

Sülfidler ve Aşırı Duyarlılık Reaksiyonları

F. Esra Güneş

Marmara Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Beslenme ve Diyetetik Bölümü, İstanbul - Türkiye

Yazışma Adresi / Address reprint requests to: F. Esra Güneş
Marmara Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Beslenme ve Diyetetik Bölümü, Kartal, İstanbul - Türkiye
Elektronik posta adresi / E-mail address: fegunes@marmara.edu.tr
Kabul tarihi / Date of acceptance: 13 Ağustos 2014 / August 13, 2014

ÖZET

Sülfidler ve aşırı duyarlılık reaksiyonları

Sülfidler, gıda teknolojisinde gıda katkı maddesi olarak kullanılmaktadır. Ancak yapılan çalışmalarda, bazı bireylerde, sülfid içeren gıdaların ya da içeceklerin sindirilmesi, sülfür dioksitin solunması ve sülfid içeren ilaçların tedavi amacıyla kullanılması sonucunda, hayati yönden tehlikeli birçok tepkime olduğu gösterilmektedir. Sülfidlere aşırı duyarlılığı olan bireylerin korunması amacıyla sülfid kullanımında bazı düzenlemelere gidilmesi gerekmektedir.

Anahtar sözcükler: Sülfid, aşırı duyarlılık, gıda katkı maddesi

ABSTRACT

Sulfites and hypersensitivity reactions

Sulfites are used as food additives in food technology. However conducted studies revealed that in some individuals sulfites cause many life-threatening reactions associated with consumption of sulfide-containing foods and beverages or sulfide-containing drugs and also inhalation of sulfur dioxide. Therefore regulations should be arranged in order to protect individuals with hypersensitivity to sulfite.

Key words: Sulfite, hypersensitivity, food additives

GİRİŞ

Tanım

Sülfidli maddeler terimi, genel olarak SO₂ gazı ya da hidrojen sülfidin sodyum, potasyum ve kalsiyum tuzları (bisülfid), disülfid (metabisülfid) veya sülfid iyonlarını kapsamaktadır. Bunların hepsi, besinlerle reaksiyona girdikten sonra, verilen pH, iyonik güç ve nonelektrolit konsantrasyonda, aynı iyonik ya da iyonik olmayan türlere dönüştükleri için kimyasal yönden birbirlerine benzer yapıdadır (1).

Bağlı ve serbest sülfid formları arasında bir denge vardır. Sülfidin bileşik formları, serbest sülfid için bir kaynaktır. Sülfidlerin aktivasyonu, serbest sülfidlere bağlıdır (2).

Sülfidler, proteinlerin özellikle sistein amino asidinin disülfid bağlarıyla reaksiyona girmektedir. Reaksiyonun sonucunda bir Tiyol (R-SH), bir S-Sulfonat (R-SSO₃) ve serbest sistin oluşmaktadır. Sülfidlerin üçüncül aminlerle reaksiyonu sonucunda aminbisülfidler meydana gelmektedir. Aminler ve tiyoller arasındaki bu reaksiyonlar, özellikle buğday unundan hamur hazırlanmasında önem kazanmaktadır. Proteinlerin disülfid bağları, elverişsiz bir elektronik çevre veya sterik engellemeden dolayı inaktif duruma geçebilmektedir. Denatüre proteinler, bu sülfidolizis reaksiyonlarına daha yatkındır (2,3).

Sülfidler, tiamin, askorbik asit, B₁₂ vitamini ve K vitamini ile reaksiyona girer. Tiaminin sülfidolizisi, vitaminin besin değerini yokettiği için sağlığa zararlı olarak kabul edilir. Kobalaminlerin oluşumunda bulunan hidroksi kobalamin, sülfidle stabil bir bileşik meydana getirir. Kobalaminler, sülfidlerin, sülfidlere oksidasyonunu katalize ederler. Bunların yanısıra sülfidlerin, K vitamininin sentetik formu olan menadionun C 2-3 pozisyonundaki çift bağı ile reaksiyona girerek oluşturduğu sülfonat bileşiği, vücuda alındığında çözünerek K vitamini etkisini gösterir. Ayrıca sülfidler, A vitaminin ön maddesi olan β-karoteni, lipid peroksidasyon ve serbest radikallerin oluşumu sonucu yıkımlarlar. Bisülfidler, folat ve hidrofolatlarla pH 6.5'te reaksiyona girerler. Oluşturdukları bileşik, oksijenin bulunduğu ortamda stabil olamamaktadır (2,4).

Sülfidlerin in-vivo ve in-vitro şartlardaki etkinliği Tablo 1'te görülmektedir.

Sülfidler, piridin ve flavin nükleotidleri ile reaksiyona girerler. Nikotinamid adenin dinükleotid (NAD), flavin adenin dinükleotid (FAD), flavin mononükleotid (FMN) ile stabil olmayan bileşikler oluşturur. Eğer bu nükleotidler, bir enzim veya bir proteinle bağlanırlarsa bu stabilite artabilir. Sülfidlerin nükleik asit ve nükleotidler arasında oluşturduğu çeşitli reaksiyonlar, sülfidlerin mutajenitesine karşı koruyucu rol oynamaktadırlar. Sülfidler, urasil, sitozinin C-5-6 çift bağları-

Tablo 1: Sülfidin in-vivo ve in-vitro Koşullardaki Etkinliği (5).

Reaksiyon Tipi	Örnekler
İlave etme	a. Aldehit ve ketonlarla hidroksisülfonat bileşiklerinin oluşumu. b. Flavin nükleotidler (urasil, stozin), piridin nükleotidlerdeki C=C bağları ile reaksiyonu.
Sülfitolizis	a. Tiaminin bağlanması. b. Disülfid bağlarının lizisi. c. S-sülfosistein, tiyosülfatın oluşumu.
Serbest radikal reaksiyonlar	a. Zincir mekanizması yoluyla süperoksitle reaksiyona girmesi b. Hücresel öğelerin oksidasyonu.
Enzimlere olan etkisi	a. Çeşitli flavoproteinlerin alkilasyonu. b. Sülfatazların güçlü inhibisyonu.
Nükleik asitlerle reaksiyonu	a. Aktivitenin kaybolmasıyla DNA'nın modifikasyonu. b. Bakteriofajların inaktivasyonu. c. DNA ve RNA'nın proteinlerle çapraz-bağ oluşumu.
Kültürde hücrelere etkisi	a. DNA sentezinin inhibisyonu b. Fibroblastların gelişiminin inhibisyonu c. Lenfositler için sitotoksitenin oluşumu.
Molibdenle beslenen ve Molibden yetersizliği olan sıçanlara etkisi	a. Sağlık üzerine etkisinin kolay anlaşılabilmesi b. Sülfid, S-sülfosistein ve tiyosülfatın idrardaki düzeyinin artması c. Yüksek adenokarsinoma insidansı.

na bağlanmaktadır. Urasil ile reaksiyon, pH 7'de hızlı bir şekilde oluşurken, farklı pH'larda sülfidin konsantrasyonuna göre gelişir. Sitidin ile oluşan sülfid bileşiği, yüksek sülfid konsantrasyonunda ve asidik pH'da stabil durumdur. Sülfidler, birincil ve ikincil aminlerle N-sitozinler üretmek için sitozinin transaminasyonunu katalize eder. Bu reaksiyonda ara ürün olan 5,6-dihidrositozin-6-sülfanat, bazı durumlarda urasil vermek üzere deaminize olur. Deaminasyon, sülfid tarafından katalize edilir ve bu optimum pH 5'te oluşur. Düşük sülfid konsantrasyonunda ve fizyolojik pH'da deaminasyonun hızı oldukça yavaştır (2).

Sülfidin aerobik oksidasyonunda, serbest radikaller oluşur. Bu serbest radikaller, üridinin ve sitidinin glikozidik bağlantılarının ayrılmasına, poliüridilik asid ve polisitidilik asidin zincirlerinin bölünmesine, DNA'da, faz T7'de fosfodiestere bağlarının kırılmasına, transfer RNA'nın küçük öğeleri olan 6-isopenteniladenosin ve 4-tiyourasilini içeren nükleik asitler ve onların türevleri ile reaksiyonların olmasına neden olmaktadır. Ayrıca, sülfid içeren mutasyonların, 5-metilsitozinin timine deaminasyonu sonucu olabileceği düşünülmektedir (2).

Metabolizması

Dışarıdan emilim veya solunum yolu ile vücuda alınan sülfidin metabolizmasındaki ana yol, sülfata enzimatik yolla oksidasyonudur. Bu yol, sülfür içeren aminoasitlerin katabolizmasında da terminal bir adımdır. Normal şartlar altında,

insanlar tarafından günlük oluşturulan endojen sülfidler miktarı, günlük olarak eksojen olarak alınan sülfidin miktarından önemli oranda daha fazladır (6). Endojen sülfid, sülfür içeren aminoasitlerin (sistein, sistin, metiyonin) katabolizması sonucu oluşur. Çok hızlı bir şekilde okside olarak sülfata çevrildiği ve idrarla dışarı atıldığından dolayı endojen sülfidin, kan ve diğer dokularda tespit edilmesi imkansızdır. Normal olarak, insanların günlük idrarla dışarı attıkları sülfid miktarı 2400 mg düzeyindedir. Bu miktarın 2300 mg'ı endojen sülfitten kaynaklanır (2).

Sülfid metabolizmasında yer alan enzim, sülfid oksidaz enzimidir. Sülfid oksidaz, memelilerin dokularında, akciğer, kalp ve böbrekte yüksek oranda bulunmaktadır. Sülfid oksidaz, sülfidin (SO_3^{2-}) sülfata (SO_4^{2-}) oksidasyonunu katalizleyen molibdopterin içeren enzimdir. Bu reaksiyon, kükürt ihtiva eden amino asitlerin (sistein ve metiyonin) ve sülfatlar gibi membran bileşenlerinin oksidatif degradasyonu için terminal bir adımdır (7). Bu enzimin eksikliği, sülfidin, tiyosülfatın ve sistein-S-sülfonatın idrarda atımının artması ile karakterizedir (8). Bu durum, doğuştan var olan bir yetersizlik olup, esansiyel molibden kofaktörünün metabolizmasında veya apoenzimdeki bir yetersizlik nedeniyle oluşmaktadır. Bu yetersizliğin ileri derecelerinde, göz lenslerinde bozukluk ile mental ve fiziksel retardasyona neden olan nörolojik anomaliler gözlenmektedir. Sıçanlara, Tungsten içerikli bir diyet verildiğinde, molibdenin tungstenle yer değiştirdiği ve bu şekilde sülfid oksidaz enzim aktivitesinin azaldığı saptanmıştır (6,9,10).

Sağlıklı insanlarda, sülfidlerin sindirimi sonucu metabolizmada bisülfid oluşumu ile sülfid oksidaz aktivitesi yoluyla sülfidin metabolize olması arasında sürekli bir etkileşim bulunmaktadır. Bu faktörler, plazma ve dokularda bulunan bisülfid konsantrasyonunu belirlemektedir. Sülfid, dokularda yüksek konsantrasyonda bulunduğu, betamerkaptopiruvatla reaksiyona girerek inorganik tiyosülfatı oluşturur (6).

Sıçanların sülfid oksidaz enzim aktivitesi oldukça yüksektir ve Rhesus maymunu ile tavşaninkinden 3-5 kat, insaninkinden ise 10-20 kat daha fazladır. Sülfid oksidaz, mitokondrioların intramembranöz boşluğunda, subselüler olarak lokalize olmuştur. Enzim, bir molibdopteindir ve hem molekülüne ilave olarak bir apoenzimi bulunmaktadır. Reaksiyon mekanizması, enzimin molibden tarafına, sülfitten, elektron transferinin gerçekleşmesi şeklinde oluşur. Daha sonra elektronlar önce hem kısmına, ardından mitokondrial solunum zincirinin bir parçası olan sitokrom C'ye transfer edilir. Bu reaksiyon sonucunda, sülfat, 1 mol ATP ve su oluşur. Memeli türlerinde, sülfid oksidaz kapasitesi yüksek düzeydedir. İn-vitro koşullarda yapılan çalışmalarda, sülfid oksidaz enziminin, 48 gr SO₂/kg/gün sülfidi okside etme gücüne sahip olduğu belirtilmektedir. Normalde, üriner yolda sülfite rastlanmadığı için sülfid metabolizmasının oldukça hızlı olduğu ifade edilebilir. Gastrointestinal sistemde sülfid, çok hızlı bir şekilde emilir, oral yolla alınan sülfidin çok az bir kısmı dışkı ile atılır.

Sülfid metabolizmasında, sülfid oksidaz yolunun dışında tiyosülfat ve sülfür sülfonat bileşiklerinin olduğu küçük yollar mevcuttur. Tiyosülfat, sülfidin 3-merkaptopiruvat ile reaksiyona girmesiyle meydana gelir. Bu reaksiyon, 3-merkaptopiruvat sülfür transferaz enzimi tarafından katalize edilir. Sağlıklı insan ve sıçanların idrarlarında oldukça düşük seviyede tiyosülfat belirlenmiştir. Fakat sülfid oksidaz yetersizliği olanlarda idrarda görülen tiyosülfatın miktarı oldukça yüksektir.

S-Sülfonat bileşikleri, enzimatik olmayan şekilde, sülfidin, sistein ve glutatyonda bulunan disülfid bağları ile reaksiyonu sonucu oluşur. Sistein-S-Sülfonat, sülfid oksidaz yetersizliği olan bireylerin idrarlarında görülmektedir. S-Sülfonatlar, ekstraselüler sıvıda bulunduğundan dolayı eksojen sülfidin metabolizması açısından önem taşımaktadır. Rhesus maymunu ve tavşanlara ağız yolu, inhalasyon ya da enjeksiyonla eksojen sülfid verildikten sonra, plazmalarında S-Sülfonatlar saptanmıştır. Sıçanların ince barsaklarında bulunan sülfid oksidaz enziminin aktivitesi yüksek oldu-

ğu için, sıçanların plazmasında S-Sülfonatlar tespit edilememektedir (2).

Bazı bileşik sülfidler, inorganik sülfidlere metabolize olurlar. Örnek olarak, ince barsakta, nötral pH'da, glikoz hidrok-sisülfonat, serbest sülfite hidrolize olur. Sülfidlenmiş sıçan serum proteini, sıçanlara verilerek, reaksiyonun gelişimi 24 saat boyunca izlendiğinde, %40-55 oranında sülfat olarak idrarla atıldığı, gaitada bulunduğu ve %7-17 oranında vücut dokularında bulunduğu saptanmıştır. Sülfidlenmiş proteinler, sülfata çok hızlı bir şekilde metabolize olurlar. Sülfidin Maillard reaksiyonundaki etkinliği sırasında oluşan 3-deoksi-4-sülfoheksosulos (DSH), bileşik sülfid olup, metabolizması son yıllarda detaylı şekilde incelenmiştir. DSH, oral yoldan, fare ve sıçanlara verildiğinde, farelerde dozun %50'si gaitada, %29'u idrarda tespit edilmiştir. Sıçanlarda ise dozun %58.5-73'ü dışkıda, %16.5-31'i idrarda bulunmuştur (3).

Son çalışmalar, SO₂ ve bunların türevlerinin sülfid oksidasyon ve karaciğer, beyin, akciğer, dalak ve mide gibi organlarda DNA hasarı sürecinde oksidatif strese neden olduğunu belirtmektedir. Buna ek olarak, mide lezyonlarının ve apoptozun sodyum metabisülfid ile tetiklendiği gösterilmiştir. Ghrelin'in ise mide hareketlerini ve boşalmasını artırmak için, stres ve iskeminin neden olduğu mide perfüzyon yaralanmalarına karşı ve sodyum metabisülfid kaynaklı mide hasarında mide mukozasını korumak için etkin olduğu saptanmıştır (11-13).

Rumende bulunan sülfürün durumu incelendiğinde, inorganik S'ün Cu ve Mo ile etkileşiminin olduğu gözlenmiştir. Kükürt, rumeni sülfid olarak emilerek terkeder. Kükürtün kullanılma durumu birkaç faktöre bağlıdır. Bunlar, azotun kullanılması, ağız yoluyla alım miktarı, rumen mikroorganizmaları tarafından kükürtün kullanılma oranı, fermente karbonhidrat miktarıdır. Bu faktörleri, rumenin pH'sı ve sülfidin emilimi etkilemektedir. Eğer Mo açısından düşük, fakat S açısından yüksek bir diyet verildiğinde, rumende sülfid konsantrasyonunun arttığı, Cu miktarının azaldığı saptanmıştır. Ayrıca S, Mo, Cu dengesini sağlamada rumendeki protozoaların etkisi olduğu belirtilmektedir (14).

Farklı SO₂ dozları veren çeşitli sülfidlerin farklı düzeyleri mevcuttur. Teorik olarak verilen SO₂'nin yüzdesi, pratikte kullanılan düzeylerin hesaplanmasına yardımcı olur. Eklenen sülfidin besinle hızla reaksiyona girerek, sülfata okside olması veya buharlaşmasından dolayı, daha sonra besinde aynı miktarda sülfid bulunması imkansızdır. Besine sülfid

Tablo 2: Genel Olarak Besinlerdeki Maksimum SO₂ Düzeyleri (15).

Besinler	Manier-Williams yolu ile tespit edilen maksimum SO ₂ düzeyleri (ppm)
Unlu gıdalar	30
Bira	25
Şarap	275
Çay	90
Baharat ve çeşniler	30
Sirke	75
Süt ürünleri	200
Kurutulmuş balık	200
Karides (donmuş veya taze)	100
Jelatin	40
Tahıl ürünleri	200
Et suyu ve salça	75
Reçeller ve jeller	30
Kurutulmuş meyve	2000
Meyve suları	300 -1000 (konsantre)
Maraschino kirazı	150
Kurutulmuş sebze	200
Kurutulmuş patates	500
Donmuş patates	50
Sebze suyu	100
Melaslar	300

eklerken, depoda bekleme zamanı, ısı ve pH gibi etkenlerin de gözönünde bulundurulması gerekmektedir (3). Genel olarak, besinlerdeki maksimum SO₂ düzeyleri Tablo 2'de gösterilmektedir:

Günlük alınan SO₂ miktarının artması, SO₂ içeriği fazla olan besinlerin daha çok tüketilmesinden kaynaklanmaktadır. Fransa'da yapılan bir araştırmada, içki tüketmeyenlerin ortalama 20 mg/gün, içki tüketenlerin ise 31.5 mg/gün sülfid aldıkları ortaya konulmuştur (16). Tablo 3'de bir lokantada, bir öğünde, vücuda alınan sülfidli gıdalar gösterilmektedir (17).

Serbest sülfidler ağzdan alındığında akut toksisitesi zayıftır. Sülfidin toksisitesi üzerine yapılan ilk çalışmalarda gözlenen toksik etkilerin çoğu, tiamin eksikliğine bağlı olduğu düşünülerek fazla önemsenmemektedir. Çünkü, 1900'lü yılların başında sülfidin tiamini inhibe etmesi henüz bilinmemektedir. Sülfid çalışmalarında, oluşan tiamin eksikliği problemi, içme suyuna sülfid eklenmesi, besinin tiaminle

zenginleştirilmesi ya da sülfidin mideye tüple verilmesi ile halledilmiştir. Fitzhugh ve ark. (18) tarafından yapılan çalışmada fareler iki yıl süreyle %0.05-2 NaHSO₃ içeren besinlerle beslendiğinde, %0.1 ve daha yüksek düzeylerde toksik etki oluşmuş; gelişim gecikmesi, klinik belirtilerde anormallikler (ishal, aşırı sinirlilik, gözlerde zayıflama vb.), rahimde kahverengileşme, testislerde küçülme, gastrik epitel hücre sayısının artması gözlenmiştir. 1960-1970'lerde yapılan çalışmalarda, tiaminin yanısıra besinlerdeki diğer faktörlerin de bu konuda etkin olduğu ve dolayısıyla Fitzhugh ve ark.'nın çalışmasının sonuçlarının da bu faktörlerden etkilenmiş olabileceği savunulmuştur. Daha sonra, Lockett ve Natoff (19) ile Cluzan ve ark. (20)'nin fareler üzerinde yaptıkları çalışmalarda hiçbir toksik etki tespit edilmemiştir. Till ve ark. (21) tarafından fare, domuz ve bildircin üzerinde yapılan çalışmada, %0.125-2'lik Na₂S₂O₅'ün iki yıl süreyle diyetleriyle verilmesi sonucunda, %2 oranında sülfid alanlarda hafif depresyon gelişimi gözlenmiş, gaitada gizli kan saptanmış, ön ve arka mide duvarında belirgin hiperplastik lezyonlar açığa çıkmıştır. Çalışmada, diyetle %0.25 oranında alınan sülfidin hiçbir yan etkisi tespit edilmemiştir. Bu sonuçlar, 1974, 1983, 1987 yıllarında, JECFA (Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives) tarafından, 0.7 mg SO₂/kg ADI (Acceptable Daily Intakes) saptanmasında yol gösterici olarak kullanılmıştır.

Yapılan diğer çalışmada, gıda katkı maddelerinden Sodyum sülfid, Sodyum benzoat ve bir flavonoid olan kurkumin'in obezite ile ilişkilendirilen kronik inflamasyon durumunda adipositlerden leptin salınımına etkisinin olabileceği gösterilmiştir. Besin kaynaklı katkı maddelerinin tüketimi sırasında leptin salınımının azalması obezite etki olarak görülebilir ve besin alımını etkileyen merkezi sinir sisteminin maruz bırakıldığı leptinin dolaşımdaki tüm miktarını azaltır (22).

Sülfidler, yüksek konsantrasyonlarda ve düşük pH'da maya, E. coli ve Vicia faba türlerinde çeşitli şekilde mutasyon oluşturduğu yapılan çalışmalarda gösterilmiştir. Bununla birlikte sülfidler herhangi bir şekilde karsinojenik etkinliği

Tablo 3: Yüksek Sülfid İçeriğine Sahip Bir Lokanta Öğününün Sülfid İçeriği (17)

Yemeğin Adı	Servis Miktarı (g)	Total SO ₂ (ppm)	Tüketildiği Zaman Total SO ₂ (mg)
Sülfidlenmiş yeşil salata	100	500	50
Kurutulmuş patates	150	75	11
Karides	50	40	2
Şarap	250	120	3
Total alım			93

Tablo 4: Sülfidlerin Medikal ve Kozmetik Alanda Kullanımı

Kozmetik	Saç boyaları ve renk açıcılar, ev temizleme ürünleri, cilt rengi açıcılar, bronzlaştırıcı losyonlar, yaşlanma-karşıtı kremler, cilt temizleyiciler, gözaltı kremleri, vücut duş kremleri, saç spreyleri, parfümler, allıklar vb.
Medikal	Topikal anti-fungal ve kortikosteroid kremler ve merhemler (örneğin Trimovate, Timodine, Aureocort, Aureomycin, Nizoral, Nystatin, Lustra, Psoradrate), adrenalin, izoprenalin, izoproterenol, isoetarin, fenilefrin, deksametazon ve enjektabl kortikosteroid, dopamin, lokal anestezipler, propofol, aminoglikozid antibiyotikler, metoklopramid, doksisisiklin ve B kompleks vitaminleri

hakkında bir çalışmaya rastlanılmamıştır (2,3).

Sülfidler, kimyasal ve farmakolojik açıdan çeşitli amaçlarla kullanılırlar. Kullanılan sülfid miktarı, korunacak bileşimin cinsine, miktarına, paketlemenin çeşidine, sülfid türevine bağlı olarak değişim gösterir (6). Alupent, bronkosol, isuprel, mikronefrin ve vaponefrin gibi bronş açıcılar, novacaine, xylocaine gibi lokal anestetikler, celestone, decadron ve hidrokorton gibi enjekte edilebilir kortikosteroidler, amikin, garamisin ve nebsin gibi enjekte edilebilir antibiyotikler, aramin, intropin ve levofed gibi oftalmik damlalar, deksametazon, predmild gibi kortizon etkisine sahip ve yara-yanıklara sürülen sülfasefamidler ve tedaviye yönelik beslenme çözeltileri ile diyaliz çözeltileri de sülfid içermektedirler. Tablo 4'de sülfidlerin medikal ve kozmetik kullanımları gösterilmiştir (23).

Aşırı Duyarlılık Reaksiyonları

Yapılan çalışmalarda, bazı bireylerde, sülfid içeren gıdaları ya da içecekleri sindirme, sülfür dioksiti soluma ve sülfid içeren ilaçları tedavi amacıyla kullanma sonucunda, hayati yönden tehlikeli olan birçok tepkime olduğu gösterilmektedir. Daha çok astımlı kişilerde görülen bu reaksiyonların en önemlisi bronşial hiperaktivitedir (6).

Sülfidlerin neden olduğu reaksiyonların en ciddi olanları ise anafilaktik şok, bilinç kaybı ve ölümdür. Diğer belirtiler ise, hızlı solunum, nefes darlığı, hırıltılı nefes alma, göğüs daralması, yüksek tansiyon, taşikardi, horlama, güçsüzlük, kurdeşen, ödem, kaşıntı, nezle, göz mukozası iltihabı, yutma güçlüğü, bulantı ve ishaldir. Sülfid duyarlı bir reaksiyonu tespit etmede kullanılan kriterler arasında, sülfid reaksiyonlarına önceden maruz kalma ve belirtilerin başlangıç hızı sayılabilir. Solunum yolu veya deri altından enjeksiyonla sülfid alımından sonra, reaksiyonların başlangıcı genelde hızlıdır, aniden veya bir kaç dakika içinde ortaya çıkar. Sülfidler kapsül şeklinde ya da hazırlanmış gıdalarla verildiğinde, reaksiyonun gözlenmesi ortalama 25-30 dk.da olup, başlan-

gıç daha uzundur (23).

Sülfidli besinlerin tüketilmesi nedeniyle oluşan reaksiyonlar, besindeki sülfid miktarına, bireyin duyarlılık başlangıcına, besinin çeşidine, besindeki sülfidin yapısına, sindirilen besinin miktarına ve bireyin sülfid duyarlılığı mekanizmasına bağlıdır (2,3,24,25).

Sülfidlere karşı oluşan aşırı duyarlılık mekanizması tam olarak açıklanamamıştır. Öne sürülen teorilerde, Ig E'nin dolaylı olarak etkilenme reaksiyonu, sülfid oksidaz eksikliği ve kolinerjik refleks mekanizması üzerinde durulmaktadır (8).

Çalışmalarda, sülfid duyarlılığı olan hastaların içinde, sülfidlere karşı alerjik reaksiyon varlığını gösterecek şekilde Ig E göstergesi olan Prausnitz-Kustner (P-K) reaksiyonunun pozitif sonuç verdiği sadece bir hasta saptanmış olup, pozitif cilt hassasiyeti olan diğer hastada ise P-K reaksiyonunun negatif sonuç verdiği gözlenmiştir (26).

Yapılan bir çalışmada, sülfid oksidazın (SOX, EC 1.8.3.1) ksenobiyotik metabolizması üzerine eksikliğinin olası etkileri araştırılmıştır. Bu amaç için içme suyu ile 200 ppm tungsten eş zamanlı ilavesi ve düşük molibden diyet ile sıçanlarda SOX eksikliği sağlanmıştır. Öncelikle, SOX yetersizliğini doğrulamak için karaciğer SOX etkinliği ölçülmüştür. Daha sonra, SOX-eksik farelerde ilaç metabolize edici enzimlerdeki aminopirin N-demetilaz, anilin 4-hidroksilaz, aromataz, kafein N-demetilaz, sitokrom b5 redüktaz, eritromisin N-demetilaz, etoksiresorufin O-ditilaz, glutatyon S-transferaz, N-nitrosodimetilamin N-demetilaz ve pentoksiresorufin O-ditilaz aktivitesi değişiklikleri takip edilerek belirlenmiştir. Sonuçlarda, SOX eksikliğinin etoksiresorufin O-ditilaz ve aromataz aktivitelerini azaltırken, A4H, kafein N-demetilaz, eritromisin N-demetilaz ve N-nitrosodimetilamin N-demetilaz faaliyetlerini ise önemli ölçüde artırdığı gösterilmiştir. İlaç metabolize eden enzimlerdeki bu değişikliklerin farklı duyarlılık ve sülfid duyarlı bireylerin tedaviler için kullanılan farklı ilaçlar ve/veya terapötiklere yanıtı açısından katkıda bulunabileceği belirtilmiştir (10).

Sülfid oksidaz eksikliği, sülfid hassasiyeti olan bireylerde öncü hücre doku kültürleri ile belirlenmiş ve doku etkileşiminin daha düşük olduğu saptanmıştır. Enzim eksikliğinin olması nedeniyle vücuttaki sülfid yükünün temizlenmesi gecikmekte ve sülfidler etkisi de artmaktadır. Solunan sülfür dioksit, kolinerjik refleks uyarılmasını sağlayan burun, nefes borusu ve bronşlardaki epitel tabakada bulunan alıcıları harekete geçirir. Yoğun kolinerjik boşalma sonucu, refleks, bronş lümeninin daralmasını arttırır (26).

Bazı çalışmalarda vagal eferentler yoluyla ortaya çıkan refleks nöronal bir mekanizmadan söz edilirken, diğer çalışmalarda sülfür dioksit (SO₂) ve/veya sülfidin hava yollarındaki mast hücrelerine veya diğer hücrelere direkt etkisi olabileceği öne sürülmektedir. Yine SO₂ veya sülfidler hidrojen iyonları üreterek asit gibi davrandıkları ve hava yollarında pH'yı değiştirmek suretiyle bronkokonstriksiyon oluşturdıkları hipotezi ortaya atılmıştır. Ancak daha sonra SO₂ ve bisülfidin bronkokonstriksiyona yalnızca hava yolu pH'sında değişiklik oluşturmak yoluyla neden olmadığı gösterilmiştir. Deneysel olarak SO₂ inhalasyonu yaptırılan sıçanlarda da malondialdehit (MDA) seviyelerinin önemli ölçüde arttığı gösterilmiştir; bu da hücrelerde SO₂ maruziyetine bağlı artmış lipid peroksidasyonunun bir göstergesi olabilir (27). Etlik ve ark., çalışmalarında önceden antioksidan vitamin verilen sıçanlarda, MDA seviyelerinin önemli ölçüde azaldığını da göstermişlerdir (28). SO₂'nin kokusu 0.3-1.0 ppm gibi düşük konsantrasyonlarda bile algılanabilir. 5 ile 10 ppm arasındaki konsantrasyonlarda SO₂, konjunktiva ve nazal mukozada irritasyona neden olur. 50 ppm'den daha yüksek konsantrasyonlarda ise, hava yolları, akciğer parankimi ve pulmoner damar sisteminde ciddi ve yoğun patolojik değişiklikler oluşur (29). Mesleki SO₂ maruziyeti ise soğutma, buharla dezenfekte etme, madencilik ve maden cevherinin eritilmesi, şeker rafinesi, yün beyazlatma, kağıt imalatı gibi iş kollarında sözkonusudur (30). Ayrıca, kayısı kükürtlemesi yapan işçilerde yaklaşık bir saat süreyle yüksek konsantrasyonlarda (106-721 ppm) SO₂ inhale edilmesinin mukozal irritasyona ve solunum fonksiyon testi (SFT) parametrelerinde düşmeye neden olduğu görülmüştür (27).

Simon ve ark., (31) yaptıkları çalışmalarda, astımlı kişilerin %8'inin sülfite duyarlı olduğunu bildirirken, Buckley ve ark., (32) %4.6'sının sülfite duyarlı olduğunu belirtmişlerdir. Wisconsin Üniversitesi'nde yapılan çalışma sonucunda, sülfid duyarlılığının, steroid bağımlı astım hastalarında daha

çok ortaya çıktığı saptanmıştır. Araştırmada, sülfid duyarlılığı oranı, steroid bağımlı hastalar için %8.4, steroid bağımlı olmayanlar için ise sadece %0.8 olarak saptanmıştır (17,33). Astımlı hastalar, sülfür dioksit karşı yüksek bir bronş çapı değişikliği tepkisi vermektedirler. Astımlı olan ve olmayan bireylerde solunan sülfür dioksit için tolerans seviyesinin tespit edilmesinde, sağlıklı kişilerin 5 ppm'lik SO₂'e tahammül edebildiklerini belirtilmiş ve astımlı kişilerin 1 ppm'lik SO₂'yi soluduklarında bronş lümenlerindeki daralmanın arttığı açıklanmıştır (8). Yapılan tek-kör çalışmada potasyum bisülfite ağız yoluyla maruziyetin ekspirasyon hacminde steroide bağımlı grupta %20, steroide bağımlı olmayanda %4.2 oranında azalma görülmüştür (34).

Meng ve ark., bazı kompleks sülfidler DNA'ya zarar veren etkilerinin olduğunu göstermişlerdir. Nemli ortamda H₂SO₃'ten ayrışarak ortaya çıkan türevleri sülfid ve bisülfid solunduğunda, bu yaygın bir hava kirletici olarak kabul edilebilir. Bu bileşikler, kan ve diğer vücut sıvıları içine absorbe edilebilir. Sonuçta kromozomal anomalilere, kromatidlerde ve mikronükleuslarda değişimlere neden olabilmektedir (35).

Diğer bir çalışmada ise bisülfidin, çok reaktif sülfür trioksit anyon radikalleri (\cdot SO₃⁻) oluşturmak üzere peroksidaz ile okside edilebildiği ve bu serbest radikal oksijenle reaksiyona girerek peroksimonosülfat anyon radikali ($-O_3SOO\cdot$) ve radikal sülfat anyonu (SO₄⁻) oluşturduğunu göstermiştir. Oksitleyici biyomoleküllerdeki bu radikallerin kritik rolü araştırıldığında, bir model hedef olarak insan serum albumini kullanılarak bu radikal zincir reaksiyonu başlatmada bakır, çinko-süperoksit dismutaz (Cu, Zn-SOD)'ın etkinliği araştırılmış ve bu enzim aracılığıyla sülfid oksidasyonunun sonucunda radikal türevi 5,5-dimetil-1-pirrolin-N-oksit (DMPO) oluştuğu belirlenmiştir. Sonuç olarak bakır, çinko-süperoksit dismutaz (Cu,Zn-SOD) tarafından desteklenen sülfid oksidasyonu sonucunda oluşan protein oksidatif zararın sülfid kaynaklı allerjik reaksiyonlarda doku hasarı ve oksidatif zarar oluşumunu içerdiği belirtilmiştir (36).

Geçmişte, 1986 yılında patates dışında, tüketicilere çiğ satılmayan taze meyve ve sebze sülfid kullanımını yasaklayan bir FDA düzenlemesi istendiğinde sülfid reaksiyonları artmış görünüyordu. Kısa bir süre sonra (Ocak 1987), FDA son üründe 10 ppm'i aşan sülfid miktarlarının etiket üzerinde beyan edilmesi gerektiğini belirtmiştir. Sülfidli maddeler, epinefrin de dahil olmak üzere, bir dizi farmasötik üründe bir antioksidan olarak kullanılmaktadır. Ancak, sülfid duyarlı

hastalarda epinefrin acil uygulamasının, vereceği fayda kadar nadir de olsa alerjik reaksiyona yol açabileceği düşüncesi göz ardı edilmemelidir (34).

Asitli sülfite içeren çözeltilerin içilmesi ile artan aşırı duyarlılık reaksiyonları gösteren araştırmaların biri Freedman'a aittir. Freedman, suda 70 ppm'lik SO₂ içeren bir çözeltilerin üzerindeki hava boşluğunda 1 ppm SO₂ bulmuştur (37). Asitli sülfite çözeltilerinde baskın olan madde SO₂'dir (8). Diğer bir çalışmada, 30 ml %0.5'lik sitrik asit içine 50 mg metabisülfite eklenerek oluşturulan çözelti nazogastrik tüp yolu ile mideye verilmiştir. Denekler daha sonra aynı çözeltiyi ağız yıkama çözeltisi olarak kullanmışlardır. Beş denekten hiçbiri nazogastrik uygulamaya reaksiyon göstermezken, hepsi ağız yıkamaya tepki vermişlerdir. Sülfite alımından hemen sonra, reaksiyonun ortaya çıkışı, barsaklardan emildikten sonra reaksiyonun oluştuğu ihtimalini zayıflatmaktadır. Bu durumda emilmenin dilaltı ya da yanak mukozasından gerçekleştiği veya çözeltiden buharlaşan SO₂'in solunması ile ortaya çıktığı şeklinde açıklanmıştır. Jelatin kapsüller içinde sülfite alan bireylerde, kapsüllerin gastrik pH'da çözüldükleri ve duyarlılık oluşturabilecek miktardaki SO₂ gazının kapsül içindeki sülfitten midede üretilebileceği ileri sürülmüştür (8). Astımlı hastalar, lokanta yemekleri yediklerinde, anafilaksi durumu oluşabilmekte, FDA kayıtlarında da bu şekilde gerçekleşen 6 ölüm vakası bulunmaktadır (38). Solunum yoluyla ortaya çıkan aşırı duyarlılık reaksiyonlarına süt proteinlerinin solunması sonucu oluşan reaksiyonlar da örnek verilebilir. Burada laktoalbumin ve inek sütü kazeinine olan bir duyarlılık mevcuttur (39). Kore'de yapılmış bir çalışmada sülfitle ilişkilendirilen aşırı duyarlılık reaksiyonlarının oluşmasında genetik olarak iki büyük fenotipin etkin olduğu gösterilmiştir (40).

Sülfitlerin ciltle ilgili reaksiyonlarının sıklığı ile ilgili test çalışmalarında, bu katkı maddelerinin %1-5 oranında kullanıldığında cilt hassasiyetini artırdığı bildirilmiştir. Bu durum kaynaklarda, yüz için kullanılan kozmetik kremler, saç boyaları ve bronzlaştırıcı losyon gibi kozmetikler kullanıldığında sülfitli maddelere maruz kalma sonrasında istenmeyen dermatolojik cevabı tanımlamak için de rapor edilmiştir. Buna ek olarak, antifungal ve hemoroid kremler ile göz damlası gibi bu tür topikal ilaçlar cilt semptomlarının ortaya çıkması ile ilişkilidir. Benzer şekilde, mesleki maruziyet geniş bir yelpazede sülfitler için olumsuz cilt reaksiyonları ile bağlantılı olmuştur (41). Bununla birlikte ağızdan alınan potasyum metabisülfite kronik ürtiker oluşumu ile ilişkilendirildiği bir

çalışmada %1 hastada reaksiyon görüldüğü belirtilmiştir (42).

İçeceği ile içeceklerde yaygın olarak kullanılan, etilen oksit ve sodyum hidrosülfite içeren sentetik taurin alan bir kadında kaşıntı, ürtiker, nefes darlığı, baş dönmesi gibi aşırı duyarlılık reaksiyonları gözlenmiş, bu durum içeceği birkaç kez daha içmesinde de yinelenmiştir. Hastaya yapılan testlerde sentetik taurine yönelik pozitif değerler saptanmasına rağmen, doğal taurinde bu durum oluşmamıştır (43).

Bazı çalışmalar, soda içilmesi ile astım arasında bir ilişki olmasından söz etmektedir. Yaşları 2-13 arasındaki astımlı çocuklarla yapılan çalışmada meşrubat tüketimi sonucunda %26.3 oranında ciddi reaksiyonlarla karşılaştıkları gözlemlenmiştir. Bu durumun, içeceklerin sodyum benzoat veya sülfite gibi koruyucu maddeler içermesinden kaynaklanıyor olabileceği ve özellikle bu maddelere duyarlı kişilerde reaksiyon oluşturabileceği belirtilmiştir (44). Bununla birlikte yapay tatlandırıcı olarak besinlerde, içeceklerde kullanılan asesülfam-potasyum'un da aşırı duyarlılık reaksiyonları oluşturduğu yapılan çalışmada belirtilmektedir (45).

Sülfite duyarlılığı olan altı hastada yapılan bir çalışmada 1-5 mg oral B₁₂ vitamini (siyanokobalamin) alımının bronkokonstriksiyonu tamamen veya kısmen bloke ettiği gösterilmiştir (22). Bunun sülfitlerin sülfite oksidaz enzimi tarafından sülfatlara dönüştürülmesi durumu olan sülfite oksidasyonunda B₁₂'nin ko-faktör olarak rol oynaması nedeniyle olabileceği ileri sürülmüştür (46). Siyanokobalamin, sülfite birikimini ve bu nedenle oluşan reaksiyonları önleyen sülfitlerin ekstraselüler oksidasyonunu katalize ederek etkin olmaktadır (47). Sülfite duyarlılığı olan hastaların klinik denetimi, hava kirliliği seviyesinin yüksek olduğu günlerde ağır egzersizden kaçınma, sülfite içeren gıdalar ve ilaçları tüketmeme temeli üzerinde kurulmuştur. Bir reaksiyon ortaya çıktığında tedavi semptomatik olmalıdır. Epinefrinin deri altı yoluyla uygulanması, albuterol, teofilin gibi ilaçların inhalasyonu, atropin verilmesi, O₂ varlığında sülfite oksidasyonunu katalize ettiğinden dolayı siyanokobalamin (B₁₂) verilmesi ile reaksiyonları önlemede başarı sağlanmıştır. Bununla birlikte, kullanımı durumunda hekim tarafından dikkate alınması gereken bazı küçük risklerin ortaya çıkabileceği söz konusu olsa da doksepin, sülfitlerin neden olduğu bronkokonstriksiyonunu bloke ettiği gösterilmiş olan bir ilaçtır (8,23,24,46,48).

Sülfite aşırı duyarlılığı olan bireylerin korunması amacıyla sülfite kullanımında bazı düzenlemelere gidilmesi

hedeflenmektedir. Amerika Deneysel Biyoloji Toplulukları Federasyonu (FASEB) paneli (1985), mevcut seviyedeki sülfidler sürekli kullanımının, tüketicinin büyük bir çoğunluğu üzerinde zararı olmadığını kabul etmiştir. Bununla birlikte FDA, sülfidlerle ilgili olarak iki düzenleme teklif etmiştir. Bunlardan ilki, sülfid içeriği, toplam SO₂ olarak, 10 ppm'yi aştığında sülfidler, etiket üzerinde ilan etme gerekliliğidir. İkincisi ise çiğ olarak tüketilecek patatesten başka meyveler ve sebzelerde sülfid kullanımı için, Generally Recognized As Safe (GRAS) statüsünü iptal etmektir. Bu düzenleme, kaydedilen olayların temel kaynağı olan salata barlardaki sülfid kullanımına etkin biçimde engel olacaktır (2,49,15). Komite, sülfidlere toplam diyetle maruziyette temel konunun sülfid eklenebilir gıda tüketimleri ve gıdalarda sülfid kullanım şekilleri nedeniyle ülkelere göre farklılıklar olduğunu kaydetmiştir. Bazı ülkelerde sülfidler eklendiği başlıca ürünler

kurutulmuş meyve, sosis ve alkolsüz içecekler iken, bu gıdalar diğer ülkelerde sülfid kullanımı olmadan üretilmektedir. Çocuklar ve gençler olarak, sülfidlere maruz kalmalarında meyve suları ve alkolsüz içecekler, sosis, işlenmiş patates, kurutulmuş meyve ve kuruyemişlere olan ekleme önemli olmaktadır.

SONUÇ

Görülme sıklığı az olmakla beraber sülfid hassasiyeti ciddi olan ve dolayısıyla klinisyenlerin tanı ve tedavisinde farkında olmaları gereken bir durumdur. Etkin tanı ve yönetimi sağlamak için mesleklerarası işbirliğine şüphesiz gereksinim vardır. Sülfid duyarlılığının bireysel yönetiminde en iyi uygulama, aynı zamanda gelecekte değerlendirmek için önemli bir alan olacaktır.

KAYNAKLAR

- Wedzicha BL. Chemistry of sulphiting agents in food. *Food Add Cont.* 1992;9:390-397.
- Taylor SL, Higley NA, Bush RK. Sulfites in foods: Uses, analytical methods, residues, fate exposure assessment, metabolism, toxicity and hypersensitivity. *Adv Food Res.* 1986;30:1-75.
- Taylor SL, Bush RK. Sulfites as food ingredients. *Food Tech.* 1986;40(6):47-52.
- Taylor SL, Bush RK, Nordlee JA, (editors). Sulfites, *Food Allergy: Adverse Reactions to Foods and Food Additives*, 4th ed. Blackwell Publishing. 2009:29-35.
- Rajagopalon KU. Molybdenum: An essential trace element in human nutrition. *Ann Rev Nutr.* 1988;8:401-427.
- Fan AM, Book SA. Sulfite hypersensitivity: A review of current issues. *J App Nutr.* 1987;39(2):71-78.
- Woo WH, Yang H, Wong KP, Halliwell B. Sulphite oxidase gene expression in human brain and in other human and rat tissues. *Biochem Biophys Res Commun.* 2003;305:619-623.
- Dalton-Bunnow MF. Review of sulfite sensitivity. *Am J Hosp Pharmacy.* 1985;42:2220-2226.
- Kucukatay V, Bor-Kucukatay M, Atsak P, Açar A. Effect of ingested sulfite on hippocampus antioxidant enzyme activities in sulfite oxidase competent and deficient rats. *Int J Neurosci.* 2007;117:971-983.
- Tutuncu B, Kuçukatay V, Arslan S, Sahin B, Semiz A, Sen A. Alterasyon of drug metabolizing enzymes in sulphite oxidase deficiency. *J Clin Biochem Nutr.* 2012;51(1):50-4.
- Bai J, Meng Z. Effects of sulfur dioxide on apoptosis-related gene expressions in lungs from rats. *Regul Toxicol Pharm.* 2005;43:272-279.
- Ercan S, Ozturk N, Celik-Ozenci C, Gungor NE, Yargicoglu P. Sodium metabisulfite induces lipid peroxidation and apoptosis in rat gastric tissue. *Toxicol Ind Health.* 2010;26:425-431.
- Ercan S, Basaranlar G, Gungor NE, Kencebay C, Şahin P, Çelik-Ozenci Ç, Derin N. Ghrelin inhibits sodium metabisulfite induced oxidative stress and apoptosis in rat gastric mucosa. *Food Chem Toxicol.* 2013;56:154-161.
- Suttle NF. The interactions between copper, molybdenum and sulphur in ruminant nutrition. *Ann Rev Nutr.* 1991;11:121-140.
- Nagy SM, Tevber SS, Loscutoff SM, Murphy PJ. Clustered outbreak of adverse reactions to a salsa containing high levels of sulfites. *J Food Protect.* 1995;58(1):95-97.
- Maresch JP, Francois-Collange M, Suschetet M. Estimation of sulphite in food in France. *Food Add and Cont.* 1992;9:341-350.
- Taylor SL, Bush RK, Busse WW. The sulfite story. *Assoc Food Drug Off.* 1985;49:185-193.
- Fitzhugh OG, Knudsen LF, Nelson AA. The chronic toxicity of sulfites. *J. Pharmacol. Exp. Ther.,* 1946;86:37-48.
- Lockett MF, Natoff IL. A study of the toxicity of sulphite. 1. *J Pharm Pharmacol.* 1960; 12(1): 488-496.
- Cluzan R, Causeret J & Hugot D. Le me'tabisulfite de potassium. E'tude de toxicite' a long terme chez le rat. *Ann Biol Anim Biochem Biophys.* 1965;5:267-281.
- Til HP, Feron VJ. Toxicology of sulphiting agents I: Animal studies. *Food Add and Cont.* 1992; 9: 5, 587-595.
- Ciardi C, Jenny M, Tschoner A, Ueberall F, Patsch J, Pedrini M, Ebenbichler C, Fuchs D. Food additives such as sodium sulphite, sodium benzoate and curcumin inhibit leptin release in lipopolysaccharide-treated murine adipocytes in vitro. *Brit J Nutr.* 2012;107:826-833.

23. Yang WH, Purchase EC. Adverse reactions to sulfites. *CMAJ*. 1985;133(9):865-7, 880.
24. Taylor SL, Bush RK, Selner JC, Nordlee JA, Wiener MB, Holden K, Koepke JM, Buse WW. Sensitivity to sulfited foods among sulfite - sensitive subjects with asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 1988;81:1159-1167.
25. Kucharska E, Bober J, Jędrychowski L. Involvement of haptens in allergic and non-allergic hypersensitivity. *Polish J Environ Stud*. 2009;18(3):325-330.
26. Tarlo SM, Sussman GL. Asthma and anaphylactoid reactions to food additives. *Can Fam. Physician*. 1993;39:1119-1123.
27. Köksal N, Gökırmak M, Hasanoğlu HC, Yıldırım Z, Gültek A. Kayısı kükürtlemesi yapan işçilerde sülfür dioksit maruziyetinin solunum sistemi üzerine etkisi. *Türkiye Tıp Dergisi*. 2001;8(2):56-63.
28. Etlik O, Tomur A, Tuncer M. Protective effect of antioxidant vitamins on red blood cell lipoperoxidation induced by SO₂ inhalation. *J Bas. Clin Physiol Pharmacol*. 1997;156:1151-1156.
29. 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;139:556-558.
30. Schwartz DA, Blaski CA. Toxic Inhalatıyons. In: Fishman AP, editor. *Fishman's Pulmonary Diseases and Disorders*. 3rd ed. New York: McGraw Hill Comp, 1998:925-940.
31. Simon RA, Green L, Stevenson DD. The incidence of ingested metabisulfite sensitivity in an asthmatic population. *J Allergy Clin Immunol* 1962;69:118.
32. Buckley R, Saltzman HA, Sieker HO. The prevalence and degree of sensitivity to ingested sulfites. *J Allergy Clin Immunol* 1985;77:144.
33. Simon RA. Update on sulfite sensitivity, *Allergy* 1998;53(46):78-79.
34. Randhawa S, Bahna SL. Hypersensitivity reactions to food additives. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2009;9:278-283.
35. Meng Z, Qin G, Zhang B, Bai J. DNA damaging effects of sulfur dioxide derivatives in cells from various organs of mice. *Mutagenesis*. 2004;19(6):465-468.
36. Rangelova K, Marcelo G, Bonini KM, Mason RP. (Bi)sulfite oxidation by copper,zinc-superoxide dismutase: sulfite-derived, radical-initiated protein radical formation. *Environ Health Persp*. 2010;118:970-975.
37. Freedman BJ. Sulphur dioxide in foods and beverages: Its use as a preservative and its effect on asthma, *Brit J Dis Chest*. 1980;74:128-134.
38. Bellido J, Alvarez MJ, Mayano JC, Fanseca JL, Munoz J. Adverse reaction to sodium metabisulfite from fresh fish. *Allergy*. 1996;51:196-201.
39. Howland WC, Simon RA. Sulfite treated lettuce challenges in sulfite - sensitive subjects with asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 1989;83:1079-1082.
40. Ban GY, Kim MA, Yoo HS, Ye YM, Park HS. Two major phenotypes of sulfite hypersensitivity: asthma and urticaria. *Yonsei Med J*. 2014;55(2):542-544.
41. Vally H, Misso NLA. Adverse reactions to the sulphite additive. *Gastroenterol Hepatol Bed Bench*. 2012;5(1):16-23.
42. Rajan JP, Simon RA, Bosso JV. Prevalence of sensitivity to food and drug additives in patients with chronic idiopathic urticaria. *J Allergy Clin Immunol: In Practice*, 2014;2(2):168-171.
43. Lee SE, Lee SY, Jo EJ, Kim MY, Yang MS, Chang YS, Kim SH. A case of taurine-containing drink induced anaphylaxis. *Asia Pac Allergy*. 2013;3:70-73.
44. Park S, Blanck HM, Sherry B, Jones SE, Pan L. Regular-Soda intake independent of weight status is associated with asthma among US high school students. *J Acad Nutr Diet*. 2013;113:106-111.
45. Stohs SJ, Miller MJS. A case study involving allergic reactions to sulfur-containing compounds including, sulfite, taurine, acesulfame potassium and sulfonamides. *Food Chem Toxicol*. 2014;63:240-243.
46. Simon RA, Wasserman SI. IgE mediated sulphite sensitive asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 1986;78:443-449.
47. Ojeda PM, Ojeda I, Rubio G. Anaphylaxis due to sulfite intolerance: a protective effect from cyanocobalamin. *Clin Transl Allergy*. 2013;3(Suppl 3):P15.
48. Bold J. Consideratıyons for the diagnosis and management of sulphite sensitivity. *Gastroenterol Hepatol Bed Bench*. 2012;5(1):3-6.
49. Smith MR, Morrov T, Safford RJ. The role of food additives and intolerance reactions to food. *Bibl Nutr Diet*. 1991;48:72-80.