

DIŞ ORTAM HAVA KİRLİLİĞİ VE ETKİLERİ

Hasan BAYRAM

Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, DİYARBAKIR

GİRİŐ

Dış ortam hava kirliliği, yirminci yüz yılın başlarında endüstri devrimiyle beraber geleneksel fosil yakıtların aşırı kullanımı sonucu özellikle atmosferde sülfür dioksit (SO₂) ve partikül artışı ile ortaya çıkmıő, solunum hastalıklarına bağlı ölümlerde ciddi artışlara yol açmıőtır. 1950'lerde Avrupa'da yürürlüğe giren 'Temiz Hava Antlaşması' ('Clean Air Acts') ve evlerde kullanılan yakıt türlerinin değişimi sonucunda bu tür hava kirliliğinde belli bir azalma olmasına karşın, özellikle Orta ve Kuzey Avrupa'da, daha az oranda da Batı Avrupa'da halen uluslararası kabul edilen güvenilir sınırların üzerindedir⁽¹⁾. Son yıllarda, özellikle gelişmiş ülkelerde artan oranda petrol ve doğal gaz kullanımı sonucu atmosferik hidrokarbonlar, nitrojen oksitleri (NO_x), ozon (O₃) ve 10µm'den küçük inhale edilebilen partiküllerden ('particulate matter less than 10µm: PM10) kaynaklanan yeni bir tip hava kirliliği söz konusudur^(1,2). Diğer taraftan, gelişmekte olan ülkelerde, bu yeni tip hava kirleticilerine ilave olarak, geleneksel hava kirleticileri SO₂ ve duman emisyonu hava kirliliğini önemli ölçüde artırmakta ve özellikle kış aylarında tehlikeli düzeylere çıkartmaktadır. Türkiye'de hava kirliliği, özellikle 1950'lerden sonraki hızlı nüfus artışı, hızlı kentleşme ve endüstrileşme sonucu artan enerji talebinin genellikle petrol ve kömür gibi fosil yakıtlarla karşılanmaya çalışılması (özellikle düşük kaliteli linyit) başta İstanbul, Ankara ve İzmir gibi büyük kentler olmak üzere şiddetli hava kirliliği epizotlarına yol açmıőtır⁽³⁾. Ancak, sorun büyük kentlerimizde nispeten çözümlenmesine rağmen, başta orta ve küçük ölçekli şehirler olmak üzere, özellikle kış aylarında hava kirliliği ciddi boyutlara

ulaşabilmektedir⁽⁴⁾.

Hava kirliliğinin insan sağlığı üzerindeki etkilerini araştıran geniş kapsamlı epidemiyolojik çalışmalar, SO₂, O₃, NO₂ ve PM10 düzeyleri ile mortalite arasında iliőki olduğunu göstermişlerdir⁽⁵⁻⁹⁾. Son yıllarda yapılan çalışmalarda, hava kirleticilerinin astım gibi solunum sistemi rahatsızlıklarına bağlı ölüm riskinde artışlara neden olduğu bildirilmiştir⁽¹⁰⁾. Ülkemizde yapılan çalışmalarda da, endüstriyel kirliliğin yoğun olduğu kentlerdeki kardiyorespiratuar ölüm oranlarının, kirliliğin az olduğu kentlere göre daha yüksek olduğu saptanmıştır⁽¹¹⁾. Bundan başka, çalışmalar SO₂, O₃ ve PM10 düzeylerindeki artışla astım, kronik obstrüktif akciğer hastalıkları (KOAH) ve kardiyovasküler hastalıklara bağlı hastane baş vurularındaki artış arasında bir iliőki olduğunu bildirmişlerdir^(5,9,12-14). Uzun dönemli çalışmalarda da PM10, NO₂ ve SO₂ düzeylerindeki artış ile akciğer fonksiyonlarında düşme ve bronşit semptomlarında artış arasında bir korelasyon saptanmıştır⁽¹⁵⁾. ABD'de prospektif olarak yapılan çalışmalarda partikül düzeyindeki artış ile çocuklardaki akciğer fonksiyonlarındaki gerileme arasında anlamlı bir iliőki bulunmuştur⁽¹⁶⁾. Yine, okul çocuklarında bronş hiperreaktivitesi, artmış serum IgE ve alt solunum yolları semptom prevalansı ile partikül, duman, SO₂ ve NO₂ düzeyleri arasında anlamlı bir iliőki olduğu bildirilmiştir⁽¹⁷⁾. Son zamanlarda yapılan bir başka çalışmada da, yoğun trafik ile çocuklarda astım, öksürük ve vizing prevalansı arasında iliőki gözlenmiştir⁽¹⁸⁾. Türkiye'de yapılan çalışmalarda da, İstanbul gibi kentlerde, artan hava kirliliği düzeyleri ile alerjik hava yolu hastalıklarının prevalansı arasında bir iliőki olduğu gözlenmiştir⁽¹⁹⁾.

Dış ortam hava kirleticileri

Kükürt, fosil yakıtlarda doğal olarak bulunur ve bu yakıtların yanması sonucu SO₂ olarak açığa çıkar. Atmosferde taşınma sırasında SO₂, oksidasyonla sülfürik aside dönüşür ve SO₂ kirliliğinin en önemli kaynağı kömür ve petrol kullanan enerji santralleri ile endüstridir⁽⁵⁾.

Ozon, güçlü bir oksidatif ajan olup, troposfer tabakasında güneş ışınları ile azot dioksit (NO₂) ve hidrokarbonların yer aldığı bir dizi kompleks reaksiyon sonucu oluşmaktadır⁽²⁰⁾. Ozonun kent merkezlerindeki düzeyi, NO_x'lerin O₃'u tutması sonucu, kırsal kesimlerdeki düzeyine göre daha düşük olabilmektedir⁽²⁰⁾.

Nitrojen oksitlerin en önemli kaynağı, fosil yakıtların santrallerde (ısı ve elektrik üretimi) ve motorlu araçlarda yakılması sonucu ortaya çıkmaktadır. Dış atmosfer koşullarında NO_x, O₃ gibi oksidanların etkisiyle hızla NO₂'e dönüşmektedir⁽²⁰⁾.

Partikül hava kirliliği havada asılı solid, likit veya hem solid hem likit partiküller tarafından oluşturulur. Havada asılı partiküllerin çapı birkaç nanometre (nm)'den onlarca µm arasında değişebilir. Pratik anlamda partiküller, PM₁₀ (10µm'den küçük olan ve alt hava yollarına penetre olabilen "torasik partiküller"), PM_{2.5} (akciğerin gaz değişiminin olduğu bölgelerine ulaşabilen 2,5µm'den küçük "respirable" partiküller), ve ultra küçük ('ultrafine') partiküller (0.1µm'den küçük) olarak adlandırılırlar. Ultra küçük partiküller, toplam partikül kütlesi içinde fazla yere sahip olmasalar da, sayı olarak fazla ve küçük çaplı olmaları, geniş yüzey alanına sahip olmaları nedeniyle, kardiyopulmoner sistem üzerinde daha fazla toksik etkilere yol açmaktadırlar^(20,21).

Hava kirleticilerin etkilerinin altında yatan mekanizmalar

Her ne kadar ozon, nitrojen oksitleri ve PM gibi kirleticiler respiratuar ve kardiyovasküler sistemler üzerine kendilerine özgü spesifik toksik etkiler gösterebilirler de, bu kirleticilerin ortak özelliği potent oksidan olmalarıdır. Direkt olarak lipid ve proteinler üzerine etki edebilecekleri gibi, indirekt olarak intraselüler oksidatif yolları aktive etmek suretiyle de etkili olabilirler^(22,23).

O₃ ile yapılan laboratuvar kabin çalışmalarında, bu gazın akut inhalasyonunun sağlıklı kimselerde ve daha belirgin olarak da astımlılarda öksürük, göğüste sıkışma hissi gibi çeşitli solunum sistemi semptomlarına neden olduğu ve solunum fonksiyon testlerinde obstrüksiyon ile uyumlu bir takım değişikliklere yol açtığı gösterilmiştir^(1,24). Buna karşın, NO₂'un akciğer mekanikleri üzerindeki etkilerinin daha zayıf olduğu, sadece astımlılarda zayıf bir bronkokonstrüksiyona ve bronş hiperreaktivitesine yol açtığı bildirilmiştir. Benzer şekilde, SO₂'nin da özellikle astımlılarda solunum yolu semptomlarına ve bronş spazmına yol açtığı çeşitli çalışmalarda rapor edilmiştir^(1,24). Gerçek hayattakine benzer şekilde, birden fazla gazı kombinasyon halinde uygulayarak yapılan çalışmalarda ise, önceden uygulanan NO₂ veya O₃'nun astımlılarda daha sonra inhale ettirilen SO₂'e olan cevabı artırdığı gözlenmiştir⁽²⁴⁾. Bundan başka, değişik dozlardaki O₃ ve NO₂'e maruziyet, hafif astmatiklerin inhale ettikleri alerjene gösterdikleri cevabı artırmıştır^(24,25). Yine, SO₂ ve NO₂ gibi gazlar kombine olarak uygulandıklarında *Dermatophagoides pteronyssinus* gibi alerjenlere olan bronşiyal yanıtı anlamlı olarak artırmışlardır⁽²⁶⁾. Sağlıklı gönüllüler üzerinde yapılan çalışmalar, O₃ inhalasyonunun hava yolu sıvılarındaki lactate dehydrogenase (LDH), total protein, albümin düzeyini artırdığını (hava yolu permabilitesinin göstergeleri), polimorfonükleer (PMN) lökositler ile çeşitli inflamatuvar mediatörlerin oranında artışa yol açtığı saptanmıştır⁽²⁷⁾. Astımlılar ile yapılan çalışmalar, bu bireylerin hava kirleticilerinin etkilerine daha hassas olduklarını göstermektedir. O₃ inhalasyonu sonrasında bu hastaların hava yolu sıvılarında PMN lökosit, eozinofiller, LDH, total protein, myeloperoksidase, fibronectin ve IL-8 düzeyinin arttığı, PMN lökosit ve total protein düzeylerindeki artışın sağlıklı bireylere göre daha yüksek olduğu saptanmıştır⁽²⁴⁾. Son zamanlarda astımlı hastalar ile yapılan bir çalışmada da O₃'nun bu hastaların bronş mukozasında granulocyte macrophage-colony stimulating factor (GM-CSF), interleukin (IL)-5, IL-8 ve ENA-78 düzeylerini arttığı gösterilmiştir⁽²⁸⁾. Ratlar ile yapılan ilginç bir çalışmada değişik konsantrasyonlardaki ozonun antijene-spesifik T hücre proliferasyonu ve hücre yüzey molekül ekspresyonunu artırdığı, böylece antijen sunucu aktiviteyi etkiledikleri

gösterilmiştir⁽²⁹⁾.

Benzer şekilde çalışmalarda, NO₂ inhalasyonunun sağlıklı kimselerin mukosilyer klirensini azalttığı⁽³⁰⁾ ve akciğer sıvılarında lenfosit, mast hücreleri, PMN lökosit ile çeşitli inflamatuvar sitokin ve markerların düzeylerinde artışa yol açtığı gösterilmiştir⁽³¹⁾, astımlıların bu etkilere karşı daha duyarlı oldukları bildirilmiştir⁽²⁴⁾. Sonuçta, hava kirlenmelerinin solunum yolu epitel tabakasının hasarına yol açmak ve mukosilyer klirensi azaltmak suretiyle inhalasyonla alınan alerjenlerin hava yollarında daha kolay penetre olabilecekleri ve immün sistem hücreleriyle etkileşime girerek alerjik hastalıkların immünopatogenezini etkileyebilecekleri ileri sürülmüştür. Son zamanlarda yapılan çalışmalarda, sağlıklı ve astmatik şahısların dizel egzozuna maruziyeti sonrasında havayolu rezistansında artış saptanmıştır. Sağlıklı gönüllülerin bronş lavaj sıvısında nötrofil ve lenfosit düzeyleri ile IL-8 düzeyinde artış gözlenmiştir. Bronş biyopsilerinde de IL-8 mRNA ile p selectin ve vascular intercellular adhesion molecule (VICAM)-1 gibi adezyon molekül ekspresyonunda artış bildirilmiştir⁽³²⁾. İlginç olarak, astımlıların bronş lavaj sıvılarından inflamatuvar hücre ve mediyatör düzeylerinde anlamlı bir değişiklik olmazken, bronş mukoza biyopsilerinde belirgin anti inflamatuvar aktiviteyi bilinen IL-10 ekspresyonunun anlamlı olarak arttığı görülmüştür⁽³²⁾. Gönüllüler üzerinde yapılan diğer çalışmalar, nazal yoldan uygulanan dizel egzoz partikülleri (DEP) solüsyonlarının lokal olarak immünglobülin (Ig) E düzeylerini artırabileceği ve alerjenlerin neden olduğu spesifik IgE düzeylerini potansiyelize edebilecekleri gösterilmiştir⁽³³⁾. Bundan başka, DEP alerjik şahısların nazal mukoza hücrelerinde IL-4, IL-5, IL-6, IL-10 ve IL-13 gibi sitokinlerin düzeyini artırmış, spesifik alerjenle birlikte uygulandıklarında ise bu artışın daha fazla olduğu saptanmıştır⁽³³⁾. Dolayısıyla DEP' nin, B hücrelerinin diferensiasyonunu artırmak, IgE yapımını başlatmak veya artırmak suretiyle alerjik havayollarının etyopatogenezinde rol oynayabilecekleri ileri sürülmüştür.

In vitro çalışmalar

Çalışmalar, inhale ozonun güçlü oksidan kapasitesinin olduğunu ve insan epitel hücreleri ile⁽³⁴⁾ alveolar inflamatuvar hücrelerde⁽²⁾ stres sinyal iletim yollarını ve nükleer faktör (NF) kB gibi transkripsiyon faktör-

lerini aktive ettiğini bildirmektedir. Nükleusta NF-kB DNA'da proinflamatuvar sitokinleri (GM-CSF, tumour nekrosis factor a [TNFa] ve IL 1b vb) özellikle nötrofilleri atrakte eden kemokinler (IL-8, nötrofil aktive edici protein, Gro a v.b.) ve adezyon moleküllerini (intercellular adhesion molecule [ICAM]-1 vb) kodlayan genlerin promotör bölgelerine bağlanarak aktive etmektedir⁽³⁵⁾. Sonuçta, bu moleküller hava yollarına ve alveollere nötrofil birikimini artırmakta, bu hücreleri stimüle ederek mediyatör sentezini ve doku hasarı yapma kapasitesini artırmaktadırlar⁽²⁾. Hücre kültürleri ile yapılan çalışmalarda, O₃ doza bağımlı olarak fibroblastların ölümüne yol açmış⁽³⁶⁾, alveolar makrofajların⁽³⁷⁾ canlılığını azaltmış ve bu hücrelerden platelet aktive edici faktör (PAF) yapımı ile IL-1b, IL-6, IL-8 ve TNFa gibi sitokinlerin salınımını artırmıştır⁽³⁸⁾. Ozonun tersine, NO₂'un normal ve hasta akciğerdeki etki mekanizmaları yeterince bilinmemektedir. In vitro çalışmalar bu gazın, ozondan daha az da olsa, oksidan yolları aktive ettiğini göstermektedir^(2,34). Bundan başka, NO₂'in alveolar makrofajlar ve epitel hücrelerin fonksiyonlarını bozarak akciğer infeksiyon riskini artırabileceği ileri sürülmektedir⁽³⁹⁾. İn hale partiküllerin etki mekanizmalarını araştıran insan ve hayvanlardaki in vitro çalışmalar, bu partiküllerin çeşitli akciğer hücrelerinde şiddetli proinflamatuvar cevaba yol açtığını göstermektedir⁽⁴⁰⁻⁴²⁾. Partiküllerin direkt olarak veya epitel hücreler⁽⁴³⁾ ve makrofajlar⁽⁴⁴⁾ tarafından hücre içine alınmak suretiyle oksidan yolları aktive ettikleri NF-kB ve aktivatör protein (AP)-1 gibi transkripsiyon faktörlerini uyardıkları belirtilmektedir^(23,45). Artan inflamatuvar mediyatör salınımının yoğun nötrofil ve T lenfosit toplanmasına yol açtığı saptanmıştır⁽²⁾. Akciğerlerde salınan sitokin ve kemokinlerin kemik iliğine ulaşmasıyla da nötrofiller ve prekürsörleri dolaşıma çıkmaktadır⁽⁴⁶⁾. Kısa dönemde, epidermal-growth-factor receptor (EGFR) yolunun aktivasyonu da doku hasarının olduğu ve organ-onarım sürecinin başlatıldığı ileri sürülmektedir⁽⁴⁷⁾. Diğer yandan in vitro çalışmalar, DEP ve PM_{2.5} gibi partiküllerin fare makrofajlarında düşük dozlarda proliferasyona^(48,49), daha yüksek dozlarda ise apoptozise yol açtıklarını göstermiştir⁽⁴⁹⁾. Bu hasar, onarım ve proliferasyon sürecinin devamıyla, epitel mukus metaplazisi ortaya

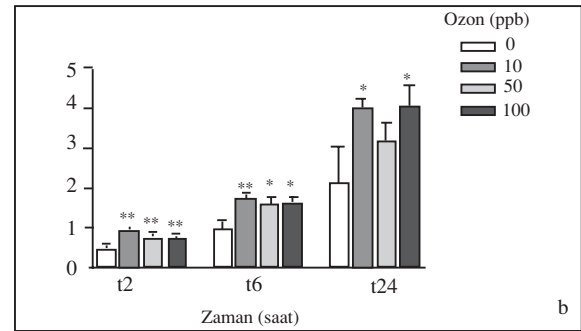
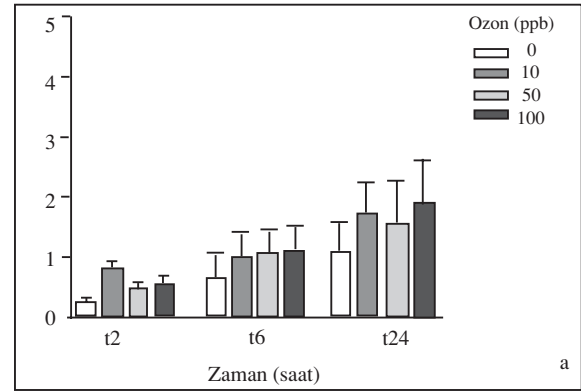
çıkarmakta, devam etmekte olan sitokin ve kemokin sekresyonu ile de hava yolu inflamasyonu artmaktadır (2). Diğer yandan, B lenfositler ile yapılan çalışmalar, DEP ve DEP'den elde edilen poliaromatik hidrokarbonların, IL-4 ve CD40 monoklonal antikörlerin da ortamda bulunmasıyla bu hücrelerde IgE sentezini artırdığını göstermiş, böylece bu kirlleticinin yaygın allerjenlere olan duyarlılığı artırabileceği ileri sürülmüştür(33).

Solunum yolu epitelyumunun rolü

İnhale toksik ajanlara karşı solunum sisteminin ilk savunma bariyerini oluşturan havayolu epitel hücrelerinin metabolik olarak aktif oldukları, dolayısıyla IgE sentezini modüle eden, eozinofil, mast hücreleri, makrofajlar ve lenfositler gibi inflamatuvar hücrelerin büyüme, diferansiyasyonu, proliferasyonu ve aktivasyonunu etkileyen bir dizi inflamatuvar mediatörü salgılama yeteneğine sahip oldukları gösterilmiştir(50). Böylece, solunum yolu epitel hücrelerinin, hava kirlleticilerinin neden olduğu respiratuvar morbiditenin patogeneğinde önemli bir rol oynayabilecekleri düşünülmektedir. Araştırmalar, günlük hayatta rastlanan O₃ konsantrasyonlarına maruziyetin, primer insan bronş epitel hücrelerinden IL-8, GM-CSF, TNF-a ve sICAM-1 gibi inflamatuvar mediyatörlerin düzeyini artırabileceğini, bunun intraselüler ortamda doğal olarak üretilen bir anti oksidan olan glutasyon tarafından önlenebileceğini göstermektedir(50). Dolayısıyla, ozonun bu tür etkilerinin oksidatif stres yaratıcı ve inflamasyona yol açıcı özelliğinden kaynaklanabileceği ileri sürülmektedir. Diğer bir kirlitici gaz olan NO₂, bronş epitel hücrelerin silier aktivitesini azaltırken, leukotrien (LT) C₄, GM-CSF, TNF-a, IL-8, regulated on activation, normal T cell expressed and secreted (RANTES) ve sICAM-1 gibi inflamatuvar mediatörlerin salınımını artırmaktadır (51). Bronş biyopsi tekniği ile aldığımız dokudan elde ettiğimiz primer bronş epitel hücreleri ile yaptığımız çalışmalar, astımlı hücrelerin O₃ ve NO₂'in etkilerine daha duyarlı olabileceklerini göstermiştir(34,52). Çalışmalarımızda, O₃ ve NO₂'un atopik astımlı hastalardan elde edilen hücrelerin kültür permabilitesini artırırken, nonatopik ve nonastmatik hücre kültürlerinin permabilitesinde anlamlı bir değişikliğe yol açmadığını saptadık (Şekil 1)(52). Bundan başka, O₃ ve NO₂'e

maruziyet hem atopik astmatik hem de nonatopik nonastmatik bronş epitel hücrelerinden IL-8 ve sICAM-1 salınımını artırırken, sadece astmatiklerin hücrelerinden RANTES ve GM-CSF gibi eozinofil ve çeşitli inflamatuvar hücrelerin kemotaksis ve yaşamında etkili olan inflamatuvar mediatörlerin salınımını artırdıklarını saptadık(34).

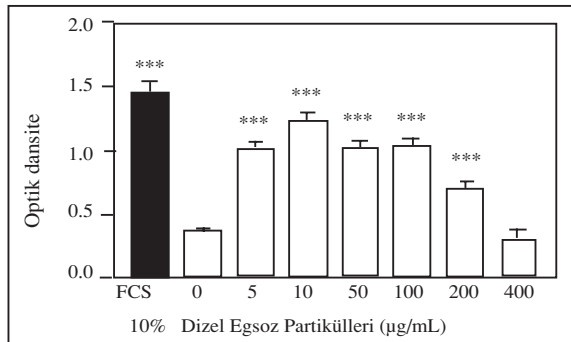
Şekil I: Altı saat süreyle 10-100 ppb Ozon'a maruziyetin (a) non-atopik non-astmatik, (b) atopik ve hafif astmatik bronş epitel hücre kültür permabilitesine etkisi (Permabilite, Karbon 14 ile işaretli sığır (bovine) serum albümininin, 14C-BSA hücreler arasından geçişi ile belirlenmiştir. *P<0.05 ve **P<0.001 0ppb ozona maruz bırakılan astmatik kültür ile kıyaslandığında; #P <0.05 non-atopik ve non-astmatik kültürler ile kıyaslandığında). (Kaynak 60'dan alınmıştır).



DEP ile yaptığımız çalışmalar, bu partiküllerin bir yandan bronş epitel hücrelerinin silya titreşim frekansını baskımlarken, bu hücrelerden IL-8, GM-CSF ve sICAM-1 gibi inflamatuvar mediyatörlerin salınımını artırdıklarını bulduk(40). Bu çalışmalarını non-atopik non-astmatik ve atopik astmatik şahıslardan elde ettiğimiz bronş epitel hücre kültürleri ile yinelediğimizde, DEP'nin aynı şekilde her iki gruptan elde edilen hücrelerin silya titreşim frekansını baskımladığını ve bu

hücrelerden IL-8, GM-CSF ve sICAM-1 salınımını artırdığını gördük. Ancak, bu mediyatörlerin düzeyi astımlı hücrelerde daha yüksekti ve RANTES sadece astımlı hücrelerde mevcuttu⁽⁴¹⁾. Bu bulgularımız, DEP'nin inflamatuvar mediyatörlerin salınımını spesifik olarak modüle edebileceğini düşündürmektedir. Diğer yandan çalışmalar, hava kirleticilerin havayolu epitel hücrelerin proliferasyonunu ve canlılığını etkileyerek de respiratuvar morbiditede rol oynayabileceklerini düşündürmektedir. PM10 ile yapılan araştırmalar, bu partiküllerin insan A549 solunum yolu hücre dizilerinde ("cell line") DNA kırıklarına ve apoptozise yol açtıklarını göstermişlerdir⁽⁵³⁾. Yakın zamanda, A549 hücre dizileri ile yaptığımız çalışmalarda, DEP'nin bu hücrelerin canlılığını ("viability"), hücre siklusünü ve ölüm sürecini etkilediğini saptadık. İlginç olarak değişik dozlardaki DEP'nin (5-200µg/mL) A549 hücre canlılığını anlamlı olarak artırdığını (Şekil 2), bu etkinin N-acetylcysteine gibi antioksidanlar ile JNK ve NF-kB gibi oksidatif strese duyarlı sinyal iletim yollarını ve transkripsiyon faktörleri inhibe eden ajanlar tarafından baskılanabildiğini gözledik⁽²³⁾. Hücre siklusünü ve apoptozisini araştırdığımız "flow" sitometri çalışmalarında ise, düşük konsantrasyonlardaki DEP'nin (10µg/mL) S fazında (protein sentezinin yapıldığı, hücrenin bölünmeye hazırlandığı faz) bulunan hücre sayısını artırırken, G0/1 ve G2/M fazındaki hücre sayısını azalttığını saptadık. Bundan başka, apoptozis fazındaki hücre oranının da DEP tarafından anlamlı olarak baskılandığını bulduk⁽²³⁾.

Şekil II: Dizel egzoz partikülleri (0-400µg/mL) ile 48 saatlik inkübasyonunun A549 hücre dizilerinin canlılığı üzerine etkisi (Optik dansite, canlı hücre oranını göstermektedir, ***P<0.0001, 0mg/ml DEP ile kıyaslandığında. FCS= Foetal Calf Serum [yeni doğmuş dana serumu]). (Kaynak 32'den alınmıştır).



Bütün bu bulgular ele alındığında, hava kirleticilerinin solunum yolu hastalıklarının patogeneğinde rol oynayabileceğini ve muhtemelen bu hastalıklara bağlı morbidite de etkili olabilecekleri görülmektedir. Hava kirleticileri bu etkilerini; (i) solunum yolu epitel hücrelerinin silyer aktivitelerini baskılayarak, (ii) epitelyal permabiliteyi artırarak, (iii) epitelyal hücrelerin ölüm (nekroz/apoptozis) ve proliferasyonunu etkileyerek, (iv) doğal anti-oksidanların üretimini inhibe ederek, (v) eozinofil, mast hücreleri ve lenfositler gibi inflamatuvar hücrelerin fonksiyonlarını yönlendiren ve "orquestra" eden pro-inflamatuvar sitokin ve hücre adezyon moleküllerin salınımını artırarak gösterebilirler.

KAYNAKLAR

1. Rusznak C, Bayram H, Devalia JL, Davies RJ. Impact of the environment on allergic lung diseases. *Clin Exp Allergy* 1997; 27 (suppl 1):26-35.
2. Brunekreef B, Holgate ST. Air pollution and health. *Lancet* 2002;360:1233-1242.
3. Özer U, Aydın R, Akçay H. Air pollution profile of Turkey. *Chemistry International* 1997;19:190-191.
4. TC Başbakanlık Devlet İstatistik Enstitüsü. <http://www.die.gov.tr>
5. Committee of the Environmental and Occupational Health Assembly of the American Thoracic Society. Health effects of outdoor air pollution. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;153: 3-50.
6. Touloumi G, Katsouyanni K, Zmirou D, ve ark. Short-term effects of ambient oxidant exposure on mortality: a combined analysis within the APHEA project. *Air Pollution and Health: a European Approach*. *Am J Epidemiol* 1997;146:177-185.
7. Katsouyanni K, Touloumi G, Samoli E, ve ark. Confounding and effect modification in the short-term effects of ambient particles on total mortality: results from 29 European cities within the APHEA2 project. *Epidemiology* 2001;12:521-531.
8. Filleul L, Le Tertre A, Baldi I, Tessier JF. Difference in the relation between daily mortality and air pollution among elderly and all-ages populations in southwestern France. *Environ Res* 2004;94:249-253.
9. Samet JM, Dominici F, Currier FC, ve ark. Fine particulate air pollution and mortality in 20 US cities, 1987-1994. *N Engl J Med* 2000;343:1742-1749.
10. Sunyer J, Basagana X, Belmonte J, Anto JM. Effect of nitrogen

- dioxide and ozone on the risk of dying in patients with severe asthma. *Thorax* 2002;57:687-693.
11. Doğan F. İl merkezlerindeki dumanlı sanayi sıklığı ile göğüs hastalıklarından ölüm hızlarının artış ilişkisi üzerine bir araştırma. *Ege Tıp Dergisi* 1992;31:299-302.
 12. Atkinson RW, Anderson HR, Sunyer J, ve ark. Acute effects of particulate air pollution on respiratory admissions: results from APHEA 2 project. *Air Pollution and Health: a European Approach. Am J Respir Crit Care Med* 2001;164:1860-1866.
 13. Le Tertre A, Medina S, Samoli E, ve ark. Short-term effects of particulate air pollution on cardiovascular diseases in eight European cities. *J Epidemiol Community Health* 2002;56:773-779.
 14. Fişekçi F, Özkurt S, Başer S. Effect of air pollution on COPD exacerbations. *Eur Respir J* 1999;14(suppl 30):393s.
 15. Zemp E, Elsasser S, Schindler C, ve ark. Long-term ambient air pollution and respiratory symptoms in adults (SAPALDIA study). *Am J Respir Crit Care Med* 1999;159:1257-1266.
 16. Avol EL, Gauderman WJ, Tan SM, ve ark. Respiratory effects of relocating to areas of differing air pollution levels. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;164:2067-2072.
 17. Boezen HM, van der Zee SC, Postma DS, ve ark. Effects of ambient air pollution on upper and lower respiratory symptoms and peak expiratory flow in children. *Lancet* 1999;353:874-878.
 18. Nicolai T, Carr D, Weiland SK, ve ark. Urban traffic and pollutant exposure related to respiratory outcomes and atopy in a large sample of children. *Eur Respir J* 2003;21:956-963.
 19. Keles N, Ilicali C. The impact of outdoor pollution on upper respiratory diseases. *Rhinology* 1998;36:24-27.
 20. WHO. Air Quality Guidelines for Europe, 2nd ed. WHO Reg Publ Eur Ser 2000;91:1-287.
 21. Seaton A, Soutar A, Crawford V, ve ark. Particulate air pollution and the blood. *Thorax* 1999;54:1027-1032.
 22. Rahman I, MacNee W. Oxidative stress and regulation of glutathione in lung inflammation. *Eur Respir J* 2000;16:534-554.
 23. Bayram H, Ito K, Issa R, ve ark. Effect of diesel exhaust particles on human lung epithelial cell proliferation: Mechanisms. *Am J Respir Crit Care Med* 2004;169:A508.
 24. Peden DB. Mechanisms of pollution-induced airway disease: in vivo studies. *Allergy*. 1997;52(suppl 38):37-44.
 25. Tunnicliffe WS, Burge PS, Ayres JG. Effect of domestic concentrations of nitrogen dioxide on airway responses to inhaled allergen in asthmatic patients. *Lancet* 1994;344:1733-1736.
 26. Devalia JL, Rusznak C, Herdman MJ, ve ark. Effect of nitrogen dioxide and sulphur dioxide on airway response of mild asthmatic patients to allergen inhalation. *Lancet* 1994;344:1668-1671.
 27. Aris RM, Christian D, Hearne PQ, ve ark. Ozone-induced airway inflammation in human subjects as determined by airway lavage and biopsy. *Am Rev Respir Dis* 1993;148:1363-1372.
 28. Bosson J, Stenfors N, Bucht A, ve ark. Ozone-induced bronchial epithelial cytokine expression differs between healthy and asthmatic subjects. *Clin Exp Allergy* 2003;33:777-782.
 29. Koike E, Kobayashi T. Ozone exposure enhances antigen-presenting activity of interstitial lung cells in rats. *Toxicology* 2004;196:217-227.
 30. Helleday R, Hubermann D, Blomberg A, ve ark. Nitrogen dioxide exposure impairs the frequency of the mucociliary activity in healthy subjects. *Eur Respir J* 1995;8:1664-1668.
 31. Devlin RB, Horstman DP, Gerrity TR, ve ark. Inflammatory response in humans exposed to 2.0 ppm Nitrogen Dioxide. *Inhal Toxicol* 1999;11:89-109.
 32. Stenfors N, Nordenhall C, Salvi SS, ve ark. Different airway inflammatory responses in asthmatic and healthy humans exposed to diesel. *Eur Respir J* 2004;23:82-86.
 33. Diaz-Sanchez D. The role of diesel exhaust particles and their associated polyaromatic hydrocarbons in the induction of allergic airway disease. *Allergy* 1997;52(suppl 38):52-56.
 34. Bayram H, Sapsford RJ, Abdelaziz MM, Khair OA. Effect of ozone and nitrogen dioxide on the release of pro-inflammatory mediators from bronchial epithelial cells of non-atopic non-asthmatic subjects and atopic asthmatic patients, in vitro. *J Allergy Clin Immunol* 2001;107:287-294.
 35. Nichols BG, Woods JS, Luchtel DL, ve ark. Effects of ozone exposure on nuclear factor-kappaB activation and tumor necrosis factor-alpha expression in human nasal epithelial cells. *Toxicol Sci* 2001;60:356-362.
 36. Mayer D, Branscheid D. Exposure of human lung fibroblasts to ozone: cell mortality and hyaluronan metabolism. *J Toxicol Environ Health* 1992;35:235-246.
 37. Devlin RB, McKinnon KP, Noah T, ve ark. Ozone-induced release of cytokines and fibronectin by alveolar macrophages in vitro. *Am J Physiol* 1994;266:612-619.
 38. Arsalane K, Gosset P, Vahnee D, ve ark. Ozone stimulates synthesis of inflammatory cytokines by alveolar macrophages in vitro. *Am J Respir Cell Mol Biol* 1995;13:60-68.
 39. Chauhan AJ, Krishna MT, Frew AJ, Holgate ST. Exposure to nitrogen dioxide (NO₂) and respiratory disease risk. *Rev Environ Health* 1998;13:73-90.

40. Bayram H, Devalia JL, Sapsford RJ, ve ark. The effect of diesel exhaust particles on cell function and release of inflammatory mediators from human bronchial epithelial cells in vitro. *Am J Respir Cell Mol Biol* 1998;18:441-448.
41. Bayram H, Devalia JL, Khair OA, ve ark. Comparison of ciliary activity and inflammatory mediator release from bronchial epithelial cells of nonatopic nonasthmatic subjects and atopic asthmatic patients and the effect of diesel exhaust particles in vitro. *J Allergy Clin Immunol* 1998;102:771-782.
42. Lundborg M, Johard U, Lastbom L, ve ark. Human alveolar macrophage phagocytic function is impaired by aggregates of ultrafine carbon particles. *Environ Res* 2001;86:244-253.
43. Steams RC, Paulauskis JD, Godleski JJ. Endocytosis of ultrafine particles by A549 cells. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2001;24:108-115.
44. Beck-Speier I, Dayal N, Karg E, ve ark. Agglomerates of ultrafine particles of elemental carbon and TiO₂ induce generation of lipid mediators in alveolar macrophages. *Environ Health Perspect* 2001;109 (suppl 4):613-618.
45. Nel AE, Diaz-Sanchez D, Li N. The role of particulate pollutants in pulmonary inflammation and asthma: evidence for the involvement of organic chemicals and oxidative stress. *Nel AE Curr Opin Pulm Med* 2001;7:20-26.
46. Mukae H, Vincent R, Quinlan K, ve ark. The effect of repeated exposure to particulate air pollution (PM10) on the bone marrow. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;163:201-209.
47. Wu W, Samet JM, Ghio AJ, Devlin RB. Activation of the EGF receptor signaling pathway in airway epithelial cells exposed to Utah Valley PM. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2001;281:L483-489.
48. Koike E, Hirano S, Shimojo N, Kobayashi T. cDNA microarray analysis of gene expression in rat alveolar macrophages in response to organic extract of diesel exhaust particles. *Toxicol Sci* 2002;67:241-246.
49. Timblin CR, Shukla A, Berlinger I, ve ark. Ultrafine airborne particles cause increases in protooncogene expression and proliferation in alveolar epithelial cells. *Toxicol Appl Pharmacol* 2002;179:98-104.
50. Devalia JL, Bayram H, Rusznak C, ve ark. Mechanisms of pollution-induced airways disease - in vitro studies in the upper and lower airways. *Allergy* 1997;52(suppl 38):45-51.
51. Bayram H, Devalia JL, Khair OA, ve ark. Effect of loratadine on nitrogen dioxide (NO₂)- induced changes in electrical resistance and release of inflammatory mediators from cultured human bronchial epithelial cells. *J Allergy Clin Immunol* 1999;104:93-99.
52. Bayram H, Rusznak C, Khair OA, ve ark. Effect of ozone and nitrogen dioxide on the permeability of bronchial epithelial cell cultures of non-asthmatic and asthmatic subjects. *Clin Exp Allergy* 2002;32:1285-1292.
53. Alfaro-Moreno E, Martinez L, Garcia-Cuellar C, ve ark. Biologic effects induced in vitro by PM10 from three different zones of Mexico City. *Environ Health Perspect* 2002;110:715-720.