

---

# Hava kirliliği ve solunum sağlığına etkileri

Hasan BAYRAM, Öner DİKENSÖY

Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Gaziantep.

## ÖZET

Endüstri devrimiyle birlikte önemli bir halk sağlığı sorunu olmaya başlayan hava kirliliği, halen bütün dünyada sağlığı tehdit etmektedir. Epidemiyolojik çalışmalar, hava kirliliği ile respiratuar mortalite ve morbidite arasında yakın bir ilişki olduğunu bildirmektedir. Hava kirliliğinin solunum sistemine etkilerinin altında yatan mekanizmaları araştıran çalışmalar, kirlleticilerin solunum semptomlarını artırdığını, solunum fonksiyonlarında bozulmaya yol açtığını ve hava yollarında inflamatuvar değişikliklere neden olduğunu göstermektedir. *In vitro* çalışmalar, hava kirleticilerinin etkilerini hücre düzeyinde direkt olarak hasara yol açarak, indirekt olarak da intraselüler oksidatif yolakları aktive etmek suretiyle gerçekleştirdiklerini bildirmektedir. Hava kirliticilerine karşı birincil savunma bariyerini oluşturan hava yolu epitel hücreleri, söz konusu patofizyolojik süreçte aktif rol oynayabilir.

**Anahtar Kelimeler:** Hava kirliliği, hava yolları, respiratuar morbidite, mortalite, inflamasyon, mekanizmalar.

## SUMMARY

### *Effects of air pollution on respiratory health*

Hasan BAYRAM, Öner DİKENSÖY

Department of Chest Diseases, Faculty of Medicine Gaziantep University, Gaziantep, Turkey.

*Air pollution, which started to become a serious health concern with industrial revolution, has been threatening human health. Epidemiological studies have reported a close relation between air pollution and respiratory morbidity and mortality. Studies investigating the mechanisms underlying respiratory effects of air pollution have reported that pollutants lead to increased respiratory symptoms, decreased respiratory function and induce inflammatory changes in airways. In vitro studies have demonstrated that air pollutants exert their effects by causing cellular injury directly, and indirectly activating intracellular oxidative pathways. Air way epithelial cells, which form the first line of defence against air pollutants, may play an active role in this pathophysiological course.*

**Key Words:** Air pollution, air ways, respiratory morbidity, mortality, inflammation, mechanisms.

### **Yazışma Adresi (Address for Correspondence):**

Dr. Hasan BAYRAM, Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı,  
27000 Şahinbey, GAZİANTEP - TURKEY  
e-mail: bayram@gantep.edu.tr

Hava kirliliği, endüstri devrimiyle birlikte özellikle Batı ülkelerinde önemli bir halk sağlığı sorunu olmaya başlamıştır. Yirminci yüzyılın başlarında geleneksel fosil yakıtların aşırı kullanımı sonucu, atmosferde sülfür dioksit (SO<sub>2</sub>) ve partikül artışına bağlı olarak solunum hastalıklarına bağlı ölümlerde ciddi artışlar görülmüştür. Bu yıllarda, Belçika ve Amerika Birleşik Devletleri (ABD)'nin çeşitli bölgelerinde, Londra'da dramatik hava kirliliği epizodları görülmüş, ölüm oranları beklenenin birkaç misli üzerine çıkmıştır (1,2).

Avrupa'da 1950'li yıllarda yürürlüğe giren Temiz Hava Antlaşması (Clean Air Acts) ve yakıt türlerinin değişimi sonucunda, bu tür geleneksel hava kirliliğinde belli bir azalma olmuştur (1). Ancak son yıllarda, özellikle gelişmiş ülkelerde artan oranlarda petrol ve doğal gaz kullanımı sonucu atmosferik hidrokarbonlar, nitrojen oksitleri (NO<sub>x</sub>), ozon (O<sub>3</sub>) ve 10 µm'den küçük inhale edilebilir partiküllerden [particulate matter less than 10 µm (PM<sub>10</sub>)] kaynaklanan yeni bir tip hava kirliliği etkili olmaya başlamıştır (1). Diğer yandan, gelişmekte olan ülkelerde bu yeni tip hava kirlleticilerine ilave olarak, halen geleneksel kirleticiler SO<sub>2</sub> ve duman emisyonu hava kirliliğini önemli ölçüde artırmakta, özellikle kış aylarında tehlikeli düzeylere çıkartmaktadır (3,4). Başta Hindistan ve Çin gibi hızlı kalkınan ve enerji kullanımı giderek artan ülkelerde hava kirliliği çok ciddi boyutlara çıkmaktadır (5,6).

Türkiye'de hava kirliliği, özellikle 1950'li yıllardan sonraki hızlı nüfus artışı, hızlı kentleşme ve endüstrileşme sonucu artan enerji talebinin daha çok petrol ve kömür gibi fosil yakıtlarla karşılanmaya çalışılması başta İstanbul, Ankara ve İzmir gibi büyük kentler olmak üzere şiddetli hava kirliliği epizodlarına yol açmıştır (3,4). Son yıllarda bu kentlere yönelik olarak alınan çeşitli önlemler sonucu, SO<sub>2</sub> ve partikül (PM) düzeyleri kısmen gerilemiş olsa da, bu kirleticilerin düzeyleri halen birçok kentte -özellikle kış aylarında- uluslararası standartlar ve Türkiye Hava Kalitesi Koruma Yönetmeliği'nin belirlediği sınırların üzerinde seyretmektedir (4,7).

Bu derlemenin amacı, atmosferde bulunan belli başlı kirleticilerin özellikleri, kaynakları hakkın-

da kısaca bilgi vermek ve hava kirliliğinin respiratuar hastalıkların mortalite ve morbiditesine etkilerini araştıran epidemiyolojik çalışmalarla, kirleticilerin solunum sağlığına olan etkilerinin altında yatan mekanizmaları araştıran in vivo ve in vitro deneysel çalışmaları gözden geçirerek, tartışmaktır.

## **DIŞ ORTAM HAVA KİRLİTİCİLERİ: KÜKÜRT DİOKSİT, OZON, AZOT OKSİTLERİ ve PARTİKÜLLER**

SO<sub>2</sub>, kükürt içeren kömür ve petrol gibi yakıtların özellikle enerji santralleri ve endüstride yakılması sonucu açığa çıkmakta, atmosferde taşınma sırasında oksidasyonla sülfürik aside dönüşebilmektedir (8,9). Ozon, güçlü bir oksidatif ajan olup, troposfer tabakasında güneş ışınları ile azot dioksit (NO<sub>2</sub>) ve hidrokarbonların yer aldığı bir dizi kompleks reaksiyon sonucu oluşmaktadır (8,9). Ozonun kent merkezlerindeki düzeyi, NO<sub>x</sub>'lerin O<sub>3</sub>'ü tutması sonucu, kırsal kesimlerdeki düzeyine göre daha düşük olabilmektedir (8,9). NO<sub>x</sub>'ler, büyük oranda fosil yakıtların santrallerde (ısı ve elektrik üretimi) ve motorlu araçlarda yakılması sonucu ortaya çıkmaktadır. Dış atmosfer koşullarında NO<sub>x</sub>, O<sub>3</sub> gibi oksidanların etkisiyle hızla NO<sub>2</sub>'ye dönüşmektedir (8,9). Partikül hava kirliliği havada asılı solid, likit veya hem solid hem de likit partiküller tarafından oluşturulur. Havada asılı partiküllerin çapı birkaç nanometreden onlarca µm arasında değişebilir. Pratik anlamda partiküller, PM<sub>10</sub> (10 µm'den küçük olan ve alt hava yollarına penetre olabilen torasik partiküller), PM<sub>2,5</sub> (akciğerin gaz değişiminin olduğu bölgelerine ulaşabilen 2.5 µm'den küçük "respirable" partiküller) ve ultraküçük "ultrafine" partiküller (0.1 µm'den küçük) olarak adlandırılır. Ultraküçük 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 açabilir (8,9).

## **EPİDEMİYOLOJİK ÇALIŞMALAR**

Hava kirliliğinin insan sağlığı üzerindeki etkilerini araştıran çok sayıda epidemiyolojik çalışma yapılmıştır. Avrupa'da, Hava Kirliliği ve Sağlık:

Avrupa Yaklaşımı [Air Pollution and Health: A European Approach (APHEA)] çalışmalarında bir saatlik maksimum O<sub>3</sub> konsantrasyonlarındaki her 50 µg/m<sup>3</sup>'lük yükseklik için, altı şehirdeki günlük mortalite oranlarında artış olduğu saptanmıştır (10). APHEA-2 mortalite çalışması, 1990'lı yıllarda yaklaşık beş yılda yapılmış, Avrupa'da 29 şehirde 43 milyondan fazla insan katılmıştır (11). Sonuçta, PM<sub>10</sub> düzeyindeki her 10 µg/m<sup>3</sup>'teki artış için bütün nedenleri kapsayan günlük mortalite oranlarında artış saptanmıştır. Son yıllarda yapılan çalışmalarda da, NO<sub>2</sub> düzeylerinin astımlı hastalarda ve daha belirgin olarak bütün solunum sistemi rahatsızlıklarına bağlı ölüm riskinde artışlara neden olduğu, ilkbahar ve yaz mevsimlerinde de O<sub>3</sub> artışlarına bağlı olarak astımlılardaki ölüm riskinde artış olduğu görülmüştür (12). ABD'de, ulusal mortalite, morbidite ve hava kirliliği çalışmaları [The National Mortality, Morbidity and Air Pollution Studies (NMMAPS)] 1987-1994 yılları arasında yapılmış, yaklaşık olarak 20 metropolde yaşayan 50 milyon civarında insanı kapsamıştır. Bu çalışmalarda, PM<sub>10</sub> düzeyindeki artış ile bütün nedenlere dayalı mortalite arasında ilişki olduğu görülmüştür (13). Türkiye'de yapılan çalışmalarda, endüstriyel kirliliğin yoğun olduğu kentlerdeki kardiyorespiratuar ölüm oranlarının, kirliliğin az olduğu kentlere göre daha yüksek olduğu saptanmıştır (14). SO<sub>2</sub> kirliliğinin mortalite üzerindeki etkilerini araştıran geriye dönük çalışmalarda da, SO<sub>2</sub> artışları ile mortalite oranları arasında pozitif bir ilişki gözlenmiştir (15). Hava kirliliği düzeyindeki düşüşlerin mortaliteye etkisini araştıran ilginç bir çalışmada, siyah duman düzeyindeki %70'lik düşme sonucu, travma dışı genel ölümlerde %5.7, respiratuar ölümlerde %15.5, kardiyovasküler ölümlerde %10.3'lük bir azalma gözlenmiştir (16).

Hava kirliliğinin hastane kabulleri üzerindeki etkilerini araştıran çalışmalarda, PM<sub>10</sub> düzeylerindeki artışa bağlı olarak 65 yaş ve üzerinde astım ve kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH)'na bağlı hastane kabullerinde artış saptanmıştır (13,17). Bundan başka, çalışmalarda SO<sub>2</sub> düzeyleriyle genel ve KOAH'a bağlı acil hastane başvuruları arasında pozitif bir ilişki olduğu bildi-

rilmiştir (15). Türkiye'de yapılan çalışmalarda da, SO<sub>2</sub> ve PM<sub>10</sub> gibi kirlleticiler ile solunum hastalıklarına bağlı hastane başvuruları arasında anlamlı bir ilişki saptanmıştır (18).

Gönüllülerden oluşan gruplarda hava kirliliğinin sağlık göstergeleri üzerindeki etkilerini günlük ve haftalık gözlemler şeklinde araştıran nispeten küçük ölçekli çalışmalar da yapılmıştır. Kaliforniya'da okul çocukları ile yapılan dört yıllık bir kohortta, astımlı çocuklarda bronşitik semptomlarla PM<sub>2.5</sub>, organik karbon, NO<sub>2</sub> ve O<sub>3</sub> düzeyindeki artış arasında anlamlı bir ilişki saptanmıştır (19). İsviçre'de sekiz değişik bölgede yaşayan insanlarla yapılan bir çalışmada, yetişkinlerde PM<sub>10</sub>, NO<sub>2</sub> ve SO<sub>2</sub> düzeyleri ile akciğer fonksiyonlarında düşme ve bronşitik semptomlarda artış arasında bir korelasyon saptanmıştır (20). ABD'de prospektif olarak yapılan çalışmalarda, partiküllere maruziyet ile çocukların azalmış akciğer fonksiyon gelişimi arasında ilişki saptanmış, partikül kirliliğinin yüksek olduğu yerlerdeki çocukların akciğer gelişiminin, bu kirleticinin düzeyinin düşük olduğu yerlerdeki çocuklara göre daha düşük olduğu gözlenmiştir (21).

Hava kirliliği ile astım ve allerjik hastalıkların prevalansı arasında direkt bir ilişki kurmak zor olmuşsa da, çalışmalar hava kirliliğinin bu hastalıkların artışında rol oynayabileceğini düşündürmektedir (2,22). Kaliforniya'da yapılan prospektif çalışmalarda, bazı astım olguları ile O<sub>3</sub> arasında bir ilişki olduğu ileri sürülmüştür (23). Okul çocukları ile yapılan bir çalışmada, bronş aşırı cevaplılığı, serum IgE ve alt solunum yolları semptom prevalansı ile partikül, duman, SO<sub>2</sub> ve NO<sub>2</sub> düzeyleri arasında anlamlı bir ilişki olduğu bildirilmiştir (24). Son zamanlarda yapılan bir başka çalışmada, yoğun trafiğe bağlı olarak çocuklarda astım, öksürük ve "wheezing" prevalansının arttığı saptanmıştır (25). Türkiye'de yapılan çalışmalarda, İstanbul gibi kentlerde, artan hava kirliliği düzeyleri ile allerjik hava yolu hastalıklarının prevalansı arasında bir ilişki olduğu gözlenmiş, rinit insidansının 1994 yılında (doğal gazdan önce), doğal gaz uygulamasının başlamasından iki yıl sonraki (1996) değerlere göre anlamlı olarak yüksek olduğu saptanmıştır (26,27).

## HAVA KİRLETİCİLERİNİN ETKİ MEKANİZMALARI

Her ne kadar O<sub>3</sub>, NO<sub>x</sub> ve PM gibi kirleticiler respiratuar sistem 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 (28,29).

### İnsan Laboratuvar Kabin Çalışmaları

Gönüllü gruplar üzerinde yapılan çalışmalarda, öncelikle hava kirleticilerinin solunum yolu semptomları ve fonksiyonları üzerindeki direkt etkileri araştırılmıştır. O<sub>3</sub> ile yapılan laboratuvar kabin çalışmalarında, bu gazın akut inhalasyonunun sağlıklı kimselerde ve daha belirgin olarak da astımlılarda çeşitli solunum sistemi semptomlarına neden olduğu ve solunum fonksiyon testleri (SFT)'nde obstrüksiyon ile uyumlu birtakım değişikliklere yol açtığı gösterilmiştir (1,30). Son zamanlarda yapılan bir çalışmada, tekrarlayan O<sub>3</sub> maruziyetinin astımlıların semptomlarında artışa ve solunum fonksiyonlarında bozulmaya yol açtığı saptanmıştır (31). Buna karşın, NO<sub>2</sub>'nin akciğer mekanikleri üzerindeki etkilerinin daha zayıf olduğu, sadece astımlılarda zayıf bir bronkokonstrüksiyona ve bronş hiperreaktivitesine yol açtığı bildirilmiştir (1,30). Benzer şekilde, SO<sub>2</sub>'nin de özellikle astımlılarda solunum yolu semptomlarına ve bronş spazmına yol açtığı çeşitli çalışmalarda gözlenmiştir (1,30). Atmosferde bulunduğu gibi, birden fazla gaz kombinasyon halinde uygulanarak yapılan çalışmalarda ise, önceden uygulanan NO<sub>2</sub> veya O<sub>3</sub>'ün astımlılarda daha sonra inhale ettirilen SO<sub>2</sub>'ye olan cevabı artırdığı gözlenmiştir (30). Son yıllarda, NO<sub>x</sub>'leri ve SO<sub>2</sub> gibi gazlar yanında, PM de içeren dizel egzoz emisyonunun gönüllüler üzerindeki etkisini araştırarak yapılan çalışmalarda, hem sağlıklı hem de astımlılarda DE maruziyeti sonrasında çeşitli semptomlar ve hava yolu direncinde artış gözlenmiştir (32). Karbon partiküllerinin uygulandığı bir çalışmada, bu partiküllere maruziyet sonrasında sağlıklı gönüllülerde maksimum ekspirasyon ortası akım hızı ve karbonmonoksit difüzyon kapasitesi (DLCO)'nde azalma saptanmıştır (33).

Hava kirleticilerinin bronş reaktivitesi üzerine etkilerini araştırarak yapılan çalışmalarda, değişik dozlardaki O<sub>3</sub> ve NO<sub>2</sub>'ye maruziyet, hafif astmatiklerin inhale ettikleri allerjene gösterdikleri cevabı artırmıştır (30,34). Diğer yandan, hafif astımlı hastalara önce NO<sub>2</sub> veya SO<sub>2</sub> ayrı ayrı verilmiş, daha sonra iki gaz birlikte uygulanarak *Dermatophagoides pteronyssinus*'a olan bronşiyal yanıt araştırılmıştır. Sonuçta, iki gaz ayrı ayrı verildiğinde allerjene olan bronş cevabı etkilenmezken, kombinasyon halinde uygulandıklarında allerjene olan yanıtın anlamlı olarak arttığı saptanmıştır (35). Gönüllüler üzerinde yapılan diğer çalışmalar, nazal yoldan uygulanan dizel egzoz partikülleri (DEP) solüsyonlarının lokal olarak IgE düzeylerini artırabileceği ve allerjenlerin neden olduğu spesifik IgE düzeylerini potansiyelize edebilecekleri gösterilmiştir (36). Bundan başka, DEP allerjik şahısların nazal mukoza hücrelerinde interlökin (IL)-4, IL-5, IL-6, IL-10 ve IL-13 gibi sitokinlerin düzeyini artırmış, spesifik allerjenle birlikte uygulandıklarında ise bu artışın daha fazla olduğu saptanmıştır (36). Dolayısıyla DEP'in B-hücrelerinin diferansiasyonunu artırmak, IgE yapımını başlatmak veya artırmak suretiyle allerjik hava yollarının etyopatogenezinde rol oynayabilecekleri ileri sürülmüştür (36).

Hava kirleticilerinin başta epitel tabakası olmak üzere, hava yolu dokusu ve solunum yolu sekresyonları üzerindeki etkilerini araştırarak yapılan çalışmalarda, kirleticilerin bu hücrelere hasar verdiği, epitel permeabilitesini artırdığı ve bu hücreleri stimüle etmek suretiyle inflamatuvar hücrelerin hava yollarına toplanmalarına ve aktive olmalarına yol açabilecek bir dizi olayı başlattığı gösterilmiştir. Sağlıklı gönüllüler üzerinde yapılan çalışmalar, O<sub>3</sub> inhalasyonunun hava yolu sıvılarındaki laktat dehidrogenaz (LDH), total protein, albumin düzeyini artırdığını (hava yolu permeabilitesinin göstergeleri), polimorfonükleer lökositler (PNL) ile çeşitli inflamatuvar mediatörlerin oranında artışa yol açtığı saptanmıştır (37). Astımlıların yapılan çalışmalarda, bu bireylerin hava kirleticilerinin etkilerine daha hassas oldukları gösterilmiştir. O<sub>3</sub> inhalasyonu sonrasında astımlıların hava yolu sıvılarında PNL'ler, eozinofiller, LDH, total protein, miyeloperoksidaz, fibronektin ve IL-8 düzeyinin arttığı, PNL ve total

protein düzeylerindeki artışın sağlıklı bireylere göre daha yüksek olduğu saptanmıştır (30). Son zamanlarda yapılan bir başka çalışmada, O<sub>3</sub>'ün bu hastaların bronş mukozasında granülosit makrofaj-koloni stimüle edici faktör (GM-CSF) gibi inflamatuvar sitokinlerin ekspresyonunu artırdığı bulunmuştur (38). Tekrarlayan O<sub>3</sub> maruziyetinin uygulandığı bir çalışmada da, astımlı hastalarda bronkoalveoler lavaj (BAL) sıvısındaki alveoler makrofaj düzeyinin tek uygulamaya göre anlamlı olarak arttığı, dolayısıyla kümülatif etki gözlemlendiği bildirilmiştir (31). NO<sub>2</sub> çalışmalarında, bu gazın inhalasyonunun sağlıklı kimselerin mukosilyer klerensini azalttığı ve akciğer sıvılarında lenfosit, mast hücreleri, PNL ile çeşitli inflamatuvar sitokin ve markerlerin düzeylerinde artışa yol açtığı gösterilmiş, astımlıların bu etkilere karşı daha duyarlı oldukları bildirilmiştir (30,39,40). Partiküler hava kirliliğinin önemli bir komponentini oluşturan dizel egzoz ile yapılan çalışmalarda, laboratuvar ortamında dizel egzoz içeriğinin sağlıklı gönüllülerde hava yolu sıvılarında nötrofil ve lenfosit gibi inflamatuvar hücre ve IL-8 gibi sitokinlerin düzeyini yükselttiği, biyopsi çalışmalarında da bronş mukozasında inflamatuvar mediatör ekspresyonunu artırdığı bulunmuştur (32). Altta yatan mekanizmalar araştırıldığında, dizel egzozun bronş epitelyumunda proinflamatuvar sitokin sentezindeki artışı tetikleyen ve oksidatif strese duyarlı nükleer faktör-kappa B (NF-κB) ve aktivatör protein (AP)-1 gibi transkripsiyon faktörlerinin ekspresyonunu artırdığı gözlenmiştir (41). Diğer taraftan postmortem insan çalışmalarında, akciğerin histolojik kesitlerinde partiküller hava kirliliğinin yoğun olduğu bölgede yaşayanlarda küçük hava yolları duvarlarında fibrozis, kas artışı ve partikül depozisyonu bildirilmiştir (42).

### Hayvan Deneyleri ve İn Vitro Çalışmalar

Çalışmalar, inhale ozonun güçlü oksidan kapasitesinin olduğunu ve insan epitel hücreleri ile alveoler inflamatuvar hücrelerde stres sinyal iletim yollarını ve NF-κB gibi transkripsiyon faktörlerini aktive ettiğini bildirmektedir (2,43). Nükleusta NF-κB DNA'da proinflamatuvar sitokinleri [GM-CSF, tümör nekroz faktörü-α (TNF-α) ve IL-1β vb.] özellikle nötrofilleri atrakte eden kemokinler (IL-8, nötrofil aktive edici protein, Gro-α

vb.) ve adezyon moleküllerini ["intercellular adhesion molecule (ICAM)-1" vb.] kodlayan genlerin promoter bölgelerine bağlanarak aktive etmektedir (44). Sonuçta, bu moleküller hava yollarına ve alveollere nötrofil birikimini, bu hücreleri stimüle ederek mediatör sentezini ve doku hasarı yapma kapasitesini artırmaktadır (2). Bunun dışında, hava kirleticileri hücrelerin yaşam siklusunu ve ölümünü etkilemektedir (45-47). Hücre kültürleri ile yapılan çalışmalarda, O<sub>3</sub> doza bağlı olarak fibroblastların ölümüne yol açmış, alveoler makrofajların canlılığını azaltmış ve bu hücrelerden platelet aktive edici faktör (PAF) yapımı ile IL-1β, IL-6, IL-8 ve TNF-α gibi sitokinlerin salınımını artırmıştır (45-47). Son zamanlarda yapılan bir çalışmada da, O<sub>3</sub>'ün hücrelerin antijen sunucu aktivitelerini etkileyebileceği ileri sürülmüştür (48). Çalışmada, ratlar değişen konsantrasyonlarda O<sub>3</sub>'e maruz bırakılmış ve elde edilen BAL hücreleri ovalbumin ile duyarlaştırılmış T-hücreleri ile birlikte kültür ortamında inkübe edilmiş ve O<sub>3</sub>'e maruz bırakılan ratların BAL'dan elde edilen hücrelerinde daha fazla proliferasyon olduğu gözlenmiştir. Sonuçta O<sub>3</sub>'ün rat akciğerlerinde antijen sunucu aktiviteyi artırdığı ileri sürülmüştür (48).

Bununla birlikte, inhale O<sub>3</sub>'e verilen yanıtta bireyler arasında farklılık olabileceği, bunun son zamanlarda fare ve insan çalışmalarında gösterildiği üzere, genetik faktörlere bağlı olabileceği ileri sürülmektedir (2,49). Aday genler arasında TNF-α, manganez süperoksit dismutaz, glutatyon peroksidaz, NAD(P) quinone oksidoredüktaz ve glutatyon S transferazlar yer almaktadır (2). Bu bulgular, akciğeri O<sub>3</sub>'e karşı korumada, solunum yolu sıvılarında ve epitelyal bariyerde lokal olarak antioksidan mevcudiyetinin (ürik asit, albumin, indirgenmiş glutatyon, C vitamini, E vitamini gibi) ve diyetle antioksidan almanın önemini ortaya koymaktadır (50).

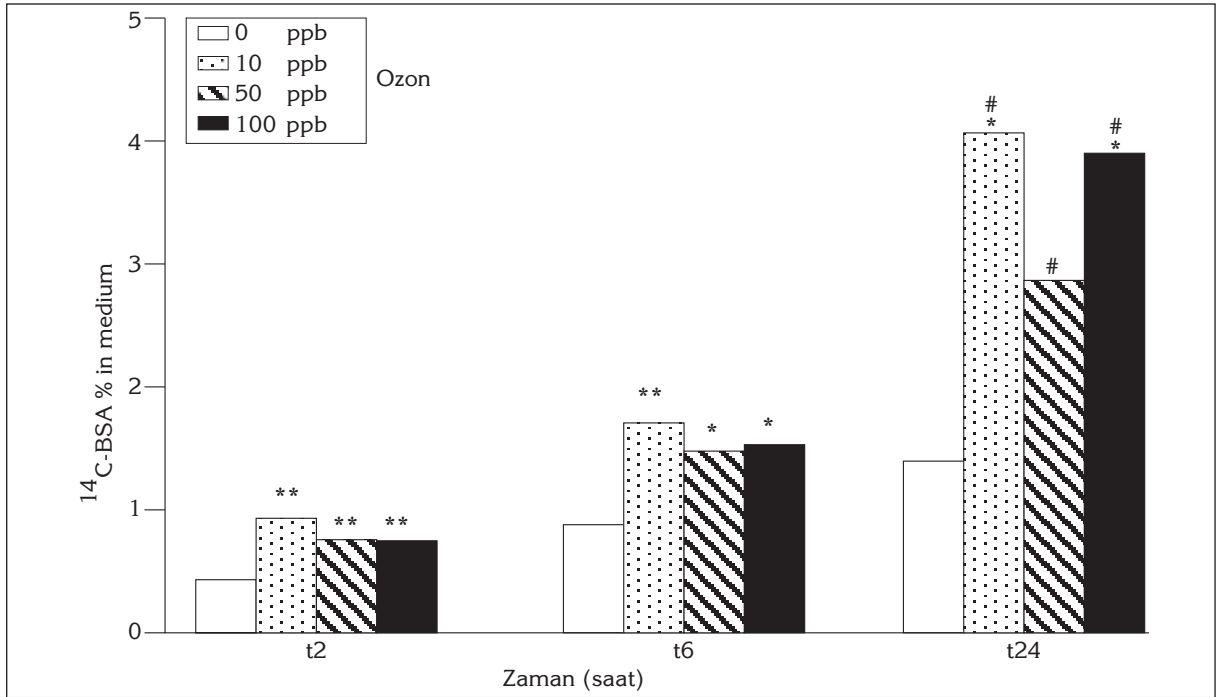
O<sub>3</sub>'ün tersine, NO<sub>2</sub>'nin normal ve hasta akciğerdeki etki mekanizmaları yeterince bilinmemektedir. İn vitro çalışmalar bu gazın, O<sub>3</sub>'den az da olsa oksidan yolları aktive ettiğini göstermektedir (2,43). Bundan başka, NO<sub>2</sub>'nin alveoler makrofajlar ve epitel hücrelerin fonksiyonlarını bozarak akciğer infeksiyon riskini artırabileceği

ileri sürülmektedir (51). NO<sub>2</sub>'nin insanlardaki uzun dönemli etkileri yeterince bilinmese de, uzun süreli O<sub>3</sub> ve NO<sub>2</sub> maruziyeti kemirgenlerin periferik hava yollarında destrüksiyona yol açabilmektedir (2).

İnhale partiküllerin etki mekanizmalarını araştıran insan ve hayvanlardaki in vitro çalışmalar, bu partiküllerin çeşitli akciğer hücrelerinde şiddetli proinflamatuvar cevaba yol açtığını göstermektedir (52-54). Partiküllerin direkt olarak veya epitel hücreler ve makrofajlar tarafından hücre içine alınarak oksidan yolları aktive ettikleri gösterilmiştir (55,56). Bu yolla NF-κB ve AP-1 gibi transkripsiyon faktörlerini uyararak inflamatuvar mediatör salınımını artırdıkları, sonuçta yoğun nötrofil ve T-lenfosit birikimine neden oldukları saptanmıştır (2,29,41,57). Akciğerlerde salınan sitokin ve kemokinlerin kemik iliğine ulaşmasıyla da nötrofiller ve prekürsörleri dolaşıma çıkmaktadır (58). Kısa dönemde, epidermal growth faktör reseptör (EGFR) yolunun aktivasyonu da doku hasarının olduğu ve organ-onarım sürecinin başlatıldığı ileri sürülmektedir (59). Diğer yandan in vitro çalışmalar, DEP ve PM<sub>2.5</sub> gibi partiküllerin fare makrofajlarında düşük dozlarda proliferasyona, daha yüksek dozlarda ise apoptozise yol açtıklarını göstermiştir (60,61). Bu hasar, onarım ve proliferasyon sürecinin devamıyla, epitel mukus metaplazisi ortaya çıkmakta, 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 kirleticinin yaygın allerjenlere olan duyarlılığı artırabileceği ileri sürülmüştür (36). Hava kirleticilerinin organizmanın ajan patojenlere karşı olan yanıtını etkileyip etkilemediği, üzerinde durulan diğer önemli bir araştırma konusu olmuştur. Respiratuar sinsityal virüs (RSV) enfeksiyonuna dirençli bir fare grubu ile yapılan çalışmada, önceden DE'ye maruziyetin bu farelerde RSV gen ekspresyonunu arttırdığı, yani RSV enfeksiyonuna eğilimi artırdığı gösterilmiştir (62).

Bir yandan solunum sisteminin ilk savunma bariyerini oluşturmaları, diğer yandan hava yollarının inflamatuvar sürecinde rol oynayan çok sayıda inflamatuvar mediatörü salgılama kapasiteleri ile metabolik olarak aktif hücreler olmaları nedeniyle, epitel hücrelerin hava kirleticilerine verdikleri tepkiler son yıllarda yoğun olarak araştırılmaktadır. Çalışmalar, günlük hayatta rastlanan O<sub>3</sub> konsantrasyonlarına maruziyetin, primer insan bronş epitel hücrelerinden IL-8, GM-CSF, TNF-α ve sICAM-1 gibi inflamatuvar mediatörlerin düzeyini artırabileceğini, bunun nedokromil sodyum ve intraselüler ortamda doğal olarak üretilen bir antioksidan olan glutatyon tarafından önlenebileceğini göstermektedir (63). Bu bulgular, O<sub>3</sub>'ün söz konusu etkilerinin oksidatif stres yaratıcı ve inflamasyona yol açıcı özelliğinden kaynaklanabileceğini düşündürmektedir. Diğer bir kirleticisi olan NO<sub>2</sub>, bronş epitel hücrelerin siliyer aktivitesini azaltırken, lökotrien (LT) C<sub>4</sub>, GM-CSF, TNF-α, IL-8, "regulated on activation, normal T-cell expressed and secreted (RANTES)" ve sICAM-1 gibi inflamatuvar mediatörlerin salınımını artırmakta, eş zamanlı olarak uygulanan loratadin ise bu mediatörlerin salınımını baskılamaktadır (64). Astımlılardan elde edilen bronş epitel hücreleri ile yapılan çalışmalar, bu hücrelerin O<sub>3</sub> ve NO<sub>2</sub>'nin zararlı etkilerine daha duyarlı olabileceklerini göstermektedir (65). O<sub>3</sub> ve NO<sub>2</sub>'ye maruziyet sonrasında astımlıların bronş epitel kültür permeabilitesi artarken, nonastmatik hücre kültürlerinde bu durum gözlenmemiştir (65) (Şekil 1). Bundan başka, O<sub>3</sub> ve NO<sub>2</sub>'ye 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 artırmıştır (43).

DEP ile yapılan çalışmalar, bu partiküllerin bir yandan bronş epitel hücrelerin siliya titreşim frekansını baskıladıklarını, diğer yandan da bu hücrelerden IL-8, GM-CSF ve sICAM-1 salınımını artırdıklarını göstermiştir (52,53). Astımlı hasta kültürleri ile yapılan çalışmalarda, düşük dozlarda uygulanan DEP, bu mediatörlerin düzeyini artırır-



Şekil 1. Ozona (10, 50, 100 ppb) altı saatlik maruziyetin atopik astımlı hastaların bronş epitel kültürlerinden karbon 14 ile işaretli sığır serum albumin ( $^{14}\text{C}$ -BSA) geçişi üzerine etkisi.  $^{14}\text{C}$ -BSA geçişindeki artış, permeabilite artışı göstermektedir (65).

\*  $p < 0.05$

\*\*  $p < 0.01$ , havaya maruz bırakılan kontrol kültürleri,

#  $p < 0.05$  nonatopik nonastmatik kültürler ile karşılaştırmayı göstermektedir.

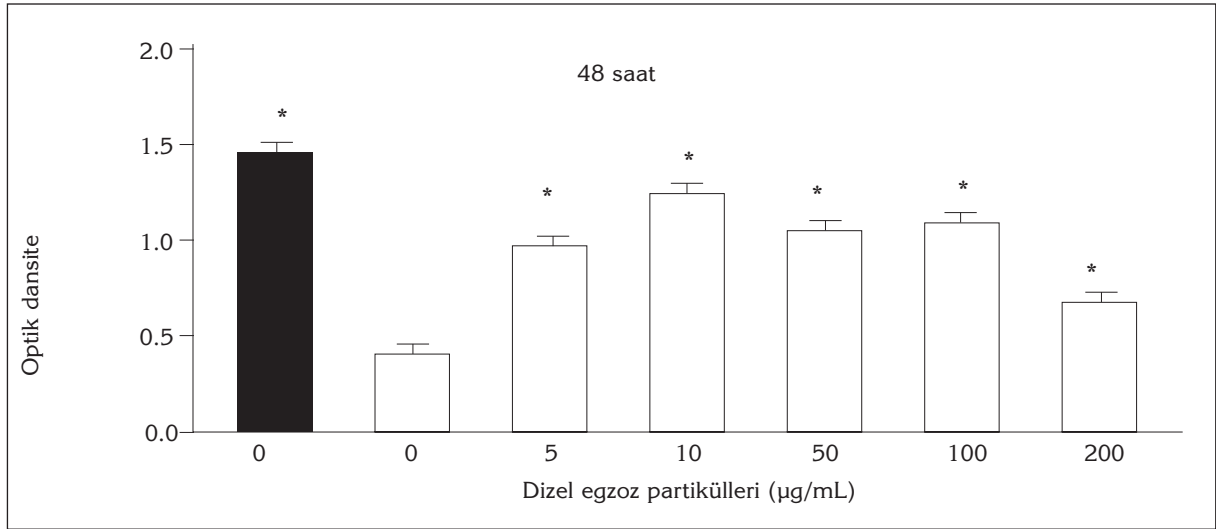
ken, yüksek konsantrasyonlar tam tersi etki göstererek söz konusu mediatörlerin salınımını baskılamıştır. Diğer yandan, özellikle eozinofillerin kemotaksis ve sürveyinde önemli olan RANTES salınımı sadece astımlı hücrelerde gözlenmiştir (53). Bu bulgular, DEP'in inflamatuvar mediatörlerin salınımını spesifik olarak modifiye edebileceğini ve astımlıların bu partiküllerin etkilerine daha duyarlı olduklarını düşündürmektedir.

Diğer yandan çalışmalar, hava kirlleticilerin hava yolu epitel hücrelerin proliferasyonunu ve canlılığını etkileyerek de respiratuar hastalıkların patogenezinde rol oynayabileceklerini düşündürmektedir.  $\text{PM}_{10}$  ile yapılan araştırmalar, bu partiküllerin insan A549 solunum yolu hücre dizilerinde "cell line" DNA kırıklarına ve apoptozise yol açtığını göstermiştir (66). Bundan başka, yüksek konsantrasyonlardaki DEP, insan bronş epitel hücrelerinin ölümüne yol açmış, buna "heme oxygenase-1", "c-jun N-terminal kinase (JNK)" aktivasyonu gibi oksidatif strese duyarlı belirteçler ve sinyal iletim yolları-

nın aktivasyonu ile IL-8 yapımında artış eşlik etmiştir (67). Yakın zamanda, DEP ile yapılan çalışmalar, bu partiküllerin A549 hücre dizilerinin proliferasyonunu artırırken apoptozisini baskıladığını göstermektedir (Şekil 2) (29). Ortama "N-acetylcysteine" gibi antioksidanlar ile JNK ve NF- $\kappa\text{B}$  gibi oksidatif strese duyarlı sinyal iletim yollarını ve transkripsiyon faktörlerini inhibe eden ajanlar bulunduğu bu etkinin baskılandığı görülmüştür (29).

Bütün bu bulgular ele alındığında, hava kirleticilerinin solunum yolu hastalıklarının prevalansını, morbidite ve mortalitesini etkilerken, bu hastalıkların patogenezinde önemli rol oynayabileceklerini göstermektedir. Hava kirleticileri bu etkilerini;

- Solunum semptomlarında artışa neden olurken, solunum fonksiyonlarında bozulmaya yol açarak,
- Bronş hiperreaktivitesi yaparak,
- Lokal immün cevabı modifiye ederek,



Şekil 2. Kırksekiz saat süreyle serumsuz ortamda dizel egzoz partiküllerine (DEP; 0-200 µg/mL) maruziyetin A549 hücrelerinin canlılığına etkisi. %10'luk buzağı serumunun [fetal calf serum (FCS)] varlığında (siyah kolon) inkübe edilen hücre canlılığı karşılaştırma için verilmiştir (29).

\*  $p < 0.0001$ , 0 µg/mL DEP ile karşılaştırmayı göstermektedir. Canlı hücre sayısı MTT boyasının hücreler tarafından insolubl formazan boyasına indirgenmesi, oluşan renk değişikliğinin optik dansitesinin (550 nm dalga boyunda) ölçülmesi esasına göre belirlenmiştir.

- Hava yollarında inflamatuvar mediatör salınım ve ekspresyonunu artırmak suretiyle, inflamatuvar hücrelerin aktivitelerini etkileyerek,

- Hava yollarındaki lokal hücrelerin yaşam siklusunu ve apoptozisini etkileyerek göstermektedir.

Bu etkiler, hücre düzeyinde direkt olarak oksidatif hasar oluşturularak veya indirekt olarak oksidatif yolaklar aktive edilerek ve doğal antioksidanların üretimi inhibe edilerek gerçekleşmektedir. Hava yolu epitel hücreleri bu süreçte aktif olarak yer almaktadır.

## 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: 1233-42.
3. Elbir T, Muezzinoglu A, Bayram A. Evaluation of some air pollution indicators in Turkey. *Environ Int* 2000; 26: 5-10.
4. Bayram H. Türkiye'de hava kirliliği sorunu: Nedenleri, alınan önlemler ve mevcut durum. *Toraks Dergisi* 2005; 6:159-65.
5. Chen B, Hong C, Kan H. Exposures and health outcomes from outdoor air pollutants in China. *Toxicology* 2004; 198: 291-300.
6. Pande JN, Bhatta N, Biswas D, et al. Outdoor air pollution and emergency room visits at a hospital in Delhi. *Indian J Chest Dis Allied Sci* 2002; 44: 13-9.
7. T.C. Başbakanlık Devlet İstatistik Enstitüsü. <http://www.die.gov.tr>.
8. Bayram H. Dış ortam hava kirliliği ve etkileri. *Türkiye Klinikleri-Göğüs Hastalıkları* 2004; 2: 112-8.
9. Bayram H. The effect of air pollutants on functional and biochemical changes in bronchial epithelial cells from atopic patients with mild asthma and non-atopic non-asthmatic volunteers [Tez]. London: Univ of London, 1998.
10. Touloumi G, Katsouyanni K, Zmirou D, et al. 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: 177-85.
11. Katsouyanni K, Touloumi G, Samoli E, et al. 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: 521-31.
12. 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: 687-93.
13. Samet JM, Dominici F, Currier FC, et al. Fine particulate air pollution and mortality in 20 US cities, 1987-1994. *N Engl J Med* 2000; 343: 1742-9.
14. Doğan F. İl merkezlerindeki dumanlı sanayi sıklığı ile göğüs hastalıklarından ölüm hızlarının artış ilişkisi üzerine bir araştırma. *Ege Tıp Dergisi* 1992; 31: 299-302.



15. 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.
16. Clancy L, Goodman P, Sinclair H, Dockery DW. Effect of air-pollution control on death rates in Dublin, Ireland: An intervention study. *Lancet* 2002; 360: 1210-4.
17. Atkinson RW, Anderson HR, Sunyer J, et al. 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: 1860-6.
18. Fişekçi F, Özkurt S, Başer S. Effect of air pollution on COPD exacerbations. *Eur Respir J* 1999; 14(Suppl 30): 393.
19. McConnell R, Berhane K, Gilliland F. Prospective study of air pollution and bronchitic symptoms in children with asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 168: 790-7.
20. Zemp E, Elsasser S, Schindler C, et al. Long-term ambient air pollution and respiratory symptoms in adults (SAPALDIA study). *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 159: 1257-66.
21. Avol EL, Gauderman WJ, Tan SM, et al. Respiratory effects of relocating to areas of differing air pollution levels. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164: 2067-72.
22. D'Amato G, Liccardi G, D'Amato M, Holgate S. Environmental risk factors and allergic bronchial asthma. *Clin Exp Allergy* 2005; 35: 1113-24.
23. McConnell R, Berhane K, Gilliland F, et al. Asthma in exercising children exposed to ozone: A cohort study. *Lancet* 2002; 359: 386-91.
24. Boezen HM, van der Zee SC, Postma DS, et al. Effects of ambient air pollution on upper and lower respiratory symptoms and peak expiratory flow in children. *Lancet* 1999; 353: 874-8.
25. Nicolai T, Carr D, Weiland SK, et al. Urban traffic and pollutant exposure related to respiratory outcomes and atopy in a large sample of children. *Eur Respir J* 2003; 21: 956-63.
26. Keles N, Ilicali C. The impact of outdoor pollution on upper respiratory diseases. *Rhinology* 1998; 36: 24-7.
27. Keleş N, Ilicali C, Değer K. Impact of air pollution on prevalence of rhinitis in Istanbul. *Arch Environ Health* 1999; 54: 48-51.
28. Rahman I, MacNee W. Oxidative stress and regulation of glutathione in lung inflammation. *Eur Respir J* 2000; 16: 534-54.
29. Bayram H, Ito K, Issa R, et al. Regulation of human lung epithelial cell numbers by diesel exhaust particles. *Eur Respir J* 2006 [In Press].
30. Peden DB. Mechanisms of pollution-induced airway disease: in vivo studies. *Allergy* 1997; 52 (Suppl 38): 37-44.
31. Arjomandi M, Witten A, Abbritti E, et al. Repeated exposure to ozone increases alveolar macrophage recruitment into asthmatic airways. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 172: 427-32.
32. Stenfors N, Nordenhall C, Salvi SS, et al. Different airway inflammatory responses in asthmatic and healthy humans exposed to diesel. *Eur Respir J* 2004; 23: 82-6.
33. Pietropaoli AP, Frampton MW, Hyde RW, et al. Pulmonary function, diffusing capacity, and inflammation in healthy and asthmatic subjects exposed to ultrafine particles. *Inhal Toxicol* 2004; 16 (Suppl 1): 59-72.
34. 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: 1733-6.
35. Devalia JL, Rusznak C, Herdman MJ, et al. Effect of nitrogen dioxide and sulphur dioxide on airway response of mild asthmatic patients to allergen inhalation. *Lancet* 1994; 344: 1668-71.
36. 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): 52-6.
37. Aris RM, Christian D, Hearne PQ, et al. Ozone-induced airway inflammation in human subjects as determined by airway lavage and biopsy. *Am Rev Respir Dis* 1993; 148: 1363-72.
38. Bosson J, Stenfors N, Bucht A, et al. Ozone-induced bronchial epithelial cytokine expression differs between healthy and asthmatic subjects. *Clin Exp Allergy* 2003; 33: 777-82.
39. Helleday R, Hubermann D, Blomberg A, et al. Nitrogen dioxide exposure impairs the frequency of the mucociliary activity in healthy subjects. *Eur Respir J* 1995; 8: 1664-8.
40. Devlin RB, Horstman DP, Gerrity TR, et al. Inflammatory response in humans exposed to 2.0 ppm nitrogen dioxide. *Inhal Toxicol* 1999; 11: 89-109.
41. Pourazar J, Mudway IS, Samet JM, et al. Diesel exhaust activates redox-sensitive transcription factors and kinases in human airways. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2005; 289: 724-30.
42. Chung A, Brauer M, Avila-Casado MC, et al. Chronic exposure to high levels of particulate air pollution and small airway remodeling. *Environ Health Perspect* 2003; 111: 714-8.
43. 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: 287-94.
44. Nichols BG, Woods JS, Lucht DL, et al. Effects of ozone exposure on nuclear factor-kappaB activation and tumor necrosis factor-alpha expression in human nasal epithelial cells. *Toxicol Sci* 2001; 60: 356-62.

45. Mayer D, Branscheid D. Exposure of human lung fibroblasts to ozone: Cell mortality and hyaluronan metabolism. *J Toxicol Environ Health* 1992; 35: 235-46.
46. Devlin RB, McKinnon KP, Noah T, et al. Ozone-induced release of cytokines and fibronectin by alveolar macrophages in vitro. *Am J Physiol* 1994; 266: 612-9.
47. Arsalane K, Gosset P, Vahnee D, et al. Ozone stimulates synthesis of inflammatory cytokines by alveolar macrophages in vitro. *Am J Respir Cell Mol Biol* 1995; 13: 60-8.
48. Koike E, Watanabe H, Kobayashi T. Exposure to ozone enhances antigen-presenting activity concentration dependently in rats. *Toxicology* 2004; 197: 37-46.
49. Savou JD, Whitehead GS, Wang J, et al. Ozone-induced acute pulmonary injury in inbred mouse strains. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2004; 30: 1-9.
50. Samet JM, Hatch GE, Horstman D, et al. Effect of antioxidant supplementation on ozone-induced lung injury in human subjects. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164: 819-25.
51. Chauhan AJ, Krishna MT, Frew AJ, Holgate ST. Exposure to nitrogen dioxide (NO<sub>2</sub>) and respiratory disease risk. *Rev Environ Health* 1998; 13: 73-90.
52. Bayram H, Devalia JL, Sapsford RJ, et al. 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: 441-8.
53. Bayram H, Devalia JL, Khair OA, et al. 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: 771-82.
54. Lundborg M, Johard U, Lastbom L, et al. Human alveolar macrophage phagocytic function is impaired by aggregates of ultrafine carbon particles. *Environ Res* 2001; 86: 244-53.
55. Stearns RC, Paulauskis JD, Godleski JJ. Endocytosis of ultrafine particles by A549 cells. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2001; 24: 108-15.
56. Beck-Speier I, Dayal N, Karg E, et al. Agglomerates of ultrafine particles of elemental carbon and TiO<sub>2</sub> induce generation of lipid mediators in alveolar macrophages. *Environ Health Perspect* 2001; 109 (Suppl 4): 613-8.
57. 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. *Curr Opin Pulm Med* 2001; 7: 20-6.
58. Mukae H, Vincent R, Quinlan K, et al. The effect of repeated exposure to particulate air pollution (PM<sub>10</sub>) on the bone marrow. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163: 201-9.
59. 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: 483-9.
60. 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: 241-6.
61. Timblin CR, Shukla A, Berlinger I, et al. Ultrafine airborne particles cause increases in protooncogene expression and proliferation in alveolar epithelial cells. *Toxicol Appl Pharmacol* 2002; 179: 98-104.
62. Harrod KS, Jaramillo RJ, Rosenberger CL, et al. Increased susceptibility to RSV infection by exposure to inhaled diesel engine emissions. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2003; 28: 451-63.
63. Devalia JL, Bayram H, Rusznak C, et al. Mechanisms of pollution-induced airways disease - in vitro studies in the upper and lower airways. *Allergy* 1997; 52 (Suppl 38): 45-51.
64. Bayram H, Devalia JL, Khair OA, et al. Effect of loratadine on nitrogen dioxide (NO<sub>2</sub>)-induced changes in electrical resistance and release of inflammatory mediators from cultured human bronchial epithelial cells. *J Allergy Clin Immunol* 1999; 104: 93-9.
65. Bayram H, Rusznak C, Khair OA, et al. 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: 1285-92.
66. Alfaro-Moreno E, Martinez L, Garcia-Cuellar C, et al. Biologic effects induced in vitro by PM<sub>10</sub> from three different zones of Mexico City. *Environ Health Perspect* 2002; 110: 715-20.
67. Li N, Wang M, Oberley TD, et al. Comparison of the prooxidative and proinflammatory effects of organic diesel exhaust particle chemicals in bronchial epithelial cells and macrophages. *J Immunol* 2002; 169: 4531-41.