

Yrd. Doç. Dr. Pınar Pazarlı,
SAHAKK-I Sağlık Etkileri Araştırma Grubu Başkanı

Yirminci yüzyılın başlarında geleneksel fosil yakıtların aşırı kullanımı sonucu, SO₂ ve partikül artışına bağlı olarak Belçika, Londra, ABD'nin çeşitli bölgelerinde dramatik hava kirliliği episodları görülmüş, ölüm oranları beklenenin birkaç misli üzerine çıkınca; ilk kez 1950'lili yıllarda Avrupa'da "Temiz Hava Antlaşması (Clean Air Act)" ile yakıt türlerinin değişimi sağlanmış ve konu üzerine dikkat çekilmiştir. Sonraki yıllarda hava kirliliğinin insan sağlığı üzerine etkilerini araştıran çok sayıda epidemiyolojik çalışma planlanmış ve gerçekleştirilmiştir. 1990'lı yıllarda Avrupa'nın yaklaşık 30 şehrinde, beş yıl süre ile devam eden APHEA (Air Pollution and Health: A European Approach) çalışması gibi hava kirliliğinin uzun dönem sağlık etkilerini inceleyen bir çok epidemiyolojik çalışmada, hava kirliliğinin ölüm oranları, solunumsal ve kardiyak hastalıkların gelişimi ve kötüleşmesi ile ilişkisi bilimsel verilerle ortaya konmuştur. Günümüzde Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ), her yıl halk sağlığını korumaya yönelik hava kalitesi rehberleri yayınlamaktadır. Yapılan çalışmalarda, düzenli hava kalitesi ölçümleri, standardize epidemiyolojik yöntemler ve ileri istatistiksel değerlendirmeler kullanılarak, kirleticilerin insan sağlığı üzerindeki olumsuz etkileri rakamlarla net olarak bildirilmektedir. Bu bilgilerin sürekliliğini sağlamak için, Kuzey Amerika, Avrupa ve Asya ülkelerinin dahil olduğu Health Effect Institute (HEI) gibi topluluklar hava kirliliği ve halk sağlığı ile ilgili sayısız projeye destek vermektedir. Türkiye'de ise bu konudaki girişimler henüz arzu edilen noktada değildir. Hava kirliliği sorunu dünyada bu düzeyde önem arzetmesine karşın, Türkiye'de kirleticilerin morbidite ve mortalite üzerine etkisini araştıran çalışmalar oldukça az sayıdadır. Bu konuda acilen ve tercihen bu konu ile ilgilenen devlet kuruluşlarının da desteği alınarak, standardize epidemiyolojik yöntemlerin kullanıldığı, çok merkezli çalışmalara gereksinim bulunmaktadır. Böylece sorunun önemi Türkiye'de de, daha somut verilerle ortaya konulabilecektir.

SAHAKK-İ projesinin amaçlarından biri de ulaştırma, ısınma, endüstri ve diğer sektörlerden kaynaklanan hava kirliliğinin insan sağlığı üzerine etkilerini ortaya koymak ve bu etkilerin ekonomik analizini yapabilmektir. Bu rapor, Türkiye'de ve dünyada bu konuda yapılmış çalışmaları incelemek suretiyle, projenin hazırlık ve planlama aşamasına ışık tutmak amacıyla hazırlanmıştır.

Türkiye'de hava kirliliğinin mortalite ve solunum sistemine olan etkileri ile ilgili araştırmalar:

• **Hava Kirliliği ve Mortalite İlişkisini İnceleyen Çalışmalar:**

İstanbul'da 1994-1998 yılları arasında hava kirliliği düzeyleri ile mortalite arasındaki ilişki inceleyen bir doktora tezinde, hava kirliliği parametreleri olarak günlük SO₂ ve TAP (Toplam Asılı Partikül) temel alınmış ve meteorolojik etmenler ve diğer karıştırıcı etmenler (tatil günleri, mevsimler) kontrol edilerek incelenmiştir. Yapılan çoklu regresyon analiziyle TAP ve günlük mortalite verileri arasında anlamlı korelasyon saptanmıştır (t = 3,16; p<0,01). TAP ile olan ilişki ölçümün yapıldığı günü takiben 3. ve 5.günün ölüm değerleri incelendiğinde daha da güçlenmiş ve regresyon katsayıları yükselmiştir (t = 4,76; p < 0,001 ; t = 4,57; p< 0,001). TAP düzeylerinin

5. ve 95. persentilleri arasında 58 ölüm sayılarında anlamlı bir fark bulunmuştur ($p < 0,001$) ve bu persentillerdeki 5 günlük ölüm sayıları oranındaki artış 1,21 olarak hesaplanmıştır (Şahin Ü 2000.).

Hava kirliliği ve mortalite ilişkisini inceleyen bir diğer tez çalışmasında, 1991-1994 yılları arasında İstanbul'da hava kirliliğinin 0-2 yaş grubunda solunum sistemi infeksiyonlarından dolayı mortalite üzerindeki etkisi incelenmiştir. 1991-1994 yılları arasında günlük SO₂ ve TAP düzeyleri ile İstanbul'daki 8 hastanede 0-2 yaş grubu çocukların solunum sistemi hastalıklarından dolayı hastaneye yatırılma sayısı ve bu çocuklarda mortalite arasındaki ilişkiye bakılmıştır. Hava kirliliğinin yoğun yaşandığı kış mevsimlerinde 0-2 yaş grubundaki çocuklarda solunum sistemi hastalıklarındaki mortalitede %8'lik bir artış olduğu sonucuna varılmıştır (Olgun Ç. 1996).

- **Hava Kirliliğinin Solunum Sistemine Etkileri ilgili Çalışmalar:**

İstanbul'da hava kirliliğinin yine yoğun olarak yaşandığı yıllara ait bir tez çalışmasında, 1994 Ekim ile 1995 Ocak tarihleri arasında bir hastanenin yenidoğan bölümüne solunum sistemi yakınmaları ile yapılan yatışlar ile o bölgede yapılan hava kirliliği ölçümleri arasındaki ilişki incelenmiştir. Çalışma; 6 aylık süre boyunca yoğun hava kirliliği yaşanan günlerle kirliliğin yoğun olmadığı günler arasında solunum sistemi semptomları nedeniyle hastane yatışları açısından bir fark olmadığı sonucuna varmış (Bebek Ö) ancak benzer ilişkiyi 0-2 yaş grubunda araştıran bir diğer çalışmada ise beş yıllık bir zaman aralığındaki günlük SO₂ ve TAP değerleri ile solunum sistemi semptomları nedeniyle hastaneye yatışlar incelenmiş ve kirliliğin artışına paralel olarak bronşit, sinüzit, larenjit ve pnömoni olgularının artmış olduğu ve bu hastalıklar nedeniyle hastanede yatış sürelerinde de uzama olduğu saptanmıştır (Olgun Ç 1996).

İstanbul'da doğal gaz kullanımının rinit prevalansı üzerine olan etkilerinin incelendiği bir araştırmada doğal gaz kullanımından önce 1994 yılında yani hava kirliliğinin oldukça tehlikeli boyutlarda yaşandığı zaman diliminde İstanbul Gaziosmanpaşa'da yaşayan 200 kişilik bir çalışma grubunda rinit semptom prevalansı incelenmiş ve bu oran %62 bulunmuştur. Çalışmanın devamında araştırmacılar 1996 yılında aynı bölgede yine benzer demografik özellikler gösteren bir diğer çalışma grubunda tekrar rinit prevalansına baktıklarında bu oranın %51'e düştüğü ve bu düşüşün anlamlı olduğunu bulmuşlardır ($p < 0,05$) (Keleş N 1999a). Aynı araştırmacılar İstanbul'un hava kirliliğinin yoğun olduğu ve havanın daha temiz olduğu iki farklı bölgesinde allerjik rinit ve atopi prevalansını incelemişler ve allerjik rinit semptomlarının hava kirliliğinin yoğun yaşandığı bölgede anlamlı derecede arttığını saptamışlardır (OR = 4,6; %95 CI = 2,3-9,0) (Keleş N 1999b).

Bir diğer araştırmada hava kirliliği değerlerinin nazal rezistans üzerine etkisi incelenmiş ve SO₂, PM ve atmosfer basıncı artışının nazal rezistansı arttırdığı gösterilmiştir. Buna karşın nem ve sıcaklık ile nazal basınç arasında negatif korelasyon saptanmıştır (Özüer MZ 1997).

Eskişehir'de Ocak 1996-Aralık 1997 tarihlerinde yapılan bir çalışmada hava kirliliği ile Eskişehir Devlet Hastanesi acil servisine solunum sistemi ve kardiyovasküler sistem hastalıkları nedeniyle yapılan başvurular arasındaki ilişki incelenmiştir. Günlük SO₂ düzeyi arttıkça alt solunum yolu enfeksiyonları, Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı (KOA) ve Kor Pulmonale

nedeniyle acil servise yapılan başvuruların sayısında bir artış olduğu saptanmıştır. Özellikle 5-14 yaş grubundaki acil başvurularının kirliliğin yoğun olduğu mevsimlerde özellikle artmış olduğu, benzer biçimde 15-49 yaş grubundakilerin de SO₂ ve duman düzeyi arttıkça hastaneye başvurularında artış olduğu gösterilmiştir (Ünsal A 1999).

Gaziantep'te sağlıklı gönüllülerde yapılan bir araştırmada ise farklı düzeylerde hava kirliliğinin yaşandığı iki günde aerobik kapasite ve solunum fonksiyon testleri ölçülmüş ve maksimal oksijen tüketiminin hava kirliliğinden etkilenmemesine karşın havanın kirli olduğu günde solunum fonksiyon parametrelerinden FEV₁ ve FEV₁/FVC değerlerinde anlamlı düşme tespit edilmiştir. Egzersizden 30 dakika sonra ölçülen FVC değerlerinde de kirliliğin olduğu günde anlamlı düşme saptanmıştır (Ergeneoğlu M 2001).

Ankara'da yapılan bir çalışmada hava kirliliği parametrelerinden PM ile astım acil başvuruları arasındaki ilişki incelenmiş ve haftalık ortalama astım acil başvuruları ile bir önceki haftanın ortalama SO₂ ve PM konsantrasyonları arasında zayıf bir korelasyon bulunmuştur (sırasıyla r= 0,328; p= 0,017; r= 0,355; p= 0,009), buna karşın hava sıcaklığı ve rüzgar şiddeti ile negative korelasyon saptanmıştır (r = -0,496; p = 0,0001). Buna karşın nem ile astım acil başvuruları arasında pozitif bir korelasyon saptanmıştır (r = 0,531; p<0,0001) (Berkaş BM). İstanbul'da 1994 Haziran ayı ile 1995 Haziran ayları arasında hava kirliliği ile akut solunum yolu hastalıkları nedeniyle hastane başvuruları arasındaki ilişki incelenmiş ve PM düzeyleri ile hastane başvuruları arasında pozitif bir birliktelik saptanmıştır (Dağlı E 1996).

İzmit'te 1996 ve 1997 yıllarında astım nedeniyle hastane başvuruları ile hava kirliliği ve meteorolojik parametreler arasında ilişkinin araştırıldığı bir tez çalışmasında da, tüm yıl boyunca bir haftalık ortalama duman konsantrasyonu ile astım başvuruları arasında pozitif korelasyon saptanmıştır (r= 0,26; p =0,000001). Buna karşın yaz aylarında SO₂ düzeyi ile astım başvuruları arasında zayıf bir korelasyon gösterilmiştir (r = 0,22; p = 0,002) (Çelikoğlu M 1999).

Hava kirliliğinin, persistan semptomları olan astımlılarda yaşam kalitesine etkisinin incelendiği Gaziantep'te yapılan bir başka araştırmada ise hava kirliliğinin yoğun olduğu dönemlerde kurtarıcı β-2 agonist ihtiyaçlarının arttığı ve semptomlarının arttığı saptanmıştır (Bozkurt Aİ 1998).

İzmir'de Ocak 1991-Ağustos 1997 tarihleri arasında PM ve SO₂ kirliliği ile göğüs hastanesine KOAH nedeniyle yatış ve ölüm sayıları arasındaki ilişkinin araştırıldığı bir başka çalışmada hava kirliliği ile hastane yatışları arasında ilişki olduğu ortaya konulmuştur (Çelikten E 1998).

Denizli'de il merkezinde yapılan bir araştırmada ise 1994-1998 yılları arasında hava kirliliği parametreleri ile KOAH acil başvuruları arasındaki ilişki incelenmiş ve son 7 günün SO₂ ve PM ortalaması ile KOAH nedeniyle acil başvurular arasında korelasyon olduğu gösterilmiştir.(r = 0,25; p< 0,01; r = 0,1 p < 0,01). Günlük SO₂ miktarında 100 µg/m³ artışın acil başvurularında yarattığı relatif risk 1,38 (%95 CI 1,13-1,63) iken, PM'de 100 µg/m³ artışın acil başvuruları üzerindeki relatif riski 1,14 (%95 CI 1,03-1,25) idi (Fişekçi F 1999).

Aynı zaman aralığında hava kirliliği parametrelerinin astım nedeniyle acil başvurular üzerindeki etkileri araştırılmış ve son 5 günün ortalama SO₂ konsantrasyonları ile astım acil başvuruları

arasında korelasyon bulunmuştur ($r = 0,4$; $p < 0,001$). SO_2 'de $100 \mu g/m^3$ 'lük bir artışın astım başvuruları üzerine relatif riski 1,28 (%95 CI 1,19-1,33) olarak bulunmuştur (Fişekçi F 2000) .

Hava kirliliğinin önemli sorun olduğu illerden birisi olan Diyarbakır'da yapılan bir çalışmada da özellikle kirliliğin yoğun olduğu kış aylarında solunum sistemi hastalıklarından dolayı Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'ne gerek başvurularda gerekse yatışlarda önemli ölçüde artış olduğu gösterilmiştir (Bayram H 2006).

Özetle; Türkiye'de havakirliliğinin sağlık üzerine, özellikle de kardiyopulmoner hastalıklar üzerine etkilerini ortaya koymak konusunda çabalar söz konusu olsa da yeterli ve tam değildir. Sağlık üzerine etkileri günümüzde daha yoğun şekilde tartışılan ozon, NO_x , $PM_{2,5}$ gibi kirleticilerin ölçümlerinin yaygın ve sağlıklı bir şekilde yapılmıyor olması, ölçümleri yapılan kirleticilerin maruziyet-hastalık fonksiyonlarının iklim ve coğrafi değişkenlere göre değerlendirilememiş olması, standardize epidemiyolojik çalışmalar için uygun bilgi ağı ve kayıt sisteminin mevcut olmaması gibi bir çok sebeple bu konudaki çabalar hedefine ulaşmamaktadır. Tüm bu engelleri aşmak ve ülkemizde hava kirliliğinin kısa ve uzun dönem etkilerini ortaya koyabilmek için, multidisipliner, çok merkezli, uzun soluklu, ileriye dönük planlanan, mahalli idareden merkezi yönetimlere kadar yetkili tüm makamların ve akademik çevrelerin desteklediği araştırmalara ihtiyaç vardır. Sahakk-İ projesi bu ihtiyaca cevap verebilmek amacıyla planlanmıştır.

Dünyada hava kirliliğinin sağlık üzerine etkileri ile ilgili çalışmalar:

Hava kirliliğinin insan sağlığı üzerindeki etkilerini araştıran çok sayıda epidemiyolojik çalışma yapılmıştır. Dünya literatüründe, havakirliliğinin kısa dönemde sağlık üzerine olumsuz etkilerini günlük ölüm oranları ve kardiyopulmoner hastalıklar nedeniyle hastane başvuruları ile ortaya koyan çok sayıda çalışmanın yanısıra; uzun dönemde yaşam süresi üzerine olumsuz etkilerini gösteren kohort çalışmaları da mevcuttur.

• Solunum Sistemi Üzerine etkilerini inceleyen Çalışmalar:

Hava kirliliği, altta yatan kronik havayolu hastalığı olan kişilerde (Schwartz J 1994), daha çok astımlı çocuklarda (Dockery DW 1989) daha belirgin olumsuz etkilere sahiptir. Kaliforniya'da okul çocukları ile yapılan dört yıllık bir kohortta, astımlı çocuklarda bronşitik semptomlarla $PM_{2,5}$, organik karbon, NO_2 ve O_3 düzeyindeki artış arasında anlamlı bir ilişki saptanmıştır (Mc Connell R 2003). Hava kirliliğine kısa dönem maruziyetin, kronik hava yolu hastalıklarını alevlendirdiği, semptom riskini, ilaç ihtiyacını, hastane başvurularını arttırdığı bir çok çalışmada gösterilmiştir (Anderson HR 2001, Atkinson RW 2001, Fusco D 2001, Hagen JA 2000, Linn WS 2000, Luginaah IN 2005). Uzun dönem etkilerini görebilmek için ise, farklı havakirliliği seviyelerine sahip bölgeler astım ve bronşial hiperreaktivite prevalansı açısından karşılaştırılmıştır (Von Mutius E 1992, Braback L 1994, Forestière F

1994). Jörres ve arkadaşlarının çalışmasında, ozon maruziyetinin allerjik rinitli olgularda allerjik bronşial cevabın gelişimini kolaylaştırdığı öne sürülmüştür (Jörres R 1996). Bu çalışmaların ışığında, günümüzde hava kirliliğinin hava yolu hastalıklarının alevlenmesinde olduğu kadar etyolojisinde de rol oynayabileceği düşünülmektedir (Oyana TJ 2004, Brunekreef B 2002, D'Amato G 2005).

KOAH'lı olgularda, PM10 ve NO2 konsantrasyonlarındaki artışların, gece semptomlarında ve kurtarıcı ilaç kullanım oranlarında artışa sebep olduğu; yüksek SO2 ve O3 konsantrasyonlarının PEF değişkenliğinde belirgin artışa, bronkodilatör kullanımında, semptomların artışında, akut alevlenme nedeniyle hastane başvurularında artışa sebep olduğu gösterilmiştir (Harré ESM. 2007, Higgins BG 1995, Anderson HR).

Kirleticilerin sağlıklı bireylerde de (özellikle çocuklarda), pulmoner fonksiyonlarda azalmaya, solunum yolu enfeksiyonları sıklığında ve solunumsal semptomlarda artışa sebep olduğu bilinmektedir (Braun-Fahrländer C 1992, Bascom R 1996, Von Mutius E 1995, Pope CA III 1992, Moshammer H.). 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 (Avol EL 2001). Hava kalitesi ile ilgili, 1990'larda başlayan 8 yıl süren, önemli bir prospektif çalışma da (Children's Health Study) çocuklardaki akciğer fonksiyonları gelişiminin hava kirleticileri ile ilişkisini ortaya koymuştur (Gauderman WJ 2004). 1.800 çocuğu kapsayan başka bir çalışmada da bir önceki partiküler madde konsantrasyonu üst solunum yolu semptomları için anlamlı bir predictor olarak; 6 haftalık ortalamanın ise üst solunum yolu hastalıkları sıklığı ile ilişkisi saptanmıştır (Braun-Fahrländer C 1992). Okul çocukları ile yapılan bir çalışmada, bronş aşırı cevaplılığı, serum IgE ve alt solunum yolları semptom prevalansı ile partikül, duman, SO2 ve NO2 düzeyleri arasında anlamlı bir ilişki olduğu bildirilmiştir (Boezen HM 1999). Son zamanlarda yapılan bir başka çalışmada, yoğun trafiğe bağlı olarak çocuklarda astım, öksürük ve "wheezing" prevalansının arttığı saptanmıştır (Nicolai T 2003).

Hava kirliliğinin akciğer kanseri gelişimi ile ilişkisi yaklaşık 50 yıldır ileri sürülmektedir (Stocks P 1955, Carnow BW 1978, Cohen A 2000) Bu ilişki ile ilgili kanıtlar bir çok derlemenin konusu olmuştur (Katsouyanni K 1997, Pershagen G 1993, Hemminki K 1994, Cohen AJ 1995,2000). Sigara içimi, mesleki maruziyet gibi önemli karıştırıcı faktörlerin etkisi kontrol altına alındığında dahi, bu iki olgu arasında güçlü bir ilişki olduğu bir çok kohort çalışmada gösterilmiştir (Dockery DW 1993, Pope CA III 1995, Nyberg F 2000). Tüm bu bilgilerin teyidini Amerikan Kanser Derneğinin yaptığı çalışmada da görmek mümkündür. Bu çalışmada PM_{2,5} konsantrasyonlarında, her 10 µg/m³ artış akciğer kanseri nedeniyle ölüm riskinde 1.14 kat artışla ilişkili bulunmuştur (RR=1.14, 95% CI 1.04 to1.23) (Pope CA 2002).

- **Kardiyovasküler hastalıklar ve hava kirliliği epidemiyolojisi**

Kardiyovasküler hastalıklar, tüm dünyadaki en önemli mortalite ve morbidite sebeplerindedir. Çalışmalar kardiyovasküler hasarda hava kirliliğinin göz ardı edilemeyeceğini göstermiştir (Brook RD 2004, Ballester F 2006). Havada, tek başına veya kombine halde kardiyovasküler hasara neden olabilen birçok kirlenici madde (O₃, SO₂ ve NO₂ gibi) vardır. PM bunlar arasında en çok çalışılanlardan birisidir (Brook RD 2004).

Kardiyovasküler hastalıklar ve çevre kirliliği ile ilgili araştırmalar her yıl artmaktadır. Mevcut bu çalışmalar iki gruba ayrılabilir: Birinci grup akut maruziyeti kapsayıp semptomatoloji, hospitalizasyon ve sağlık ünitelerini ziyaret gibi akut sonuçları içerir. İkinci grup ise daha az olup total mortalite ve kardiyovasküler olaylarla ilişkilidir (Brook RD 2004).

Uzun dönem çalışmaları:

Amerika Birleşik Devletleri ve Avrupa'da yapılan çalışmalar, havadaki partiküllere uzun süre maruziyet ile özellikle koroner arter hastalığına bağlı artmış mortalite arasında ilişki olduğunu göstermiştir (Dockery DW 1993, Pope CA 1995, Hoek G 2002). Dockery ve ark (Dockery DW 1993) tarafından yapılan, 8111 erişkinin 14-16 yıl takip edildiği, Harvard Six Cities study çalışması, kirliliğin fazla olduğu şehirlerde özellikle kardiyovasküler olaylara bağlı mortalite hızının yüksek olduğunu göstermiştir [1.26 (95% CI 1.08 to 1.47)]. Bu çalışma ayrıca, havadaki kirlenicilere (özellikle PM_{2.5} ve sülfatlar) kronik maruziyetin kardiyovasküler mortalite için bağımsız bir risk faktörü olduğunu ortaya koymuştur.

Pope ve ark (Pope CA 1995) tarafından yapılan ACS çalışması, kronik hava kirlenicilerine maruziyeti araştıran geniş popülasyonlu bir çalışmadır. Bu çalışma yıllık PM_{2.5} ortalama konsantrasyonunda, değişik zaman periyotlarında, her 10-µg/m³ artışın tüm nedenlere, kardiyopulmoner hastalıklara ve akciğer kanserine bağlı mortalite ile ilişkili olduğunu göstermiştir (sırası ile %4, %6, %8). Bu çalışmada PM_{2.5} ve kötü sağlık etkileri arasındaki ilişki lineer olup güvenli bir eşik değeri saptanamamıştır. Mortalite PM_{2.5}, sülfat partikülleri ve SO₂ ile sıkı ilişkili bulunmuştur. Bunun yanısıra kardiyovasküler mortalitenin yaz mevsimindeki O₃ seviyeleri ile de ilişkili olduğu saptanmıştır.

Bahsedilen bu çalışmalar dışında, hava kirlenicilerine uzun süreli maruziyetin kardiyopulmoner mortalite, kardiyovasküler olay ve serebrovasküler olaylarla ilişkili olduğu diğer bazı çalışmalarda da gösterilmiştir (Hoek G 2002, Miller KA 2007, Schikowski T 2007).

Sonuç olarak hava kirlenicilerine uzun süreli maruziyet total mortalite ve kardiyovasküler olaylarla ilişkilidir.

Kısa dönem çalışmaları:

Havada bulunan kirlenicilere akut maruziyet semptomatoloji, hospitalizasyon ve sağlık ünitelerini ziyaret gibi akut sonuçları içerir. Amerika Birleşik Devletleri'nde yapılan NNMAPS çalışmasına göre, PM₁₀'da her 10-µg/m³ yükselme tüm nedenlere bağlı günlük mortalite [0.21% (±0.06 SE)] ve kardiyopulmoner mortalite [0.31% (±0.09 SE)] ile ilişkili bulunmuştur (Samet JM 2000, Dominici F 2003). Avrupa'da yapılan geniş popülasyonlu diğer bir çalışmada (the Air Pollution and Health: a European Approach (APHEA-2)) da günlük mortalite PM₁₀'da her 10-µg/

m³ yükselme için 0.6% (95% CI 0.4% to 0.8%) bulunurken, kardiyovasküler olaylara bağlı ölümlerde artış 0.69% (95% CI 0.31% to 1.08%) bulunmuştur (Katsouyanni K 2001, Zanobetti A 2003). APHEA-2 çalışması PM konsantrasyonundaki değişiklikler ve ölümlerle NO₂ arasında ilişki olduğunu da göstermiştir (Brook RD 2004).

İspanyada yapılan EMECAM (Spanish multicentric study on the relation between air pollution and mortality) çalışması hava kirliliği seviyesi ile mortalite arasındaki kısa dönem ilişkiyi incelemiştir (Ballester F 1999, Ballester F 2002, Saez M 2002). Bu çalışma hava kirlenmelerinin seviyesi ile kardiyovasküler hastalık nedeni ile hastaneye başvuru arasında bir ilişki olduğunu göstermiştir.

Sonuç olarak havada bulunan bazı partiküllerdeki kısa dönem yükselmeler kardiyak aritmi (Rich DQ 2005, Routledge HC 2006, Dockery DW 2005), kalp yetmezliğinde kötüleşme (Wellenius GA 2005, Wong TW 1999), kardiyovasküler ve respiratuar hastalık nedeni ile hastane başvurularında artma (Dominici FA 2006) ve akut iskemik kalp hastalıklarında artış (von Klot S 2005, Ruidavets JB 2005, Wellenius GA 2003, Eilstein D 2001) ile ilişkili bulunmuştur.

Hava kirliliği ve konjenital kalp hastalıkları

Konjenital kalp malformasyonları tüm gelişmelere rağmen, majör bir halk sağlığı problemidir (Mone SM 2004). Defekt genelde doğumda vardır ve kalbi farklı şekillerde etkileyebilir. İnsidansı 4.1/1000-12.3/1000 canlı doğum arasında değişir (Sissman NJ 2001). Potansiyel risk faktörleri arasında kimyasal maddeler, ilaçlar, radyasyon veya enfeksiyon (rubella gibi) gibi çevresel faktörler ve genetik faktörler yer alır (Brook RD 2004, Nora JJ 1971, Rose V 1985, Okuda H 2006, DeSantis M 2001, Gilbert EF 1977, Kuhlmann RS 1983, Smrcka V 1998). Havadaki kirlenmelerin konjenital kalp hastalıklarına etkisinin araştırıldığı Ritz B ve ark (Ritz B 2002) tarafından yapılmış bir çalışmada, yenidoğan ve fetuslarda artmış karbon monoksit (CO) maruziyeti ile kardiyak ventriküler septal defekt arasında ilişki olduğu belirtilmiştir.

- **Hava Kirliliği ile Mortalite ilişkisini inceleyen çalışmalar:**

Avrupa'da, Hava Kirliliği ve Sağlık: Avrupa Yaklaşımı [Air Pollution and Health: A European Approach (APHEA)] çalışmalarında bir saatlik maksimum O₃ konsantrasyonlarındaki her 50 µg/m³'lük yükseklik için, altı şehirdeki günlük mortalite oranlarında artış olduğu saptanmıştır (Touloumi G 1997). APHEA-2 mortalite çalışması,1990'lı yıllarda yaklaşık beş yılda yapılmış, Avrupa'da 29 şehirde 43 milyondan fazla insan katılmıştır (Katsouyanni K 2001)). Sonuçta, PM₁₀ düzeyindeki her 10µg/m³'teki artış için bütün nedenleri kapsayan günlük mortalite oranlarında artış saptanmıştır. Son yıllarda yapılan çalışmalarda da, NO₂ düzeylerinin astımlı hastalarda ve daha belirgin olarak bütün solunum sistemi rahatsızlıklarına bağlı ölüm riskinde artışlara neden olduğu, ilkbahar ve yaz mevsimlerinde de O₃ artışlarına bağlı olarak astımlılardaki ölüm riskinde artış olduğu görülmüştür (Sunyer J, 2002).

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, PM10 düzeyindeki artış ile bütün nedenlere dayalı mortalite arasında ilişki olduğu görülmüştür (Samet JM 2000). 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 (Clancy L).

Referanslar:

- Şahin Ü. İstanbul’da 1994-1998 Hava Kirliliği Düzeyleri ile Mortalite Arasındaki İlişki (Tez) İstanbul. İstanbul Üniversitesi 2000.
- Olgun Ç. Hava Kirliliğinin 0-2 Yaş Grubunda Solunum Sistemi Enfeksiyonlarında Mortalite ve Morbidite Yönünden Etkisi (Tez) İstanbul.Sağlık Bakanlığı Şişli Etfal Hastanesi 1996.
- Bebek Ö. Hava Kirliliğinin Solunum Semptomları Nedeniyle Hastaneye Yatışlara Etkisi (Tez) İstanbul. Sağlık Bakanlığı Haydarpaşa Nümune Hastanesi 1996.
- Keleş N, Ilıcalı C, Değer K. The effects of different levels of air pollution on atopy and rhinitis. Am J Rhinol 1999; 13 (3):185-190.
- Keleş N, Ilıcalı OC, Değer K. Impact of air pollution on prevalence of rhinitis in İstanbul. Arch Environ Health 1999; 54 (1): 48-51.
- Özür MZ, Günhan Ö, Cura O. Değişik Klimatolojik ve Hava Kirliliği Değerlerinin Nazal Rezistansa Etkileri. KBB ve Baş Boyun Cerrahisi Dergisi 1997; 7 (2): 91-95.
- Ünsal A, Metintaş S, Öner S, İnan OÇ. Eskişehir’de Hava Kirliliği ve Bazı Hastalıklar Nedeniyle Acil Başvurularının İncelenmesi. Tüberküloz ve Toraks 1999; 47 (4): 449-455.
- Ergeneoğlu, Hazar M, Beydağı H ve ark. Hava Kirliliğinin Aerobik Kapasite ve Solunum Fonksiyonları na Etkisi. T Klin T p Bilimleri 2001; 21: 29 > 2-295.
- Dağlı E, Erk M, Tutluoğlu B ve ark. İstanbul’da Hava Kirliliği ile Akut Solunum Yolu Hastalıkları Arasındaki İlişki. Toraks Derneği 1. Yıllık Kongresi, 6-10 Mayıs 1996; Nevşehir/Türkiye. Adana: Kemal Matbaası 31.
- Çelikoğlu M. Kocaeli İli’nde Hava Kirliliği ve Meteorolojik Faktörlerin Astma Bronşiale Üzerine Etkisi (Tez) Kocaeli : Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi 1999.
- Bozkurt Aİ, Bozkurt N, Filiz A. Hava kirliliğinin orta dereceli astımlıların yaşam kalitesi üzerine etkisi. Toraks Derneği 2. Kongresi, 6-10 Mayıs 1998; Antalya 47.
- Çelikten E, Demir A, Taşdöğen N ve ark. KOAH nedeniyle hastane yatış ve eksitus sayıları ile hava kirliliği ilişkisi. Toraks Derneği 2. Kongresi, 6-10 Mayıs 1998 Antalya, 81.

- Fişekçi F, Özkurt S, Başer S, Daloğlu G, Hacıoğlu M. Effect of Air Pollution on COPD Exacerbations. *Eur Respir J* 1999;14 (Suppl 30): 393s.
- Fişekçi F, Özkurt S, Baser S, Daloğlu G, Hacıoğlu M. Air Pollution and Asthma Attacks. *Eur Respir J* 2000;16 (Suppl 31): 290s.
- Bayram H, Akyıldız L, Sürmeli D ve ark Effect of Sulphur Dioxide and Particulate Air Pollution on Respiratory Admissions and Hospitalization in Diyarbakır, Southeast Turkey 2004. *Proceedings of the American Thoracic Society* 2006; 3: A 389.
- Swartz J. Air Pollution and daily mortality: a review and meta-analysis. *Environ Res* 1994; 64: 36-52
- Dockery DW, Speizer FE, Stram DO, Ware JH, Spengler JD, Ferris BJ. Effects of inhalable particles on respiratory health of children. *Am Rev Resp Dis* 1989; 139: 587-594.
- Mc Connell 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.
- Anderson HR, Brenner SA, Atkinson RW, Harrison RM, Walters S. Particulate matter and daily mortality and hospital admissions in the west midlands conurbation of the United Kingdom: associations with fine and coarse particles, black smoke and sulphate. *Occup Environ Med.* 2001; 58: 504-510.
- 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 Resp Crit Care Med* 2001; 164(10 pt 1):1860-1866.
- Fusco D, Forestiere F, Michelozzi P, et al. Air pollution and hospital admissions for respiratory conditions in Rome, Italy. *Eur Resp J* 2001; 17:1143-1150.
- Hagen JA, Nafstad P, Skrandal A, Bjorkly S, Magnus P. Associations between outdoor air pollutants and hospitalization for respiratory diseases. *Epidemiology* 2000; 11: 136-140.
- Linn WS, Szlachcic Y, Gong H Jr, Kinney PL, Berhane KT. Air pollution and daily hospital admissions in metropolitan Los Angeles. *Environ Health Perspect* 2001;109(suppl 4): 501-506.
- Luginaah IN, Fung KY, Gorey KM, Webster G, Wills C. Association of ambient air pollution with respiratory hospitalization in a government-designated "area of concern": the case of Windsor, Ontario. *Environ Health Perspect* 2005; 113: 290-296.
- Von Mutius E, Fritzsche C, Weiland SK, Röhl G, Magnussen H. Prevalence of asthma and allergic disorders among children in United Germany: a descriptive comparison. *BMJ* 1992; 305: 1395-1399.
- Braback L, Breborowicz A, Dreberg S, Knutsson A, Pieklik H, Björkstén B. Atopic sensitization and respiratory symptoms among Polish and Swedish school children. *Clin Exp Allergy* 1994; 24: 826-835.
- Forestière F, Corbo GM, Pistelli R, et al. Bronchial responsiveness in children in areas with different air pollution levels. *Arch Environ Health* 1994; 49: 111-118.

- Jörres R, Nowak D, Magnussen H. The Effect of Ozone Exposure on Allergen Responsiveness in Subjects with Asthma or Rhinitis. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 153: 56-64.
- Oyana TJ, Rogerson P, Lwebuga-Mukasa JS. Geographic Clustering of Adult Asthma Hospitalization and Residential Exposure to Pollution at a United States- Canada Border Crossing. *Am J Public Health* 2004; 94: 1250-1257.
- Brunekreef B, Holgate ST. Air pollution and health. *Lancet* 2002; 360: 1233-42
- D'Amato G, Liccardi G, D'Amato M, Holgate S. Environmental risk factors and allergic bronchial asthma. *Clin Exp Allergy* 2005; 35:1113-24.
- Harrè ESM, Price PD, Ayrey RB, Toop LJ, Martin IR, Town GI. Respiratory effects of air pollution in chronic obstructive pulmonary disease: a three month prospective study. *Thorax* 1997; 52: 1040-1044.
- Higgins BG, Francis HC, Yates CJ, Warburton CJ, Fletcher AM, Reid JA, et al. Effects of air pollution on symptoms and peak expiratory flow measurements in subjects with obstructive airway disease. *Thorax* 1995; 50: 149-155.
- Anderson HR, Spix C, Medina S, et al. Air pollution and daily admissions for chronic obstructive pulmonary disease in 6 European cities: results from the APHEA project. *Eur Resp J* 1997; 10: 1064-1071.
- Braun-Fahndler C, Ackermann-Liebrich U, Schwartz J, Gnehm HP, Rutishauser M, Wanner HU. Air pollution and respiratory symptoms in preschool children. *Am Rev Resp Dis* 1992; 145: 42-47.
- Bascom R, Bromberg PA, Costa DL, et al. Health effects of outdoor air pollution (part 2). *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 153: 477-498.
- Von Mutius E, Sherill DL, Fritzsche C, Martinez FD, Lebowitz MD. Air pollution and upper respiratory symptoms in children from east Germany. *Eur Respir J* 1995; 8: 723-728.
- Pope CA III, Dockery DW. Acute Health effects of PM₁₀ Pollution on symptomatic and asymptomatic children. *Am Rev Respir Dis* 1992; 145: 1123-1128.
- Moshhammer H, Hutter HP, Hauck H, Neuberger M. Low levels of air pollution induce changes of lung function in a panel of school children. *Eur Resp J* 2006; 27: 1138-1143.
- Avol EL, Gauderman WJ, Tan SM, et al. Respiratory effects of relocating to areas of differing air pollution levels. *Am J Resp Crit Care Med* 2001; 164: 2067-2072.
- Gauderman WJ, Avol E, Gilliland F, et al. The effect of air pollution on lung development from 10 to 18 years of age. *N Engl J Med* 2004; 351: 1057-67.
- 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: 874-878.

- 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 Resp J* 2003; 21: 956-963.
- Stocks P, Campbell JM. Lung cancer death rates among non-smokers and pipe and cigarette smokers; an evaluation in relation to air pollution by benzyrene and other substances. *BMJ* 1955; (4945): 923-929.
- Carnow BW. The "urban factor" and lung cancer: cigarette smoking or air pollution? *Environ Health Perspect* 1978; 22: 17-21.
- Cohen A. Outdoor air pollution and lung cancer. *Environ Health Perspect* 2000; 108: 743-750.
- Katsouyanni K, Pershagen G. Ambient air pollution exposure and cancer. *Cancer Causes Control* 1997; 8: 284-291.
- Pershagen G, Simonato L. Epidemiological evidence on outdoor air pollution and cancer. In Tomatis L (ed.) *Indoor and outdoor Air Pollution and Human Cancer*. Berlin: Springer-Verlag 1993; 135-148.
- Hemminki K, Pershagen G. Cancer risk of air pollution: epidemiological evidence. *Environ Health Perspect* 1994; 102 (Suppl. 4): 187-192.
- Cohen AJ, Pope CA. Lung Cancer and air pollution. *Environ Health Perspect* 1995; 103 (Suppl.8): 219-224.
- Cohen AJ. Outdoor air pollution and lung cancer. *Environ Health Perspect* 2000; 108(Suppl. 4):743-750.
- Dockery DW, Pope CA III, Xu x, et al. An association between air pollution and mortality in six U.S. cities. *N Engl J Med* 1993; 329: 1753-1759.
- Pope CA III, Thun MJ, Namboodiri MM, et al. Particulate air pollution as a predictor of morbidity in a prospective study of a U.S. adults. *Am J Crit Care Med* 1995; 151:669-674.
- Nyberg F, Gustavsson P, Jarup L, et al. Urban air pollution and lung cancer in Stockholm. *Epidemiology* 2000; 11:487-495.
- Pope CA III, Burnett RT, Thun MJ, et al. Lung Cancer, cardiopulmonary mortality, and long-term exposure to fine particulate air pollution. *JAMA* 2002; 287: 1132-1141.
- Brook RD, Franklin B, Cascio W, Hong Y, Howard G, Lipsett M, Luepker R, Mittleman M, Samet J, Smith SC, Tager I; Expert Panel on Population and Prevention Science of the American Heart Association. Air pollution and cardiovascular disease: a statement for healthcare professionals from the Expert Panel on Population and Prevention Science of the American Heart Association. *Circulation* 2004;109:2655-2671.
- Ballester F, Rodriguez P, Iniguez C, Saez M, Daponte A, Galan I, Taracido M, Arribas F, Bellido J, Cirarda FB, Canada A, Guillen JJ, Guillen-Grima F, Lopez E, Perez-Hoyos S, Lertxundi A, Toro S. Air pollution and cardiovascular admissions association in Spain: results within the EMECAS project. *J Epidemiol Community Health* 2006;60:328-336.

- Dockery DW, Pope CA, Xu X, et al. An association between air pollution and mortality in six US cities. *N Engl J Med* 1993;329:1753-1759.
- Pope CA, Thun MJ, Namboodiri MM, et al. Particulate air pollution as a predictor of mortality in a prospective study of U.S. adults. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;151 (pt 1):669-674.
- Hoek G, Brunekreef B, Goldbohm S, et al. Association between mortality and indicators of traffic-related air pollution in the Netherlands: a cohort study. *Lancet* 2002;360:1203-1209
- Miller KA, Siscovick DS, Sheppard L, Shepherd K, Sullivan JH, Anderson GL, Kaufman JD. Long-term exposure to air pollution and incidence of cardiovascular events in women. *N Engl J Med* 2007;356:447-458.
- Schikowski T, Sugiri D, Ranft U, Gehring U, Heinrich J, Wichmann HE, Krämer U. Does respiratory health contribute to the effects of long-term air pollution exposure on cardiovascular mortality? *Respir Res* 2007;8:20.
- Samet JM, Dominici F, Currier FC, et al. Fine particulate air pollution and mortality in 20 U.S. cities, 1987–1994. *N Engl J Med* 2000;343:1742-1749.
- Dominici F, McDermott A, Daniels D, et al. Mortality among residents of 90 cities. In: *Special Report: Revised Analyses of Time-Series Studies of Air Pollution and Health*. Boston, Mass: Health Effects Institute; 2003:9-24.
- 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;12:521-531.
- Zanobetti A, Schwartz J, Samoli E, et al. The temporal pattern of respiratory and heart disease mortality in response to air pollution. *Environ Health Perspect* 2003;111: 1188-1193.
- Ballester F, Sáez M, Alonso E, et al. El proyecto EMECAM: estudio español sobre la relación entre la contaminación atmosférica y la mortalidad. Antecedentes, participantes, objetivos, material y métodos. *Revista Española de Salud Pública* 1999;73:165-175.
- Ballester F, Saez M, Perez-Hoyos S, et al. The EMECAM project: a multi-center study on air pollution and mortality in Spain. Combined results for particulates and for sulphur dioxide. *Occup Environ Med* 2002;59:300-3008.
- Saez M, Ballester F, Barceló MA, et al. A combined analysis of the short-term effects of photochemical air pollutants on mortality within the EMECAM project. *Environ Health Perspect* 2002;110:221-228.

- Rich DQ, Schwartz J, Mittleman MA, Link M, Luttmann-Gibson H, Catalano PJ, Speizer FE, Dockery DW. Association of short-term ambient air pollution concentrations and ventricular arrhythmias. *Am J Epidemiol* 2005;161:1123-1132.
- Routledge HC, Manney S, Harrison RM, Ayres JG, Townend JN. Effect of inhaled sulphur dioxide and carbon particles on heart rate variability and markers of inflammation and coagulation in human subjects. *Heart* 2006;92:220-227.
- Dockery DW, Luttmann-Gibson H, Rich DQ, Link MS, Schwartz JD, Gold DR, Koutrakis P, Verrier RL, Mittleman MA. Particulate air pollution and nonfatal cardiac events. Part II. Association of air pollution with confirmed arrhythmias recorded by implanted defibrillators. *Res Rep Health Eff Inst.* 2005;124:83-126.
- Wellenius GA, Bateson TF, Mittleman MA, Schwartz J. Particulate air pollution and the rate of hospitalization for congestive heart failure among medicare beneficiaries in Pittsburgh, Pennsylvania. *Am J Epidemiol.* 2005;161:1030-1036.
- Wong TW, Lau TS, Yu TS, Neller A, Wong SL, Tam W, Pang SW. Air pollution and hospital admissions for respiratory and cardiovascular diseases in Hong Kong. *Occup Environ Med.* 1999;56:679-683.
- Dominici F, Peng RD, Bell ML, Pham L, McDermott A, Zeger SL, Samet JM. Fine particulate air pollution and hospital admission for cardiovascular and respiratory diseases. *JAMA* 2006;295:1127-1134.
- von Klot S, Peters A, Aalto P, Bellander T, Berglind N, D'Ippoliti D, Elosua R, Hörmann A, Kulmala M, Lanki T, Löwel H, Pekkanen J, Picciotto S, Sunyer J, Forastiere F; Health Effects of Particles on Susceptible Subpopulations (HEAPSS) Study Group. Ambient air pollution is associated with increased risk of hospital cardiac readmissions of myocardial infarction survivors in five European cities. *Circulation* 2005;112:3073-3079.
- Ruidavets JB, Cournot M, Cassadou S, Giroux M, Meybeck M, Ferrières J. Ozone air pollution is associated with acute myocardial infarction. *Circulation* 2005;111:563-569.
- Wellenius GA, Coull BA, Godleski JJ, Koutrakis P, Okabe K, Savage ST, Lawrence JE, Murthy GG, Verrier RL. Inhalation of concentrated ambient air particles exacerbates myocardial ischemia in conscious dogs. *Environ Health Perspect* 2003 Apr;111(4):402-8.
- Eilstein D, Quénel P, Hédelin G, Kleinpeter J, Arveiler D, Schaffer P. Air pollution and myocardial infarction. Strasbourg France, 1984-89. *Rev Epidemiol Sante Publique.* 2001;49:13-25.
- Mone SM, Gillman MW, Miller TL, Herman EH, Lipshultz SE. Effects of environmental exposures on the cardiovascular system: prenatal period through adolescence. *Pediatrics.* 2004;113(4 Suppl):1058-1069.

- Sissman NJ. Incidence of congenital heart disease. *JAMA* 2001;285:2579-2580.
- Nora JJ. Etiologic factors in congenital heart diseases. *Pediatr Clin North Am* 1971; 18:1059-1074.
- Rose V, Gold RJ, Lindsay G, et al. A possible increase in the incidence of congenital heart defects among the offspring of affected parents. *J Am Coll Cardiol* 1985;6:376-382.
- Okuda H, Takeuchi T, Senoh H, Arito H, Nagano K, Yamamoto S, Matsushima T. Developmental toxicity induced by inhalation exposure of pregnant rats to N,N-dimethylacetamide. *J Occup Health* 2006;48:154-160.
- DeSantis M, Carducci B, Cavaliere AF, DeSantis L, Straface G, Caruso A. Drug-induced congenital defects. Strategies to reduce the incidence. *Drug Saf* 2001;24:889-901.
- Gilbert EF, Breyere HJ Jr, Ishikawa S, Cheung MO, Hodach RJ. The effect of practolol and butoxamine on aortic arch malformations in beta receptor stimulated chick embryos. *Teratology* 1977;15:317-324.
- Kuhlmann RS, Kolesari GL, Kalbflesch JH. Reduction of catecholamine-induced cardiovascular malformations in the chick embryo with metoprolol. *Teratology* 1983; 28:9-14.
- Smrcka V, Leznarova D. Environmental pollution and the occurrence of congenital defects in a 15-year period in a south Moravian district. *Acta Chir Plast* 1998;40:112-114.
- Ritz B, Yu F, Fruin S, et al. Ambient air pollution and risk of birth defects in Southern California. *Am J Epidemiol* 2002;155:17-25.
- 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.
- 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.
- 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.
- Samet JM, Dominici F, Curriero FC, et al. Fine particulate air pollution and mortality in 20 US cities, 1987-1994. *N Engl J Med* 2000; 343: 1742-9.
- 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.