleri yerleşmiş şekilde gözlenmiştir (Şekil 1)

Oda ısısında SO₂ uygulanan grupta (Grup D), trakeada bazı bölgelerde epitel hücrelerinde apikal yüzlerinde bozulmalar olduğu ve yine bölgesel olarak sillerin kaybolduğu gözlenmiştir (Şekil 2).

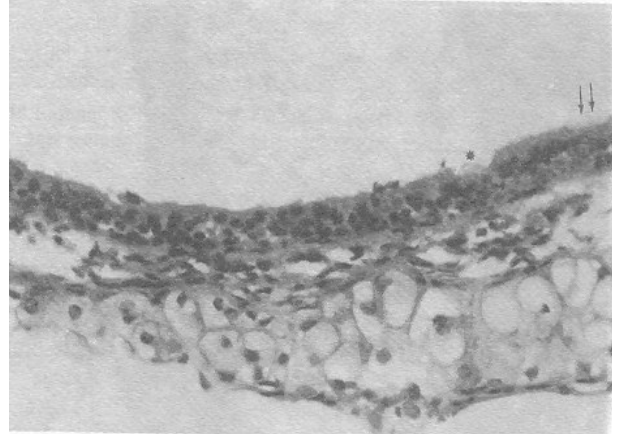
Oda ısısında SO₂ verilen ve beraberinde E vitamini uygulanan grupta (Grup E), E vitamininin belirgin bir etkisi gözlenmemiştir. Trakeada epitelin apikal yüzündeki bozulmaya bağlı olarak ortaya çıkan düzensiz görünüm bu grupta da bulunmaktadır, siller yer yer bölgesel olarak yok olmuştur (Şekil 3).



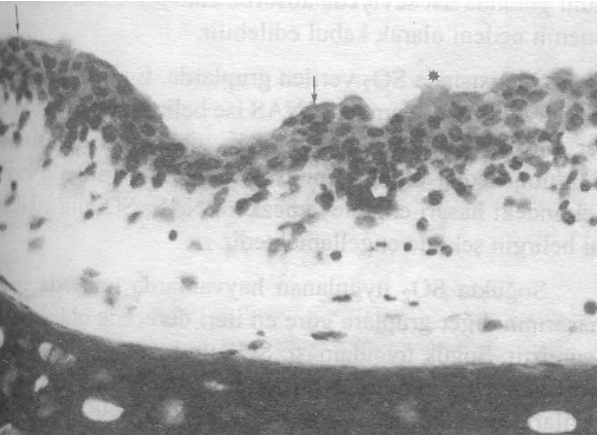
Şekil 2. Trakea (Oda Isısı + SO₂ + Serum Fizyolojik) SO₂ oda ısısında epitel yüzeyindeki sillerin (-) bölgesel kaybolmasına (*), epitelin yer yer dökülmesine ve bazı hücrelerin apikal hücre zarlarında bozulmaya yol açmıştır (--). Hematoksilen-Eozin X40.



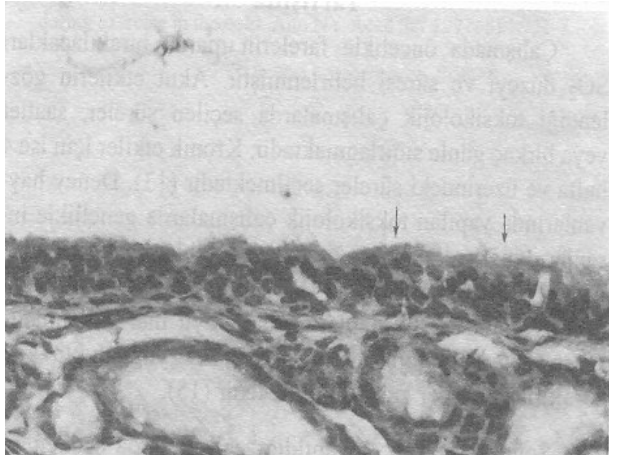
Şekil 3. Trakea (Oda Isısı + SO₂ + E vitamini)
E vitaminin koruyucu etkisinin çok belirgin olmadığı gözlenmektedir. Epitel yüzeyinde siller(-) bölgesel olarak kaybolmuş ve apikal hücre zarlarında bozulma (*) gözleniyor. Hematoksilen-Eozin X 40.



Şekil 4. Trakea (Oda Isısı + SO₂ + NAS)
Epitelin yalnız çok katlı prizmatik görünümünü koruduğu, sillerin ise dağınık ve ince olarak bazı bölgelerde seçilebildiği (--), epitel dökülmesinin hemen hemen hiç görülmediği, bazı ufak bölgelerde yalnızca üst kısımlarda olduğu (*) saptanmıştır. Hematoksilen-Eozin X 40.



Şekil 5. Trakea (Soğuk + SO₂ + Serum Fizyolojik)
Soğukta SO₂ uygulanan grupta sillerin yok olduğu (-), apikal hücre zarlarında bozulma (*) ile birlikte epitelin düzenini yitirip girintili çıkıntılı hale geldiği gözlenmektedir. Hematoksilen-Eozin X 40.



Şekil 6. Trakea (Soğuk + SO₂ + E vitamini)
Soğukta SO₂ ve E vitamini uygulanan grupta epitel dökülmeleri bulunmakla birlikte sillerin yer yer korunduğu gözlenmektedir (-). Hematoksilen-Eozin X 40.

Oda ısısında SO₂ uygulanan ve NAS verilen grupta (Grup F), epitelin yalnız çok katlı prizmatik görünümünü koruduğu, sillerin ise dağınık ve ince olarak bazı bölgelerde seçilebildiği, epitel dökülmesinin hemen hemen hiç görülmediği, bazı ufak bölgelerde ve yalnızca üst kısımlarda olduğu saptanmıştır (Şekil 4).

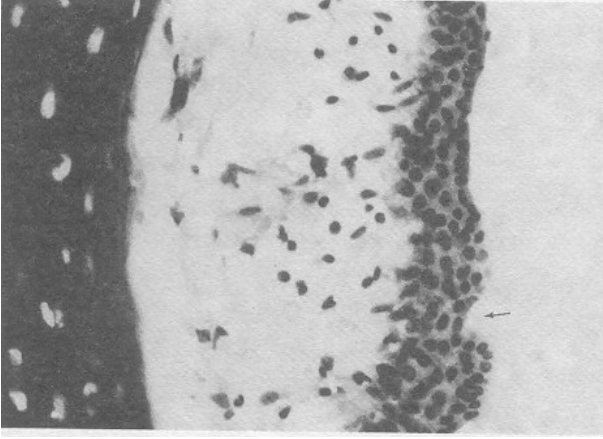
Soğukta SO₂ uygulanan hayvanlarda (Grup G), trakeada epitelin üst yüzü düzenini yitirerek girintili çıkıntılı hale gelmiş, bazı hücrelerin apikal hücre zarları bozulmuş, yer yer epitel dökülmüş, siller de tamamen kaybolmuştur. (Şekil 5).

Soğukta SO₂ uygulanan ve E vitamini verilen grupta (Grup H), oda ısısında aynı etkilere maruz bırakılan grupta

karşılaştırıldığında trakeada sillerin yer yer korunduğu gözlenmiştir. Epitel yüzeyinde düzensizlikler devam etmektedir. (Şekil 6).

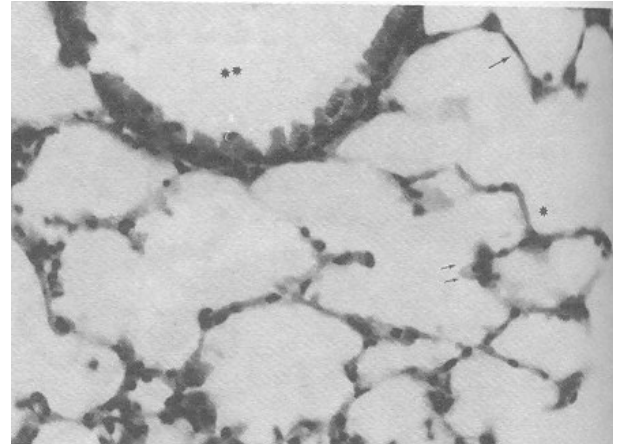
Soğukta SO₂ uygulanan ve NAS verilen grupta (Grup I), SO₂'nin oluşturduğu epitel dökülmesi çok sınırlı bazı alanlarda gözlenmiştir. NAS sil kaybını tam olarak engelleyememiş ancak epitel dökülmesini büyük ölçüde azaltmıştır. Epitelin üst kısımlarının düzenli olduğu gözlenmiştir (Şekil 7).

Bulguların cinsiyet farklılığından etkilenmediği gözlenmiştir Tüm gruplarda akciğerlerin yapıca normal görünümde oldukları belirlenmiştir (Şekil 8). Bronkuslar, bronşoller ve alveol duvarları SO₂'den etkilenmemişlerdir.



Şekil 7. Trakea (Soğuk + SO₂ + NAS)

Epitelde sil kaybı gözlenmektedir. SO₂'nin oluşturduğu epitel dökülmesi çok sınırlı bazı alanlarda mevcuttur (-). Epitelin üst kısmının düzenli olduğu görülmektedir. Hematoksilen-Eozin X 40.



Şekil 8. Normal Görünümde Akciğer

Soğuk ortamda serum fizyolojik uygulanan gruptan normal görünümde bir akciğer kesiti (**) Terminal bronşiol, (*) Alveol, (-) Tip 1 Hücre, (-) Tip 2 Hücre. Hematoksilen-Eozin X 40.

Tartışma

Çalışmada öncelikle farelerin maruz bırakılacakları SO₂ düzeyi ve süresi belirlenmiştir. Akut etkilerin gözlemlendiği toksikolojik çalışmalarda seçilen süreler, saatler veya birkaç günle sınırlanmaktadır. Kronik etkiler için ise 4 hafta ve üzerindeki süreler seçilmektedir (13). Deney hayvanlarında yapılan toksikolojik çalışmalarda genellikle insanların maruz kalabileceği dozların 100 katı ve üzerindeki dozlar kullanılmaktadır (14). Genel olarak düşük konsantrasyonda toksik ajanlara yıllar boyu maruz kalmanın oluşturduğu biyolojik hasar ile yüksek yoğunluklu kısa süreli risk eşdeğer kabul edilmektedir (15).

Soğuk stresinin kullanıldığı çalışmalarda seçilen sıcaklıklar, o ülkede kış aylarında yaşanan sıcaklık derecesine göre değişmektedir. Bununla beraber seçilen sıcaklıkların genellikle 0-4 °C arasında olduğu görülmektedir. Örneğin ani olarak soğukla karşılaşmaya yanıt olarak gelişen tiroid hormon sekresyonunun artışının araştırıldığı bir çalışmada fareler 4°C'ye konularak 30 dakika tutulmuşlardır (16). Yine benzer şekilde, soğuk stresine maruz bırakılan sıçanlarda fizyolojik değişimlerin gözlemlendiği bir çalışmada, hayvanlar 1-4°C arasında 3 saat süreyle tutulmuşlardır (17). Uygulanacak E vitamini dozu belirlenirken, daha önceki çalışmalarda deney hayvanları için kullanılan 40-100 mg/kg doz göz önüne alınmıştır (18). NAS dozu belirlenirken de daha önce yapılan çalışmalar dikkate alınmıştır ve doz 75 mg/kg olarak belirlenmiştir (19, 20).

Araştırmamızın oda ısısında serum fizyolojik, E vitamini ve NAS verilen kontrol gruplarında trakeanın normal yapısında herhangi bir değişiklik gözlenmemiştir. Bu gruptaki sonuçlara bakarak, E vitamininin ve NAS'ın normal koşullarda etkisinin olmadığı düşünülebilir. SO₂ bu çalışmada kullanılan dozlarda trakeada belirgin değişimler oluştururken, akciğer dokusunu etkilememiştir. SO₂'nin solu-

num yolunda üst seviyede absorbe ediliyor oluşu bunun en önemli nedeni olarak kabul edilebilir.

Oda ısısında SO₂ verilen gruplarda, E vitaminin belirgin bir etkisi gözlenmemiş, NAS ise belirgin koruyucu etkiler oluşturmuştur. Buna göre E vitamini, oda ısısında SO₂'nin, neden olduğu epitel dökülmesi ve sillerin kaybı şeklindeki hasarı engelleyemezken, NAS, SO₂'nin etkilerini belirgin şekilde engellemektedir.

Soğukta SO₂ uygulanan hayvanlarda trakeada epitel hasarının diğer gruplara göre en ileri derecede olduğu gözlenmiştir. Soğuk uygulaması, SO₂'nin toksikolojik etkilerini arttırmaktadır. Soğuk ve kuru havanın hava yollarındaki sıvıların osmolaritesini arttırdığı, hava yolu düz kaslarında konstriksiyona yol açtığı bilinmektedir (21). Buna bağlı olarak gelişen bronkokonstriksiyon, SO₂'nin akciğerlerin alt kesimlerine ulaşmasını azaltarak, gazın üst solunum yollarında daha fazla birikmesine ve bu bölgedeki hasarın artışına yol açabilir. Soğukta gelişen vazokonstriksiyon sonucu, zararlı etkenin dolaşım yoluyla uzaklaştırılmasının engellenmesi de bu olayda etkili olabilir.

Sonuç olarak soğuk havada SO₂'nin trakea üzerinde oluşturduğu şiddetlenmiş hasara karşı, E vitamini ve NAS'ın koruyucu etkileri bulunmaktadır. E vitamini sillerin yer yer korunmasını sağlarken, NAS'ın epitel dökülmesine karşı E vitaminine göre daha güçlü koruyucu etkisi olduğu gözlenmektedir. Bu bilgiler kış aylarında bu maddelerin koruyucu olarak birlikte kullanımına ışık tutabilir.

KAYNAKLAR

1. Tünay O, Alp K. Hava Kirlenmesi Kontrolü. İstanbul: İstanbul Ticaret Odası Yayınları, 1996.
2. Amdur MO. Toxicological appraisal of particulate matter, oxides of sulfur and sulfuric acid. J Air Pollut Control Assoc 1969; 19:638-44.

3. Brain JD. The uptake of inhaled gases by the nose. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1970; 29:538-40.
4. Carson JL, Collier AM, Hu SC, Smith CA, Stewart P. The appearance of compound cilia in the nasal mucosa subjects following acute, in vivo exposure to sulfur dioxide. *Environ Res* 1987; 42:181-4.
5. Llacuna S, Gorriz A, Durfort M, Nadal J. Effects of air pollution on passerine birds and small mammals. *Arch Environ Contam Toxicol* 1993; 24:59-66.
6. Frank NR, Yoder RE, Brain JD. SO₂ absorption by the nose and mouth under conditions of varying concentration and flow. *Arch Environ Health* 1969; 18:315-22.
7. Cotran RS, Kumar V, Collins T. *Robbins Pathologic Basis of Disease*, Sixth Edition, WB Saunders Co, U.S.A.: 1999; 435.
8. Perchellet EM, Maatta EA, Abney NL, Perchellet JP. Effects of diverse intracellular thiol delivery agents on glutathione peroxidase activity, the ratio of reduced/oxidized glutathione, and ornithine decarboxylase induction in isolated mouse epidermal cells treated with 12-O-Tetradecanoylphorbol-13-Acetate. *J Cell Physiol* 1987; 131:64-73.
9. De Vries N, DeFlora S. N-Acetyl l-cysteine. *J Cell Biochem* 1993; 17F Suppl: 270-7.
10. Tappel AL. Vitamin E and free radical peroxidation of lipids. *Ann NY Acad Sci* 1972; 203: 12-28.
11. Chow CK, Gariola G. Influence of dietary vitamins and selenium on metabolic activation of chemicals to mutagens. *J Agr Food Chem* 1984; 32: 443-7.
12. Kayaalp SO. *Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji*. Ankara: Hacettepe Taş Yayınevi, 1998: Cilt 2: 2890.
13. Utell MJ, Samer JM. Particulate air pollution and health: New evidence on an old problem. *Am Rev Respir Dis* 1993; 147: 1334-5.
14. Bascom R, Bromberg P, Chapel H, et al. Health effects of outdoor air pollution. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 153:3-50.
15. Haider SS. Effects of exhaust pollutant sulfur dioxide on lipid metabolism of guinea pig organs. *Ind Health* 1985; 23:81-7.
16. Kotani M, Onaya T, Yamada T. Acute increase of thyroid hormone secretion in response to cold and its inhibition by drugs which act on the autonomic or central nervous system. *Endocrinology* 1973; 92 (1): 288-94.
17. Beattie D. Physiological changes in rats exposed to cold/restraint stress. *Life Sci* 1978; 23:2307-14.
18. Chow KC. Effect of dietary vitamin E selenium on rats: pyruvate kinase, glutathione peroxidase and oxidative damage. *Nutr Res* 1990; 10: 183-94.
19. Wegener T, Sandhagen B, Saldeen T. Effects of N-Acetylcysteine on pulmonary damage due to microembolism in the rats. *Eur J Respir Dis* 1987; 70:205-12.
20. Wong M, Wells PG. Effects of N-Acetylcysteine on fetal development and on phenytoin teratogenicity in mice. *Teratogen Carcin Mut* 1988;65-79.
21. Sandsund M, Faerevik H. Effect of cold and warm air on lung function and physical performance in asthmatic and nonasthmatic athletes during exercise in the cold. *Ann NY Acad Sci* 1997; 813:751-7.