



T.C.

SAĞLIK BAKANLIĞI

İSTANBUL MEDENİYET ÜNİVERSİTESİ

GÖZTEPE EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ

AİLE HEKİMLİĞİ ANABİLİM DALI

**HAVA KİRLİLİĞİ PARAMETRELERİNDEKİ DEĞİŞİM İLE OBEZ
HASTALARDAKİ METABOLİK PARAMETRELER ARASINDAKİ İLİŞKİ**

Dr. DENİZ ARIOĞLU IŞKIN

UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL

Haziran, 2019

T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
İSTANBUL MEDENİYET ÜNİVERSİTESİ
GÖZTEPE EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ

AİLE HEKİMLİĞİ ANABİLİM DALI

OBEZİTE POLİKLİNİĞİNE BAŞVURAN HASTALARDA METABOLİK
PARAMETRELERİN HAVA KİRLİLİĞİ İLE İLİŞKİSİ

Dr. DENİZ ARIOĞLU IŞKIN

UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI

Dr. Öğr. Üy. Hasan Hüseyin MUTLU

İSTANBUL

ONAY

Temmuz, 2019 İstanbul Medeniyet Üniversitesi, Tıp Fakültesi'nde Tıpta ve Dis, Hekimliğinde Uzmanlık Yönetmeliği hükümlerine göre uzmanlık eğitimi gören Dr.Deniz ARIOĞLU IŞKIN'ın hazırladığı ve jüri önünde savunduğu “**OBEZİTE POLİKLİNİĞİNE BAŞVURAN HASTALARDA METABOLİK PARAMETRELERİN HAVA KİRLİLİĞİ İLE İLİŞKİSİ**” başlıklı tez başarılı kabul edilmiştir.

ÜNVAN, AD ve SOYAD:

Dr.Deniz ARIOĞLU IŞKIN

KURUMU:

İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim Ve Araştırma Hastanesi Aile Hekimliği Anabilim Dalı

JÜRİ ÜYELERİ:

Tez Danışmanı:

Dr.Öğr. Üy. Hasan Hüseyin MUTLU

Üyeler:

Tez Savunma Tarihi:

Yazar Bildirimi

" **OBEZİTE POLİKLİNİĞİNE BAŞVURAN HASTALARDA METABOLİK PARAMETRELERİN HAVA KİRLİLİĞİ İLE İLİŞKİSİ** " isimli uzmanlık tezinde **Dr.Deniz ARIOĞLU IŞKIN**;

- Bu tezin kabulünden önce nerede ve ne kadarının yayınlandığını "Bilgilendirme" bölümünde belirtmiştir.
- Tezin hazırlanmasında katkısı olanları "Bilgilendirme" bölümünde belirtmiştir.
- Bu tez ile ilgili çıkar çatışması olup olmadığını "Bilgilendirme" bölümünde belirtmiştir.
- Tez içerisinde başkalarının yayınlanmış veya yayınlanmamış çalışmalarından yapılan alıntılar için gerekli kaynakları açıkça belirtmiştir.
- Tez içerisinde başka kaynaklardan kopyalanmış olan kısımları tırnak içerisinde alarak ve izin alınan kaynağı belirterek kullanmıştır.

Dr. Deniz ARIOĞLU IŞKIN
Haziran,2019

İmza:

Bilgilendirme

- Bu tez daha önce herhangi bir yerde yayınlanmamıştır.
- Herhangi bir firma desteği veya sponsorluğu ile kongreye katılmadım.
- Tezin hazırlanmasında katkısı olanlar; Dr.Öğr. Üy. Hasan Hüseyin MUTLU
- Bu çalışmada adı geçen ilaç, tıbbi cihaz ve laboratuvar malzemelerinin üreticileri ile herhangi bir çıkar ilişkim yoktur.
- Bu çalışmaya ait herhangi bir çıkar çatışması yoktur.

Dr. Deniz ARIOĞLU IŞKIN

Teşekkür

Uzmanlık eğitimimin tüm aşamalarında bilgi ve tecrübeleri ile yol gösteren, yardımlarını esirgemeyen İstanbul Medeniyet Üniversitesi Aile Hekimliği Anabilim Dalı Başkanı Sayın Hocam Prof. Dr. Mehmet SARGIN'a,

İstanbul Medeniyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Göztepe Eğitim Araştırma Hastanesi Aile Hekimliği Anabilim Dalı'nda bulunduğum süre içinde eğitimime katkıda bulunan Doç. Dr. Zuhal Aydan Sağlam ve Yard. Doç. Dr.Hacer Hicran Mutlu hocalarıma;

Tez sürecimde desteğini esirgemeyen, bilgi ve birikimlerini paylaşan değerli hocam Dr. Öğretim Üyesi Hasan Hüseyin MUTLU'ya;

Asistanlık sürecinde bana destek olan ve bu sürecin verimli ve keyifli geçmesini sağlayan tüm asistan arkadaşlarıma ve tez sürecimde desteğini esirgemeyen canım arkadaşım Uz. Dr.Hülya Güç'e;

Hayatım boyunca karşılıksız sevgi ve desteklerini esirgemeyen, emeklerini hiçbir zaman ödemedeyeceğim en değerlilerim annem ve babama;

Hayatımın anlamı, ruhumun şifası, her zaman sonsuz desteğim olan kıymetli eşim Ahmet IŞKIN'a,

Allah'ın bana lütfu, neşe kaynağım, canımın parçası oğlum Kemal'e
Sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Dr.Deniz ARIOĞLU IŞKIN

thesea_19@hotmail.com

Özet

**OBEZİTE POLİKLİNİĞİNE BAŞVURAN HASTALARDA METABOLİK
PARAMETRELERİN HAVA KİRLİLİĞİ İLE İLİŞKİSİ**

Amaç: Hava kirliliği, artan insan nüfusunun beraberinde getirdiği yapılaşma, sanayileşme, gelişen teknoloji gibi kendi oluşturduğu ve sonuçlarından da yine kendi etkilendiği bir çevre sağlığı sorunu olarak tanımlanmaktadır. Hava kirliliğine neden olan partiküllerin oksidatif stres ve endotel disfonksiyonuna olan etkisi moleküler düzeyde birçok çalışmada gösterilmiştir. Buna bağlı olarak hava kalitesinin diyabetes mellitus, hiperlipidemi, hipertansiyon, kardiyovasküler morbidite ve mortalite ile ilişkili olabileceği söylenmektedir. Buradan yola çıkarak, bu çalışmada, obezite polikliniğinde takip edilen hastaların hava kalitesinin iyi ve kötü olduğu günlerdeki metabolik parametrelerin karşılaştırılması amaçlandı.

Yöntem: Hava kalitesi ölçüm istasyonlarının verileri TC Şehircilik ve Bakanlığının www.havaizleme.gov.tr sitesinde paylaşılmaktadır. Sitede verilerin başka yerde kullanılmayacağı ile ilgili bir ibare yer almamaktadır. Bu veriler günlük olarak internet sitesinden herkese açık olacak şekilde verilmektedir. Burada 01.06.2018-31.12.2018 arasında hava kirliliğinin en yoğun olduğu ve en az olduğu günler alınıp eş zamanlı olarak o günlerde obezite polikliniğine gelen hastaların metabolik parametreleri kayıt edildi. Adrese dayalı mernis sisteminden ev adresi Kadıköy ilçesi olan hastalar çalışmaya dâhil edildi. Hava kirliliğinin en yoğun olduğu günler ile en az olduğu günlerde obezite polikliniğine gelen hastaların glukoz, HabA1c, lipid parametreleri gibi metabolik parametrelerin karşılaştırılması yapıldı.

Bulgular: Çalışmaya alınan 21 ile 79 arasında değişen 102 kişinin yaş ortalaması 55,08±10,62 yıl olup % 92'ü (n=94) kadındır. Bu kişilerin boy uzunlukları 106 ile 179 cm arasında değişmekte olup, ortalama 158,89±8,53 cm, kilo ölçümleri 58,7 ile 153,4 kg arasında değişmekte olup, ortalama 92,04±18,41 kg ve BMI ölçümleri 26,37 ile 64,08 kg/m² arasında değişmekte olup, ortalama 36,41±8,04 kg/m² olarak saptanmıştır. Yapılan istatistiksel analize göre; hava kirliliğinin olduğu (PM>10) günlerde olmadığı (PM<10) günlere göre akut faz reaktanı olan CRPde ve Monosit/HDL'de anlamlı yükseklik saptanmamış ancak Monosit değerinde ise anlamlı

Özet

yükseklik saptanmıştır. ($p=0,045$) Bakılan diğer değerler olan HbA1C, Açlık Plazma Glukozu ve BMİ ise kirliliğinin olduğu ($PM>10$) günlere göre 3 ay sonraki olmadığı ($PM<10$) günlerde anlamlı düşüklük saptanmış olup, kolesterol ve LDL değerlerinde anlamlı düşüş saptanmamıştır. ($p>0,05$).

Sonuç: Son yıllarda yapılan çalışmalarda hava kirliliğinin akut faz reaktanları üzerine arttırıcı yönde ilişki gözlenmesi gelecekte yapılacak olan daha geniş kapsamlı çalışmalar ile bunun daha net olarak ortaya konulabileceğini ve hava kirliliği ile ilgili farkındalığın artmasında etkili olabileceğini düşünmekteyiz.

Anahtar Kelimeler: Hava Kirliliği, Obezite, İnflamasyon

Abstract

Objective: Air pollution is defined as an environmental health problem that is created by the increasing human population, such as construction, industrialization and developing technology. The effect of air pollution particles on oxidative stress and endothelial dysfunction has been shown in many studies at molecular level. Accordingly, air quality may be related to diabetes mellitus, hyperlipidemia, hypertension, cardiovascular morbidity and mortality. In this study, it was aimed to compare the metabolic parameters in the days when the air quality was good and bad in the patients followed up in the obesity outpatient clinic.

Method: The data of the air quality measurement stations are shared on the website of the Republic of Turkey Ministry of Urbanization and www.havaizleme.gov.tr. There is no indication on the site that the data cannot be used elsewhere. This data is provided on a daily basis to the public. Here, between 05.01.2018 and 31.12.2018, the days of the most intense and least air pollution will be taken and the files of the patients who come to the obesity policlinic simultaneously will be scanned. Metabolic parameters such as glucose, HbA1c, lipid parameters of the patients who come to the obesity outpatient clinic on the days when air pollution is the most intense and at the least days will be compared.

Results: The mean age of 102 people, ranging from 21 to 79, was 55.08 ± 10.62 years and 92% (n = 94) were women. Their length varies between 106 and 179 cm, average 158.89 ± 8.53 cm, weight measurements 58.7 and 153.4 kg, the average 92.04 ± 18.41 kg and BMI measurements of 26.37 and 64.08 kg / m^2 , the average was found to be $36.41 \pm 8.04 \text{ kg / m}^2$. The mean age of the 102 subjects, ranging from 21 to 79, was 55.08 ± 10.62 years and 92% (n = 94) were women. Their length varies between 106 and 179 cm, average 158.89 ± 8.53 cm, weight measurements 58.7 and 153.4 kg, the average 92.04 ± 18.41 kg and BMI measurements of 26.37 and 64.08 kg / m^2 , the average was found to be $36.41 \pm 8.04 \text{ kg / m}^2$. According to the statistical analysis; air pollution (PM $>$ 10) days not (PM $<$ 10) compared to the days of acute phase reactant CRP and Monocyte / HDL was not detected a significant increase, but a significant increase in monocyte value was determined. (p=0,045) HbA1C, Fasting Plasma Glucose

Abstract

and BMI were significantly lower in the days when there was no contamination (PM₁₀ > 10) after 3 months (PM₁₀ < 10). (p > 0,05).

Conclusion: In recent studies, we think that increasing the relationship between air pollution and acute phase reactants can be revealed more clearly in the future with more comprehensive studies and it may be effective in increasing awareness about air pollution.

Key Words: Air Pollution, Obesity, Inflammation



İÇİNDEKİLER

Yazar bildirimi.....	i
Bilgilendirme.....	ii
Teşekkür.....	iii
Özet.....	iv,v
Abstract.....	vi,vii
Şekil Listesi.....	ix
Tablo Listesi.....	x
Kısaltmalar.....	xi,xii,xiii
GİRİŞ ve AMAÇ.....	1
GENEL BİLGİLER.....	3
GEREÇ VE YÖNTEM.....	63
BULGULAR.....	65
TARTIŞMA VE SONUÇ.....	76
KAYNAKLAR.....	80
Etik Kurul İzni	87

ŞEKİL LİSTESİ

4.1:Çalışmaya Katılanların Cinsiyet Dağılı.....	66
4.2: Ek Hastalıklara Göre Dağılımlar.....	69
4.3: Kullanılan İlaçlara İlişkin Dağılım.....	70
4.4: Hastaların Üç Aylık İzleminde Metabolik Parametreler Arasındaki Farkl.....	71
4.5: 2018 Mayıs-Aralık Hava Kirliliği PM 10 değeri > 100 µg/m³ Olan Gün Sayısı.....	72

TABLO LİSTESİ

1.1:Çocukların Hava Kirliliğine Karşı SavunmasızlığınıBelirleyen Faktörler.....	22
1.2:Hava Kirliliğinin Sağlık Etkileri.....	26
4.1:Hastaların Demografik Özellikleri.....	65
4.2:Çalışmaya Katılanların Cinsiyet Dağılımı.....	66
4.3:Biyokimya Bulgularının Dağılı.....	67
4.4:Hematolojik Bulguların Dağılımı.....	69
4.5:Ek Hastalıklara İlişkin Dağılımlar	70
4.6:Kullanılan İlaçlara İlişkin Dağılımlar.....	70
4.7:Hastaların Üç Aylık İzleminde Metabolik Parametreler Arasındaki Farklılıklar.....	71
4.8: Hastaların Üç Aylık İzleminde Metabolik Parametreler Arasındaki Değişim.....	73

KISALTMALAR

TSH.....	Tiroid Stimulan Hormon
TyG İNDEKS.....	Trigliserid ve Glukoz İndeksi
MS	Metabolik Sendrom
KVH	Kardiyovasküler Hastalık
TG.....	Trigliserid
DSÖ/WHO	Dünya Sağlık Örgütü
IDF.....	Uluslararası Diyabet Federasyonu
TEMD.....	Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği
NCEP ATP3	Ulusal Kolesterol Eğitim Programı-Erişkin Paneli III
HDL	Serum Yüksek Dansiteli Lipoprotein
LDL.....	Serum Düşük Dansiteli Lipoprotein
KAH	Koroner Arter Hastalığı
HOMA	Homeostasis Model Assesment
IR.....	İnsülin Direnci
DM	Diabetes Mellitus
OGTT	Oral Glukoz Tolerans Testi
BKİ	Beden Kitle İndeksi
SKB.....	Sistolik Kan Basıncı
SYA.....	Serbest Yağ Asidi

VLDL Serum Çok Düşük Dansiteli Lipoprotein

NO2..... Azot dioksit

EPA..... Amerika Çevre Koruma Ajansı

HKDYY..... Hava Kalitesi Değerlendirme ve Yönetimi Yönetmeliği

SO2..... Kükürtdioksit

SO3..... Kükürttrioksit

CO..... Karbonmonoksit

CO2..... Karbondioksit

COHB..... Karboksihemoglobin

WHO..... Dünya Sağlık Örgütü

O3..... Ozon

NOX..... Azotoksit

NO2..... Azotdioksit

PM..... Partikül Madde

PAHS..... Polistik Aromatik Hidrokarbonlar

HNR..... Heinz Nimdorf Recall

ROFA..... Artık Yağ Uçucu Külü

TNBT..... Tetranitro Blue Tetrazolum

GM-CSF..... Granülosit Makrofaj Enflamatuar Protein

TBARS..... Tiyobarbitürik Asit Reaktif Maddeler

DEP Dizel Egzoz Partiküllerinin

BALF..... Bronkoalveolar Lavaj

ÜSYE..... Üst Solunum Yolu Enfeksiyonu

ASYE..... Alt Solunum Yolu Enfeksiyonu

UV..... Ultraviyole

DEXA Yağda Çözünen Gaz Absorbsiyometre

NHANES National Health and Nutrition Examination Survey

RAAS Renin Anjiotensin Aldosteron Sistemi

HT..... Hipertansiyon

KVH..... Kardiyovasküler Hastalık

TÜDEP Türkiye Diyabet Epidemiyoloji Çalışması



GİRİŞ ve AMAÇ

Fosil yakıtlar, nüfus artışı ve sanayileşme, dünyadaki hava kirliliğini benzeri görülmemiş bir düzeye çıkarmıştır[1]. Hava kirliliğini izleyen kentsel alanlarda yaşayan küresel nüfusun % 80'inden fazlası, Dünya Sağlık Örgütü (WHO) izin verdiği hava kalitesi seviyelerine çok üzerinde olan değerlere maruz kalmaktadır [2]. Çin ve Hindistan da dahil olmak üzere dünyanın en büyük gelişmekte olan ekonomilerinde hava kirliliğinin azaltılması hızla ulusal bir öncelik haline gelmiştir [3]. Yüksek hava kirliliği seviyesini kardiyovasküler hastalıklar, inme, akciğer kanseri ve astım gibi solunum yolu hastalıkları gibi çeşitli hastalıklarla ilişkilendirilmektedir [4]. Türkiye'de 2014 yılından sonra SİM (Sürekli İzleme Sistemlerinin Komuta Kontrol Ve Karar Destek Sistemleri) Projesi kapsamında Çevre ve Şehircilik Bakanlığı tarafından yıl boyunca 313 hava kalite istasyonu tarafından, ısı, nem, basınç, PM 10 (Partikül Madde), O₃ (Ozon, aktif oksijen) ölçümleri yapılmaya başlamış hava kirliliği ilgili verileri tek bir merkezce izlenmektedir.

Obezite dünya çapında önlenebilir ölümlerin önde gelen bir nedenidir. Obezite ile mücadele için önemli bir sağlık kaynağı harcanmaktadır [5, 6]. Amerika Birleşik Devletlerindeki yetişkinlerde yapılan çalışmada, 1976–1980 ve 2013-2014 dönemleri arasında, obezite prevalansı iki kattan fazla artmıştır [7, 8]. 2025'te, küresel obezite prevalansının erkeklerde % 18'e ulaşması ve kadınlarda % 21'i aşması beklenmektedir[9].

Birkaç mekanizma hava kirliliğini sağlıklı vücut ağırlığına bağlayabilir. Hava kirliliği artmış oksidatif stres ve adipoz doku inflamasyonu, hepatik lipid birikimi ve iskelet kasında azalmış glikoz kullanımı ile metabolik fonksiyon bozukluğuna neden olabilir. Hava kirliliği, kalp ve damar hastalıkları, solunum hastalıkları ve kanser gibi diğer kronik hastalıklara ilişkin riskleri artırarak dolaylı olarak vücut ağırlığını da

etkileyebilir. Ek olarak, hava kirliliği, insanların aşırı hareketsiz davranışı teşvik ederken düzenli fiziksel faaliyetlerde bulunmalarını engelleyebilir. Hava kirleticilerine maruz kalma, azalmış akciğer fonksiyonu, yüksek tansiyon ve diğer kardiyovasküler ve solunum semptomları ile bağlantılı olarak egzersiz kapasitesinin ve performansın bozulmasına neden olmuştur.

Küresel obezite yükünün ve hava kirliliğinin bir arada bulunmasına rağmen, olası bağlantıları konusunda bir inceleme yapılmamıştır. Bu çalışmanın amacı, hava kirliliğinin vücut ağırlığı durumuna etkisi ve metabolik parametreler arasındaki ilişki göstrebilmek amacıyla planlanmıştır.



GENEL BİLGİLER

1.1 HAVA KİRLİLİĞİ**1.1 Hava Nedir?**

Hava, insan ve diğer canlıların yaşamı için son derece önemlidir. Kalınlığı 150 km olan ve Atmosfer adı verilen dünyayı saran bir gaz küttlesidir. Atmosferin yalnızca 5 kmsi canlı yaşamına uygundur. Atmosfer, yerkürenin etrafında koruyucu ve düzenleyici bir tabaka görevi görür.

Havanın kompozisyonunda yaklaşık;

- %78 azot,
- %21 oksijen,
- %1 oranında karbondioksit ve asal gazlar bulunur.

1.2 Hava Kirliliği Tanımı Ve Etiyolojisi

İnsan medeniyetini ortaya çıkışı sonucu yaşamının doğal faaliyetlerini yerine getiren insanlar hem kaynakların azalmasına hem de atmosferin yapısında değişikliğe sebep olmuşlardır. Hava kirliliği, artan insan nüfusunun beraberinde getirdiği yapılaşma, sanayileşme, gelişen teknoloji gibi kendi oluşturduğu ve sonuçlarından da yine kendi etkilendiği bir çevre sağlığı sorunudur. Bununla birlikte ekosistemler arasındaki geçişlerden kaynaklı olarak, atmosferi kirli olan bir şehrin suyunun ve toprağını kirli olması yüksek ihtimaldir[10]. Bu bölgesel etkilerine ilaveten ozon tabakasının hasarlanması küresel ısınma ve iklimsel değişiklikler gibi hava kirliliğinin küresel etkileri de görülmektedir [11].

Toplum sağlığının korunması açısından da çevre sağlığının korunmasının önemli olduğu bilinmelidir. Anlaşılması önemli olan bir husus da, çevreyi oluşturan su, toprak, besin ve hava gibi temel öğelerin

sağlık açısından öneminin anlaşılmasıdır. Sağlık için en önemli şartlardan bir tanesi de solunan havanın kalitesi ve temizliğidir [12, 13]. Hava, yaşamın sürdürülebilmesi için tüm insanlar, hayvanlar ve bitkilerin yaşamı için en önemli doğal kaynaklardan biridir. Kirli hava, insan sağlığını bozan ve diğer tüm canlı organizmalara zarar verecek derecede safsız hale gelmiş hava olarak tanımlanabilir. Havanın doğal yapısında bulunması gereken ana maddelerin oranlarının değişmesi veya yapısına yabancı maddelerin girmesi havanın safsız hale gelmesine neden olur [14].

Dış ortam hava kirliliği gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde yaşayan tüm insanları etkileyen çevresel bir sağlık sorunudur.

Amerika Çevre Koruma Ajansı (*EPA- United States Environmental Protection Agency*) hava kirliliğini “*kirletici veya kontamine olmuş maddelerin insan sağlığına veya esenliğine zarar verecek ya da başka zararlı çevresel etkiler üretecek biçimde havada bulunması*” şeklinde tanımlanmıştır[15].

Hava kirliliği“Havada doğal olarak bulunmayan maddelerin bulunması ya da normalde zararsız kabul edilecek miktarlarda bulunan maddelerin havadaki miktarının artış göstermesi ile insan sağlığının olumsuz etkilenmesi, ekonomik ve fiziksel kayıplara ve yol açması” olarak tanımlanmaktadır [12, 13].

Bir diğer tanımıyla ise hava kirliliği: “Katı, gaz ve sıvı halindeki kirleticilerin insan sağlığına, canlıların yaşamına ve ekolojik dengeye hasar verecek miktarda, şekilde ve zamanda havada bulunmasıdır.”Hava kirliliği aslında insanoğlunun ateşi ilk yaktığı dönemlerden beri varolan bir çevre sağlığı problemidir. Çok eski tarihlerde alet üretmek amacıyla işlenen demir, bakır, tunç gibi metallerin işlenmesinden kaynaklanan hava kirleticileri atmosfere veriliyordu.

18 ve 19. yüzyıllarda endüstri devrimi sonrasında kömürün yakılmasıyla görülmeye başlayan hava kirliliği,20. Yüzyılınbaşlarında sanayinin daha da gelişmesiyle hava kirliliği nedeniyle ölümlerin yaşanması ve çok sayıda insanın önemli sağlık sorunları yaşamalarıyla ciddi bir çevre sağlığı sorunu haline gelmiştir. Hava kirliliği ile mücadeleye ancak 1950’li yıllarda gelişmiş ülkelerde başlanmıştır ve artan petrol ve doğalgaz kullanımının neden olduğu kirleticilerin artışı çok önlenemese de alınan önlemler bazı kirleticiler için faydalı sonuçlara neden olmuştur. Öte yandan Çin, Hindistan gibi nüfus yoğunluğu fazla olan, sanayileşmesi ve enerji

kullanımı her geçen gün artmakta olan ülkelerde hava kirliliği çok ciddi boyutlara ulaşmaktadır [16].

Hava kirliliği, sağlık açısından en büyük çevresel riski oluşturmaktadır. 2012 yılında her dokuz ölümden biri hava kirliliğine bağlı bir durumun sonucu olarak gerçekleşmiştir. Bu ölümler içinden 3 milyon ölüm hava kirliliğine atfedilmiştir. Hava kirleticilerine maruziyet, insan sağlığını pek çok yönden etkileyerek morbidite ve mortaliteye yol açmaktadır [17]. Hava kirliliğinin temel sebepleri; nüfus artışı buna bağlı olarak barınma ve ısınma ihtiyacının ve teknoloji kullanımının artışı sonucunda enerji tüketiminin artmasıdır [12, 13].

Hava kalitesinin bozulması hem insan sağlığını hem de ekosistemi doğrudan etkilediğinden sanayi, evsel ısınma, motorlu araçlar gibi antropojenik kökenli kirletici kaynakların belirlenmesi ve yönetilmesi gerekmektedir. Hava kalitesi yönetiminin asıl olarak bir kaynak yönetimi olduğu gerçeğinin üzerinde önemle durulmalıdır. Hava kalitesi, 19. yüzyılın ortalarından başlayarak yakma sistemlerinde kullanılan düşük kaliteli fosil yakıtlar sonucu bilhassa kış aylarında belirginleşerek gitgide bozulmuştur. Sonrasında giderek artan sanayi tesisleri ve motorlu araçların emisyonları da hava kalitesini bozan diğer faktörler olmuştur.

Dünyada özellikle de gelişmekte olan ülkelerde birçok kentin hızla büyümesine karşın çevresel politika ve eylemlerin yetersiz kalması, büyümeyle birlikte sosyal, ekonomik ve ekolojik yükü de arttırmaktadır. Nüfus artışının beraberinde getirdiği sanayi ve motorlu araç sayısındaki artış bazı şehirlerde hava kirliliğinin daha da artmasına neden olmaktadır. Bu hava kirliliği artışı da bir hem kardiyovasküler ve solunum sistemi hastalıklarına bağlı ölüm oranlarını hem de bu hastalıklara bağlı hastane başvurularını arttırmaktadır.

1.3. Hava Kirletici Unsurlar

Hava kirleticileri, havada bulunan insanlara, canlılara ve çevreye zarar verebilen maddelerdir. Kirleticiler katı, sıvı veya gaz formundadır. Bunun yanında bir başka sınıflandırma da doğal ve/veya insan kaynaklıdır[18].

Hava kirliliğini meydana getiren kirleticiler, Hava Kalitesi Değerlendirme ve Yönetimi Yönetmeliği (HKDYY)'nde (2008) de "insan kaynaklı faaliyetler sonucunda doğrudan veya dolaylı olarak dış ortam havasına verilen ve çevre ve/veya insan sağlığı üzerinde zararlı etkileri olabilecek herhangi bir madde" olarak tanımlanmaktadır [19].

Hava kirleticiler, hava kirliliğine sebep olmalarının yanı sıra hava kirliliğine bağlı gelişen birçok probleme de sebep olmaktadır.

1.3.1 Doğal Hava Kirletici Kaynaklar: Doğal hava kirliliği kaynakları, çöl fırtınalarının taşıdığı partikül maddeler, orman yangınları ile oluşan gaz ve partikül şeklindeki kirleticiler, okyanus ve denizlerden atmosfere karışan sıvı damlacıklar, volkanik patlamalarından kaynaklanan büyük kül bulutları ve gaz kirleticiler ve bitkilerden atmosfere atılan organik bileşiklerdir [16].

1.3.2 Antropojenik Hava Kirletici Kaynaklar: İnsanların faaliyetleri sonucu oluşan kaynaklar hava kirliliğine neden olan antropojenik kaynaklardır.

1.3.2.1 Isınmaya Bağlı Hava Kirliliği: Konutlarda ve çalışma yerlerinde ısınma sebebi ile katı (kömür), sıvı (fueloil) ve gaz (doğal gaz) yakıtların kullanılması sonucu hava kirleticileri ortaya çıkar. Bu tür hava kirliliği her ne kadar yakıt özelliğine ve yakılma biçimine göre değişiklik gösterse de yerleşim alanlarında yaşanan hava kirliliğinin önemli bir bölümünü oluşturmaktadır. Kullanılan bu katı, sıvı ve gaz yakıtların doğal yapısı içerisinde bulunan kükürt bileşiklerinin yanması sonucu kükürt oksitleri meydana gelir. Kömürdeki kükürtün yanma reaksiyonu sırasında kükürt dioksit (SO₂) ve az bir oranda da kükürt trioksit (SO₃) açığa çıkmaktadır. Havaya karışan kükürt oksit miktarı yakıt içinde bulunan kükürt miktarına bağlı olarak değişmektedir. Ülkemizde çıkarılmakta olan kömürlerde de çoğunlukla kükürt içeriğinin %1'in üzerinde olduğu bilinmektedir. Isınmadan kaynaklı hava kirliliği, özellikle kış mevsiminde, ısınmaya duyulan ihtiyaçla birlikte kullanılan yakıt miktarının da artışı ile büyük şehirlerde yaşayan insanların sağlığını tehdit eden genel hava kirliliği

probleminin de temelini oluşturmaktaydı. Fakat son yıllarda yapılan düzenlemeler sonucu yapılan çeşitli uygulamalarla, özellikle ülkemizde çıkarılmakta olan kömürlerin kükürt içeriği %1.5 veya daha aşağı seviyelere ulaştırılmıştır. İthal kömürlerin ise çoğunun kükürt içeriği ise düşük olmakta veya kükürt içeriği düşük olan kömürlerin ithalatına izin verilmektedir. Partikül hâlindeki kirleticiler de yakıtların ısınma amaçlı kullanımından oluşmaktadır. Bunun yanı sıra yakma sistemlerinden kaynaklanan kirleticiler de hava kirliliği sorunun önemli bir bölümünü oluşturmaktadır [16].

Hava kirliliğinin temel sebepleri; nüfus artışı buna bağlı olarak barınma ve ısınma ihtiyacının ve teknoloji kullanımının artışı sonucunda enerji tüketiminin artmasıdır [12, 13]. Hava kalitesinin bozulması hem insan sağlığını hem de ekosistemi doğrudan etkilediğinden sanayi, evsel ısınma, motorlu araçlar gibi antropojenik kökenli kirletici kaynakların belirlenmesi ve yönetilmesi gerekmektedir. Hava kalitesi yönetiminin asıl olarak bir kaynak yönetimi olduğu gerçeğinin üzerinde önemle durulmalıdır. Hava kalitesi, 19. yüzyılın ortalarından itibaren yakma sistemlerinde kullanılan düşük kaliteli fosil yakıtlar sonucu özellikle kış aylarında belirgin olmak üzere giderek bozulmuştur. Sonrasında giderek artan sanayi tesisleri ve motorlu araçların emisyonları da hava kalitesini bozan diğer faktörler olmuştur.

Dünyada özellikle de gelişmekte olan ülkelerde birçok kentin hızla büyümesine karşın çevresel politika ve eylemlerin yetersiz kalması, büyümeyle birlikte sosyal, ekonomik ve çevreyle ilgili yükü de arttırmaktadır. Nüfus artışının beraberinde getirdiği sanayi ve motorlu araç sayısındaki artış bazı şehirlerde hava kirliliğinin daha da artmasına neden olmaktadır.

Bir otomobil sağlıklı bir insanın günlük ihtiyacı olan 15 m³ temiz havayı 10 dakikalık bir sürede kirletebilir. Her gün milyonlarca aracın yaşadığımız şehrin cadde ve sokaklarında dolaştığını düşündüğümüzde bu hesaplama bile bu araçların neden olduğu hava kirliliğinin boyutu hakkında bir fikir verebilir. Havaya kirletici gaz ve tanecik yayan bu araçların bir kısmı da kötü bakım ve bilinçsiz kullanımları nedeniyle daha da fazla kirletici kaynak durumuna gelmektedirler. Benzinli motorla çalışan bir taşıtın kirletici kaynakları şunlardır: Egzoz borusu (asıl kaynak), Benzin

deposu, Kartel Havalandırma, Karbüratör, Fren Balataları ve Lastikler. Dizel motorlu taşıtlarda ise başlıca kirletici kaynak egzoz borusudur. Dizel motorlu taşıtların egzoz borularından çıkan dumanın rengi, o aracın kirletici potansiyelini anlamaya yardımcı olabilir. Araç bakımının iyi olmadığı ve yakıtın tam yanmadığı araçlardalarda aşağıdaki üç tür duman çıkar ve bu dumanların çıkış sebepleri şunlardır:

- Siyah Duman: Tam yanmamış yakıt taneciklerinin oluşturduğu dumandır. Uygun yanma koşullarının olmadığını gösterir.
- Gri-Beyaz Duman: Tam yanma artığı maddelerin oluşturduğu dumandır. Uygun yanma koşullarının olduğunu gösterir.
- Mavi Duman: Yanmamış yakıt ve yağ karışımı olduğunu genellikle de motorun bakıma ihtiyacı olduğunu gösterir.

Araçların egzozundan şehir atmosferine karışan genel hava kirleticiler; Karbonmonoksit (CO), partikül madde (is, toz, tanecik vb.) , hidrokarbonlar ve Benzinli taşıtlarda kurşun (Pb) bileşikleridir [16].

1.3.2.2 Sanayi Faaliyetlerinden Kaynaklanan Hava Kirliliği:

Pek çok sektörde faaliyet gösteren ve üretim için ihtiyaç duyulan enerjiyi elde etmek üzere yakılan yakıtlar ve işletim aşamalarında da çeşitli kirleticiler oluşur. Bu oluşan kirleticiler de atmosfere atıldığından önemli bir diğer hava kirletici nedeni oluştururlar. Esasen okulumuzdaki sıralar-masalar, kitaplar-defterler, yiyecekler-içecekler, evimizdeki bulaşık-çamaşır makinesi, televizyon ve giydiğimiz giysiler gibi yaşamsal ihtiyaçlarımız olan tüm ürünlerin her biri fabrikalarda üretilip bizlere ulaştırılırken enerji gereklidir. Gerekli olan bu enerji de fosil yakıtların yanmasıyla temin edilir. Tesislerde üretim aşamalarında çıkan kirleticiler fabrikaların bacalarından kimyasal gazlar, tozlar ve dumanlar olarak atmosfere bırakılarak hava kirlenmesine neden olur. Gerek yaşamsal ihtiyaçların karşılanması gerekse şehirlerde iş imkânı oluşturulması ve kalkınma için bu fabrikaların çalışması ve üretimlerini yapması kaçınılmazdır. Ancak bu yapılırken gerekli önlemlerin alınarak çevrenin korunmasına mutlaka gereken önem verilmelidir [16].

Sanayi kollarının türüne göre üretim yapan tesislerin bacalarından çıkan hava kirleticilerin miktar ve türleri de değişmektedir. Ancak bazı kirleticiler üretim yapan tesislerin hepsinden çıkarak hava kirliliğine yol açmaktadır. Bunlar genel olarak şu şekilde gruplandırılabilir;

- Enerji santralleri ve bazı işletmelerde katı veya sıvı yakıtların yanması sonucu büyük miktarlarda kükürt dioksit, karbon monoksit atmosfere bırakılır.
- Demir çelik sanayi, madencilik ve kömür yakan termik santraller gibi tesislerde üretim işlemleri esnasında önemli miktarda partikül madde emisyonu oluşur.
- Azot oksitler, başta termik santraller olmak üzere birçok tesisten önemli miktarda salınır.
- Petro kimya sanayi başta olmak üzere çeşitli sanayi tesislerinde ise uçucu organik maddeler oluşmaktadır [16].

1.4. Hava Kirliliğinin İçeriği

Hava kirleticiler en genel olarak birincil ve ikincil kirleticiler olarak kategorize edilebilir. Diğer bir tanımlamayla hava kirleticisi kaynaklar, doğal kaynaklar ve antropojenik (insan faaliyetleri sonucunda meydana gelen) kaynaklar olmak üzere iki sınıfta incelenebilir. Hava kirleticilerinin doğal kaynakları; volkanik patlamalar sonucu yayılan küller, orman yangınları, okyanuslar, denizler, bitkiler, bir taşıtın egzozundan çıkan karbon monoksit, fabrikalardan açığa çıkan sülfür dioksit toz fırtınaları, gibi bir prosesten doğrudan salınımı yapılan maddeler olarak gösterilebilir.

İkincil kirleticilerin yayımı doğrudan gerçekleşmez. Daha çok birincil kirleticiler havada reaksiyona veya etkileşime girdiklerinde oluşurlar. Ulaştırma (motorlu taşıtlar, demiryolları ve gemiler), ısınma (katı, sıvı, gaz yakıt sobaları ve kalorifer kazanları), endüstri (termik santraller, katı atık yakma tesisleri) başlıca antropojenik kaynaklar ve olarak sıralanabilir. İkincil kirleticilere önemli bir diğer örnekte yer seviyesi ozondur; bu, fotokimyasal sis oluşturan ikincil kirleticiden biridir.

Bazı kirleticilerin hem birincil hem ikincil kirleticisi de olabileceği unutulmamalıdır, yani bunların hem doğrudan yayımı gerçekleşebilir hem de bunlar birincil kirleticiler vasıtasıyla oluşabilirler [11,16,20,21].

1.4.1. Karbondioksit (CO₂)

Karbondioksit (CO₂) atmosferde çok düşük yoğunlukta bulunan bir gazdır. Bir milyon hava molekülünde yaklaşık 350 karbon dioksit molekülü yani havada % 0 – 0.03 arasında bulunur. Doğada düşük konsantrasyonda bulunmalarına karşın yaşamsal önemi olan bir gazdır. Örneğin, bitkiler karbon dioksiti alırlar ve bunu fotosentezlerinde kullanarak yaşamlarını sürdürürler. Şehirlerdeki nüfus yoğunluğundan kaynaklı fabrikalardan ve ev bacalarından çıkan CO₂ oranı yüksektir. Havadaki CO₂ miktarı karalar üzerinde denizlerdekinden fazladır, geceleri bu CO₂ miktarı daha da artar.

Atmosfere karışan karbondioksitin yaklaşık %80–85'i fosil yakıtların (petrol ve türevleri, kömürlerin ve doğal gazın) kullanılması neticesinde oluşarak atmosfere karışmakta, %15-20'si de canlıların solunumundan ve

mikroskobik canlıların organik maddeleri ayrıştırmasından oluşmaktadır [20].

Hem son yıllarda giderek artan fosil yakıt kullanımı, hem de fotosentez için tonlarca karbondioksit harcayan ormanların ve bitkisel planktonların tahribi, atmosferdeki karbondioksit miktarını son 160 bin yılın en yüksek seviyesine ulaştırmıştır. Bilimsel gözlemler 20. yüzyılın başlarında 290 ppm olan CO₂ derişiminin 2006 yılında 381 ppm (milyonda 381parça) düzeyinde olduğu sonucunu bulmuş ve söylemiştir. 21. yüzyılın sonunda ise 500ppm'e çıkacağı tahmin edilmektedir. 1750 tarihi baz alınarak hesaplanan endüstri devrimi öncesinde ise, aynı oran ortalama olarak milyonda 100 parça seviyesindeydi. Son 20 yıldır, CO₂ gazının atmosfere insan kaynaklı salınması yaklaşık %75 oranla fosil yakıtların yanması ve geri kalan kısmı da ormanların yok edilmesi ile ortaya çıkmıştır. Son yirmi yılda, atmosferdeki CO₂ gazının yıllık artışı % 0,4 olmuş, 1990'dan sonra ise yıllık artış % 0,2 ila 0,8 arasında değişiklik göstermiştir. Atmosferde bulunan karbondioksit yoğunluğunu fosil kaynaklı yakıtların yanması sonucunda her yıl 2,3 ppm kadar artmaktadır. Bunun yaklaşık %33 okyanus veya derin su kaynaklarınca ve bitkiler tarafından alınır atmosferden uzaklaştırılır. Geri kalan 1,5 ppm ise atmosferdeki karbondioksit yoğunluğuna eklenmektedir. Bu miktar da atmosferin tedrici olarak ısınmasına neden olarak sera etkisini her geçen gün daha da arttırmaktadır [16, 21].

1.4.2.Karbonmonoksit (CO)

Karbon monoksit (CO) renksiz, kokusuz ve yetersiz yanma ürünü olarak atmosfereverilen bir kirleticidir. En önemli karbon monoksit kaynakları taşıtlar, endüstriyel işlemler ve ısıtma sistemleridir.Şehir merkezlerinde ise CO'in en önemli kaynağı taşıtlardır.[22] Birincil bir hava kirletici olan karbonmonoksit; doğal gaz, kömür veya odun gibi yakıtların oksijen yetersizliği, tutuşma ısısı, yüksek ısıdaki gazın kalıcılık zamanı ve yanma odası turbülansı gibi etkenlerden birinin eksikliğinde tam olmayan bir yanma sonucunda açığa çıkan bir maddedir [16].

CO'in hemoglobine afinitesinin oksijene göre 200 kat daha fazla olması nedeniyle alveoler-kapiler membranda kolayca difüzyona uğrayarak hemoglobine bağlanır ve oksijenin hemoglobine bağlanmasını engeller.

Bunun sonucunda kanda karboksihemoglobin (COHb) oluşmasına yol açıp dokulara oksijen taşınmasını engelleyerek kısa sürede boğulmaya ve ölüme yol açabilir [23].

CO renksiz, kokusuz, tatsız ve çok zehirli bir gaz olmasına rağmen rahatsızlık vermeyen ancak çok ciddi sorunlara yol açabilen bir gazdır;

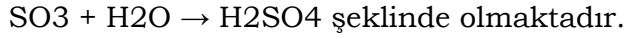
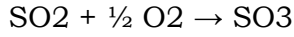
- Havada binde 3 sınır değerinde öldürücüdür.
- Çok düşük konsantrasyonlarında hipoksiye bağlı belirtiler ortaya çıkar.
- Yüksek konsantrasyonlarında yaşamsal tehlikeler ortaya çıkar.
- Oksijen yetersizliği sonucu, toksik etkileri beyin, kalp, iskelet kası gibi hassas organ fonksiyon bozukluklarına neden olabilir.
- Sağlıklı bireylerde de yüksek doza maruz kalma algılama ve görme gücünde azalmaya neden olur [9] [10]. [24].

Karbonmonoksit kararlı bir gazdır ve atmosferde kalıcılık süresi 2 aydan daha çoktur. Dünyada yılda toplam 232 milyon ton karbonmonoksit üretiminin olduğu düşünülürse dünya atmosferi için ne denli bir sorun olduğu anlaşılmaktadır. Günümüzde karbonmonoksit üretiminin yaklaşık %70inin ulaştırma sektöründen gelmekte olduğu bilinmekte ve bu sektördeki kontrol teknolojilerinin ne denli önemli olduğu daha net bir şekilde anlaşılmaktadır. Şehir havasında bulunan karbonmonoksitin insan sağlığına son derece önemli olumsuz etkilerinin olduğu bilinmektedir. Karbonmonoksitin kandaki vücut hücrelerinin oksijen taşıma kabiliyetini azaltmasıdır bu etkilerden en önemlisidir. Buna istinaden azalan oksijen miktarı da ciddi bir şekilde azalarak ölümlere yol açabilmektedir [25].

1.4.3.Kükürtdioksit (SO₂)

Kükürt dioksit (SO₂) renksiz, yanmayan ve parlamayan boğucu kokulu bir gazdır. Suda hemen çözünür, havadaki su damlacıkları ile okside olur. Kükürt dioksit suda ve vücut sıvısında kolayca çözünen bir madde olduğundan solunum yollarının uç noktalarına ulaşmadan büyük ölçüde burun ve farenkste elimine edilir [26]. Kükürt oksit emisyonları, yakıtlarda bulunan kükürtten kaynaklanmaktadır. Ortamda bir aerosol

bulunması halinde; kükürt dioksit, aerosol ile birleşeceğinden etkisi daha da artabilir. Aerosoller, kükürt dioksiti absorpsiyon yoluyla solunum sistemine taşımaktadır. Sonra absorbe olmuş kükürt dioksit daha zararlı bir madde olan sülfürik aside dönüşmektedir. Bu dönüşüm dış ortamda olduğunda atmosferin nemi ile birleşip asit yağmurlarına neden olabilir. Kükürt dioksitin gazının sülfürik aside dönüşümü;



Bu kirleticinin etkileri ise;

- Solunan SO₂ nin %95'i üst solunum yollarından absorbe edilir. Bunun sonucu olarak, bronşit, pnömpni ve benzeri solunum yolları hastalık semptomları meydana gelir.
- SO₂ nin solunmasıyla sonucunda ise solunum sıkıntısı ve nefes darlığı gibi semptomlarda artışlar görülür.
- Düşük düzeylerde maruziyeti sonucunda bile kalp ve solunum sistemi hastalıklarına bağlı ölümlerde artışlar gözlenmiştir.
- Dünya Sağlık Örgütü (WHO) ; halk sağlığının korunabilmesi amacıyla 500 µg/m³/10 dakika SO₂ sınır değerinin aşılmamasını tavsiye etmektedir [10] [11].

Kükürt, kömür, alüminyum, petrol, çinko, demir, kurşun gibi madenlerde doğal olarak bol miktarda bulunur. SO_x gazları petrol, kömür gibi kükürt içeren katı ve sıvı yakıtların yanması, petrolden benzin elde edilmesi ve maden cevherlerinden metallerin üretilmesi gibi işlemler sonucunda ortaya çıkar. Özellikle kömürü yakıt olarak kullanan termik santrallerden ve ham madde işleyip üreten endüstrilerin yanı sıra petrol rafineleri, çimento fabrikaları, metalürji endüstrisinin de oldukça fazla miktarlarda SO₂ emisyonu salındığı bilinmektedir. SO₂'nin en büyük kaynağının ise elektrik üretiminde sarfedilen yakıtlar olduğu bilinmektedir. Bunlara ek olarak orman yangınları, volkan patlamaları gibi doğal kaynaklardan da bir miktar kükürt dioksit havaya karışmaktadır. Büyük şehirlerde ısınmada kullanılan katı ve sıvı yakıtlar, kent atmosferindeki SO₂ kirleticisinin önemli kaynaklarıdır. SO₂ asit yağmurları diye adlandırılan çevresel bir problemin de sorumlusudur. SO₂ atmosferdeki nemde çözünür, güneş ışığı ve bazı kimyasalların varlığında

sülfürik asite dönüşerek asit yağmurlarının oluşmasında en önemli katkıyı yapar. Asit yağmurları da başta ormanlar olmak üzere pek çok çevresel tahribata sebep olur .

SO₂ akciğer fonksiyonlarını ve solunum sisteminin etkileyebilir ve gözlerde tahrişe neden olabilir. Solunum sistemi enfeksiyonları öksürüğe, mukus sekresyonuna, kronik bronşit ve astımın ağırlaşmasına neden olabilir. SO₂ seviyesinin yüksek olduğu günlerde kalp rahatsızlıkları sebebiyle hastaneye başvurular ve ölümler artmaktadır.

1.4.4.Ozon (O₃)

Ozon, atmosferde bulunan, stratosfer tabakasında en yüksek konsantrasyonlara ulaşan oldukça reaktif bir gazdır. Ozon suda çözünmediğinden solunum sisteminin derinliklerine ulaşabilmektedir [16]

Ozon, üç oksijen atomundan oluşan bir gazdır. Ozon hem yer seviyesinde hem de atmosferin üst tabakalarında bulunabilir. Atmosferde kompleks reaksiyonlar sonucu oluşur ve bulunduğu yere göre “ faydalı” veya “zararlı” olabilir.

- Faydalı ozon: Atmosferin yaklaşık 15-50 km’leri arasındaki tabakası olan stratosferde bulunur. Stratosferik ozon güneşten gelen zararlı ultraviyole ışınları emerek dünyadaki canlı türlerini korur. Atmosferdeki tüm ozonun %90’ı buradadır.
- Zararlı ozon: Motorlu taşıt egzozları ve endüstriyel faaliyetler sonucu atmosfere NO_x ve uçucu organik karbon bileşikler (VOC) salarlar. NO_x ve VOC’lar yeryüzünde, özellikle azot oksitler ile uçucu organik karbon (VOC) kaynaklarının yoğun olduğu şehir içi bölgelerde ve yaz aylarında fotokimyasal reaksiyonlar sonucu oluşmaktadır. Bu reaksiyonu etkileyen en önemli parametreler güneş ışığı ve yüksek sıcaklıktır. Özellikle şehirlerde yaz aylarında ozon konsantrasyonları yüksek seviyededir. Ozon artışına stratosferden taşınım neden olsa da en büyük kaynağı insan faaliyetleridir [16].

Ozonun özellikle akciğer fonksiyonlarına ciddi zararları olduğu bilinmektedir. Genelde, ozon maruziyeti 1-3 saatlik süreyi kapsamaktadır. 200 µg/m³ oksitleyici konsantrasyonuna maruziyet

sonucunda göz, burun ve boğaz tahrişine, öksürük ve baş ağrısı görülebilmektedir. Çocuk ve gençlerde akciğer fonksiyonlarının azalmasına sebep olan konsantrasyon ise 160-300 µg/m³ dir.

Ozon, eşik değerin üzerinde bulunduğu sadece çocuklar, yaşlılar ve solunum rahatsızlığı olanlar gibi hassas gruplarda değil, sağlıklı insanlarda da astım ve diğer solunum problemlerine neden olabilmektedir. Ozon ile akciğerde solunum fonksiyonlarında azalma, solunum yolu hastalıklarından kaynaklanan hastaneye yatışlar ve mortalite arasında ilişki bulunmuştur [27][28][29]. ABD’de yapılan bir çalışma, Washington bölgesinde havadaki ozon konsantrasyonlarındaki her 0.01ppm artışın 1-17 yaşları arasındaki çocukların acil başvurularını ve hastaneye yatışlarını artırdığını göstermiştir. Ayrıca sosyo-ekonomik düzeyi düşük çocukların bu durumdan daha çok etkilendikleri de görülmüştür [28]. Ozon günümüzde Avrupa’da en fazla endişe yaratan hava kirleticilerden birisidir. Avrupa kentlerinde, ozon maruziyetindeki her 10 µg/m³ lük artışın, kalp rahatsızlıklarında % 0,4, ve günlük ölüm oranlarında % 0,3 artışa neden olduğu rapor edilmiştir.

1.4.5. Azot oksitler (NO_x);

Asidik karakterli gazlar olan Azot oksitlerin çoğu, atmosfere iki temel kaynak tarafından salınır. Bunlardan birincisini katı, gaz veya sıvı yakıt sarf eden evsel ısınma sistemleri, fosil yakıtların kullanıldığı termik santraller, çeşitli endüstri çalışmaları oluşturur. Diğer önemli kaynak ise motorlu taşıtlardır. Azot oksitler yüksek sıcaklıkta yanma reaksiyonu sonucu açığa çıkarlar.(1200 oC ve üzerinde). Yakıtların yanması sonucu genellikle daha az miktarda da azot dioksit oluşur. Şehirlerin üzerinde ince kahverengi bir sis veya rüzgâr yönünde bir duman bulutu gibi görülebilir.

Azot dioksit, NO₂ formülüne sahip bir nitrojen oksit olup en önemli hava kirleticilerdendir. Bu kırmızımsı kahverengi renkli zehirli gazın keskin karakteristik bir kokusu vardır. Mevcut WHO kılavuz değeri 40 µg / m³ (yıllık ortalama) olan halkı gazın sağlığa etkilerinden korumak için belirlenmiştir.

NO (azot oksit) renksiz, kokusuz bir gazdır ve Azot monoksit fazla miktarda bulunduğu, atmosferde hızlı bir şekilde Azot dioksite dönüşür.

Azot dioksit, nitrit asidi oluşturmak için reaksiyona girer ve asit yağmurlarının oluşmasına katkıda bulunur. Günümüzde şehir merkezlerinde trafiğin yoğun olduğu bölgelerde azot oksit konsantrasyonu genel olarak yüksektir [16].

NO sıcaklık altında yanma işlemi sonucunda ortaya çıkar; $N_2 + O = NO + N$, $N + O_2 = NO + O$ Ve ayrıca, $N_2 + O_2 = 2 NO$ Şeklinde azot monoksit meydana gelir. Bu azot oksit de havadaki oksijen ile bileşerek azot dioksit oluşumuna neden olur; $2 NO_2 + O_2 = 2 NO_2$

Bu Kirleticinin etkileri ise;

- Akciğerlerde geri-dönüşümlü ve geri-dönüşümsüz birçok etkisi olduğu saptanmıştır.
- Malzemeler ve tarihi yapılar üzerinde korozif etkisi vardır.
- Düşük seviyeli konsantrasyonlara uzun süre maruz kalınması hücresel düzeyde değişikliklere yol açmaktadır.
- Bakteriyel ve viral enfeksiyonlara karşı direnci düşürmektedir.
- Kahverengi ve kokulu olan NO_2 , akciğer dokusunda hasara neden olur.
- Azot dioksit "e (NO_2) maruz kalan çocukların solunum sistemi semptomlarında artma ve akciğer fonksiyonlarında azalma olduğunu göstermiştir.
- Astım gibi solunum hastalığı olan yetişkinler ve çocuklarda; öksürük, hırıltılı solunum ve kesik nefes alma gibi solunum belirtilerine neden olabilir [10] [11].

1.4.6. Partikül Madde (PM)

Partikül madde (PM), atmosferde asılı bulunan inorganik ve organik maddelerin kompleks karışımlarını temsil eder [29]. Partikül madde (PM) katı partiküllerin ve sıvı damlacıkların bir karışımıdır ve atmosferde asılı bulunur [30].

Partikül maddelerin (PM) boyutları birkaç nanometreden (nm) onlarca mikrometre çap aralığında değişim gösterir. genellikle 0,002 ile 100 pm arasında çok geniş bir aralıktan oluşmaktadır. Toz, is gibi bazı partiküller gözle görülebilir ancak mikroskopla görülebilen boyutlarda partiküller de vardır. Ortalama gaz molekül büyüklüğünden (0,0002-0,0003 gm) iri olan ve havada asılı kalabilen toz, is, kül, kurşun gibi katı ya da duman, sis, yağ, asitler gibi sıvı maddeler partikül sınıfına girer.

PM boyutu solunum sistemi ve bununla ilgili sağlık etkilerinde önemli bir rol oynamaktadır. Sıvı veya katı taneciklerin gaz ortamında askıda durmasıyla meydana gelen toz veya partikül madde diye adlandırılan bu kirletici türü, ister doğal isterse yapay kaynaklı olsun; çeşitli iklimsel ve hijyenik etkileriyle önem teşkil etmektedir.

Partikül boyutu genellikle aerodinamik çap olarak tanımlanır ve birkaç nanometre (nm) ile onlarca mikrometre (μm) çap aralığında farklılık gösterir. 2,5 μm çaptan daha büyük ise “kaba partiküller”, 2,5 μm den daha küçük ise “ince partiküller (fine)” ve 100 nm çaptan daha küçük olanlara da “çok ince partiküller (ultrafine)” olarak tanımlanmaktadır. Büyük partiküller, insan vücudundaki doğal savunma yollarıyla uzaklaştırılırlar. Daha küçük partiküller (<10 μm) akciğerlerin derinliklerine kadar ulaşabilme yeteneği sayesinde tahriş edici ve tıkaçıcı etkilere sebep olurlar [31].

PM konsantrasyonları şehirden şehre ya da aynı şehrin farklı yerlerinde dahi ciddi ölçüde farklılık gösterebilmektedir. Havanın tozlu olması, yani doğal veya yapay partikül maddeler içermesi; görüş mesafesinin azaltarak, neden olarak güneş ışınlarının enerji taşıdığı dalga boylarına etki edip enerji akışını değiştirmek suretiyle insan, hayvan ve bitki sağlığını olumsuz yönde etkilemektedir. Buna ilaveten kirleticilerin zararlı etkilerinin daha yoğun hissedilmesine de neden olurlar [32].

Aerodinamik çapı 2,5 μm küçük olanlar PM_{2.5}, 10 μm 'den küçük partiküller ise PM₁₀ olarak adlandırılır [33]. PM₁₀ terimi parçacık çapı 10

μm 'den küçük veya eşit olan tüm partikülleri, 0,002 ile 100 μm arasındaki parçacıklar da asılı partikül maddeleri ifade eder.

Partikül maddeler hem kaynağından direkt olarak atılarak, hem de atmosferdeki birtakım kimyasal reaksiyonlar sonucunda oluşmaktadır. Doğal partikül madde kaynakları yangınlar, mineral tozlar, deniz aerosolleri ve sporlar, polenler gibi biyogenik aerosoller, çöller ve volkanlar olarak sıralanabilir. Yapay kaynaklar ise, ulaşım araçları, yakma tesisleri (kömür-katı atık yakma, evsel ocaklar gibi), tarımsal atıkların yakılması, elektrik santralleri, malzeme işleme, endüstriyel prosesler (metal ve çimento endüstrisi vb.)ve NH_3 , NO_x , SO_2 gibi gazların havadaki diğer bileşenlerle etkileşimi olarak sıralanabilir. Hızlı sanayileşme ve nüfus artış nedeni ile fosil yakıt sarfiyatının artması dünyanın birçok bölgesinde atmosferdeki PM yoğunluklarının artmasına sebep olmuştur. Büyük şehirlerin atmosferindeki PM yoğunluklarının artmasından bu kaynaklar sorumludur. Çöller ve aktif volkanların bulunduğu bölgelerde ise doğal kaynakların PM yoğunluklarına tesiri daha fazladır [34, 35].

Parçacıkların boyutu sağlık sorunlarına yol açma potansiyeli arasında güçlü bir ilişki olduğu bilinmektedir. Partikül boyutuna göre akciğerin derinlerine kadar inebilir ve de kan dolaşımına katılabilir, akciğer ve kalbi de etkileyebilir. Solunum yollarına alınan 10 mikrondan büyük partiküller burun ve nazofarenkste tutulurken, 10 mikrondan küçük kısmı ise bronşlarda birikmektedir. 1-2 mikron çapındakiler alveollerde birikirken, 0.5 mikron çapındaki partiküller, özellikle 0.1 μm çapındakiler alveollerden difüzyon yoluyla intrakapiller aralığa ulaşmaktadır.

Kaba partiküllerin taşınma mesafesi <1 km ile 10 km arasında değişirken havada kalma süreleri dakikalar ya da saatler sürebilmektedir. İnce partiküllerin ise taşınma mesafesi 100 km ile >1.000 km arasında değişirken havada kalma süreleri günler ya da haftalar sürebilmektedir. Çapı 10 μm 'nin üzerindeki partiküller toplam emisyonlar içinde önemli bir çoğunluk oluşturmalarına rağmen, hızlı bir şekilde çökerek havadan uzaklaştıkları ve burundan solunum sistemine kolayca ulaşamamaları nedeniyle insan sağlığına doğrudan etkileri göreceli olarak önemsizdir [36].

Epidemiyolojik çalışmaların çoğunda sonuçlar günlük mortalite ile havadaki partiküller arasındaki ilişkiyi açıkça göstermektedir. Bu çalışmaların geneli, ince parçacıkların (PM 2,5) bulunduğu kentsel alanlardaki bahsedilen hava kirliliği ataklarını içermektedir. İnce partiküller

kurum, asidik gazlar, sülfat ve nitratlar, çoğunlukla ulaşımda, sanayide ve enerji üretiminde kullanılan fosil yakıtlardan medana gelmektedir. İnce partiküller akciğerin en uç kısımlarına kadar ulaşabildikleri için en büyük sağlık sorununu oluşturmaktadırlar. Kaba partiküller (PM 10-2,5) ise yer kabuğu materyalleri gibi jeolojik ürünlerden köken alır. Kaba partikül düzeylerinin yüksekliği çoğunlukla düşük ince partikül düzeyleriyle ilişkilidir. Yanma sonucu oluşan partikülleri içerir ve hızlı rüzgarlarla da ilişkili olduğu bilinmektedir [37].

Sağlıklı kişilerde ise yüksek düzeyde partikül kirliliğine maruz kalındığında geçici semptomlar görülürken çocukların, yaşlıların, akciğer ve kalp hastalığı olanların partikül kirliliğinden daha fazla etkilendiği saptanmıştır. PM maruziyeti ile ilgili çok sayıda çalışmada kalp krizi, aritmi, astım alevlenmesi, akciğer fonksiyonlarında azalma, hava yolu iritasyonu ve öksürük, nefes darlığı, solunum yolu semptomlarının artışı gibi sonuçlar bulunmuştur. Kalp ve akciğer hastalığı olan kişilerde erken ölümlerin görülmesi de bir diğer önemli sonuçtur [15, 26, 38].

PM kronik maruziyeti sonucu kardiyovasküler sistem ve solunum sistemi hastalıklarına ek olarak akciğer kanserine kadar ilerleyen sonuçlar da ortaya çıkarabilir. Mortalite ve morbidite artışı ile PM boyutu arasındaki yakın ilişkinin varlığı saptanmıştır. Ayrıca ince partikül konsantrasyonları azaldığında, mortalitenin de azalacağı bildirilmiştir. Gelişmekte olan yerleşim bölgelerinde yıllık ortalaması 70 µg/m³ olan PM₁₀ konsantrasyonları DSÖ Hava Kalitesi Rehberinde belirlenen limit değerlere göre azaltıldığında hava kirliliği ile ilişkili ölümlerin %15 oranında azalacağı tahmin edilmektedir [29]. Uluslararası Kanser Araştırmaları Ajansı PM karışımlarını karsinogenik olarak sınıflandırmakta, ticari üretimler, endüstriyel süreçler, benzinli ya da dizel araçlardan dış ortama verilen polisiklik aromatik hidrokarbonlar (PAHs), benzoapiren gibi zararlı kimyasalların, PM yapısına girerek kanser riskini arttırdığını bildirmektedir [39] [40].

Sağlığa olan etkileri dışında çevresel etkileri de olan partikül kirliliği çevresel risklere ve görüş mesafesinde bozulmalara yol açar. Amerika'nın bazı bölgelerinde yapılan incelemeler sonucu ince partiküller görüş uzaklığının (sis) bozulmasının temel nedeni olduğu görülmüştür. Partiküller rüzgâr tarafından taşınarak toprak ya da suları da kirletmesinin sonucunda;

- Akarsuları asit hale dönüşebilir.
- Topraktaki besin dengesi değişebilir.
- Tarım ürünlerine zarar görerek gıdalardaki besin dengesi bozulabilir.
- Ekosistem çeşitliliği etkilenebilir.

Ayrıca, heykel anıt gibi yapıların aşınmasına yol açarak, tarihi ve kültürel mirasa da zarar verir. [33]

1.5 Hava Kirleticilerine Maruz Kalım

“Maruz kalım” ya da “Maruziyet” tanımı, “alıcı için kesin ya da muhtemel toksik olan bir ajan ile bir alıcının sınırı arasındaki temas” olarak tanımlanabilir. İnsanların hava kirleticilerine maruz kalması sonucunda kirleticilerin sağlığa olumsuz etki etkileri ortaya çıkar. Hava kirletici maddelere maruz kalımın inhalasyon, solunum, sindirim ve deriden emilim gibi birçok değişik yolla gerçekleştiği bilinmektedir. Hava kirleticilerine maruz kalım en kolay şekilde insanların vakit geçirdikleri değişik ortamlardaki hava kirleticilerinin derişimleri ve bu ortamlarda geçirilen zamanın çarpımının değerlendirilmesi ile hesaplanır. Amerikan Ulusal Bilimler Akademisi (NAS) a göre, bir ajanın solunum yolu ile maruz kalımın değerlendirilmesinde önemli iki parametre maruziyeti gösteren ajanın ölçüsü (derişim) ve bu maddeye maruz kalınan süredir [41].

Buna ilaveten “maruz kalım” kavram olarak “derişim” tanımından farklıdır ve herhangi bir ortamda derişimlerin yüksek ölçülmesi o ortamda maruz kalımın da fazla olduğu anlamına gelmez. Dünyanın geneli değerlendirildiğinde, insanların vakitlerinin çoğunu kapalı ortamlarda geçirdiklerinden dolayı, hava kirleticilerine maruz kalımın önemli kısmı bir kısmı da kapalı ortamlarda gerçekleşmektedir. Diğer yandan, hava kirleticilerinin insan sağlığına etkilerinin tespit edilmesinde “toplam maruz kalım” ın değerlendirilmesi önemlidir. Toplam maruz kalım, kirletici maddelerin dış ortamdaki ve iç ortamdaki derişimleri ile bu ortamlarda geçirilen süreler göz önünde bulundurulmalıdır. Hava kirleticilerinin sağlık üzerine etkilerinin ve olumsuz etkilerine karşı toplum sağlığı açısından alınması gereken önlemlerin belirlenerek olası risklerin yönetimi açısından maruz kalım değerlendirmesi önemlidir. Günümüzde, bu nedenle kullanılmakta olan ve aralarında niteliksel incelemeleri de dikkate alan birçok maruz kalım değerlendirme yöntemi kullanılmaktadır. Bu yöntemler

güvenilirlik, maliyet, duyarlılık ve uygulanabilirlik gibi kriterler açısından değerlendirildiğinde çok fazla farklılık göstermektedir. Hava kirleticilerini değerlendirmede en sık kullanılan maruz kalım ölçümleri sabit istasyonlarda yapılan açık ortam hava kalitesi ölçümleri, tahmini ve kişisel maruz kalım ölçümleri ile hava kirleticilerinin derişimlerinin modelleme yöntemidir.

1.6.Hava Kirleticilerine Duyarlılık ve Savunmasızlık

Hava kirliliğine aynı miktarda maruz kalan gruplar arasında vücutları tarafından verilen metabolik yanıtın farklılık göstermesi duyarlılık (susceptibility) olarak tanımlanır. Hava kirleticilerine karşı savunmasızlık (vulnerability) ise, hava kirliliğine karşı daha duyarlı bir yapıda olma, hava kirliliğine maruziyetin fazla olması gibi bir takım nedenlerden dolayı bazı grupların kirleticilerden başka kişilere göre daha fazla zarar görmesi olarak tanımlanabilir. Hava kirliliğine karşı artan duyarlılık yaş, kronik hastalıklar, genetik yapı, alerji gibi birçok faktör ile ilişkilidir ve bu tür nedenlere bağlı olarak bazı kişilerin hava kirliliğinden diğerlerine göre daha kolay etkilendiği bilinmektedir. Hava kirliliğinin tüm yaş gruplarındaki kişiler üzerindeki olumsuz etkileri bilinmekle birlikte, yapılan araştırmalarda bebekler, çocuklar ve yaşlıların hava kirliliğinin akut ve kronik etkilerine daha duyarlı olduklarını göstermiştir[42] [43] [44] [45] [46]. Ayrıca, bu olumsuz etkiler alerjik yapıya sahip ya da kimyasallara duyarlı bireyler, astım ve KOAH hastaları, kalp ve inme hastaları, hamileler gibi başka grupların durumlarında da önem göstermektedir.

Çocukların hava kirliliğine erişkinlerden daha duyarlı ve savunmasız olmalarının başlıca sebepleri Tablo 1'de gösterilmiştir. Çocuklar ve yetişkinler arasındaki en önemli fark çocukların büyüme ve gelişmesinin devam etmekte oluşudur. Solunum sistemi ve bağışıklık sistemi gibi birçok sistem çocuklarda gelişimini henüz tamamlamamıştır. Çocukların hava kirleticilerinin olumsuz etkilerinden daha kolay etkilenmelerinin bir diğer nedeni de yetişkinlerden daha fazla solunum yolu enfeksiyonlarına yakalanmalarıdır. Birim vücut ağırlığı dikkate alındığında solunum yoluyla çocuklar yetişkinlerden daha fazla hacimde havayı bünyelerine alır ve bundan dolayı yetişkinlere oranla daha yüksek dozda hava kirleticisine

maruz kalırlar. Ayrıca, çocuklar açık ortamlarda daha fazla vakit geçirdiklerinden ve fiziksel olarak da daha aktif olduklarından oksijen ihtiyaçları ve solunum hızları daha fazla olmaktadır.

Kategori	
Fizyolojik faktörler	Yetişkinlere kıyasla, birim vücut ağırlığı başına daha fazla oranda hava soluma kapasitesi Akciğerlere ve hava yollarının küçük olma
Akciğer gelişimi ve solunum fonksiyonları ile ilgili faktörler	Gelişmekle olan havayolları ve alveollerin savunmasızlığı Bağışıklık sisteminin tam gelişmemiş olması
Zaman-aktivite paternleri ile ilgili faktörler	Dışarıda harcanan zaman Oyun oynama ve egzersiz sırasında artan ventilasyon hızı
Kronik hastalıklar ile ilgili faktörler Akut hastalıklar ile ilgili faktörler	Daha yüksek astım prevalansı artan kistik fibroz prevalansı
Fizyolojik faktörler	Akut solunum yolu enfeksiyonlarının daha sık gözlenmesi

Tablo 1. Çocukların hava kirleticilerine karşı savunmasızlığını belirleyen faktörler

1.7 Hava Kirliliğinin İnsan Sağlığına Etkileri

DSÖ, 2012 yılında dünyada 12,6 milyon ölümün ve 596 milyon küresel hastalık yükünün çevresel sorunlardan kaynaklandığını belirtmektedir [38].

DSÖ, 2012 yılındaki bu küresel ölümlerin 3,7 milyonunun dış ortam hava kirliliği kaynaklı olduğunu ve bunun %88'inin de düşük ve orta gelirli ülkelerde genç yaşta ölümlere sebep olduğunu bildirmiştir [29].

Hava kirliliği ile insan sağlığı ilişkisi yapılan pek çok sayıda epidemiyolojik çalışma ile incelenmiştir. Dünyada ve ülkemizde yapılan çalışmalar sonucunda hava kirliliğinin mortaliteyi -hastaneye başvuru ve yatışları- artırdığını göstermektedir[40].

İsviçre'de yapılmış bir çalışmada, sekiz farklı bölgede yaşayan yetişkinlerde PM10, NO2 ve SO2 seviyeleri ile akciğer solunum fonksiyonlarında azalma ve bronşitik semptomlarda artma arasında bir korelasyon olduğu saptanmıştır [47].

İstanbul'daki bir çalışmada da artan hava kirliliği düzeyleri ile allerjik solunum yolu hastalıklarının prevalansı arasında bir korelasyon olduğu görülmüş ve bunun yanı sıra rinit insidansının 1994'te doğal gaz uygulamasının başlamasından iki yıl öncesinde iki yıl sonrasına (1996'ya) oranla anlamlı olarak düşük olduğu saptanmıştır [48].

Zonguldak'taki bir çalışmada, hava kirliliği ile semptomatik astımlı çocuk sayıları incelendiğinde, ikisi arasında bir korelasyon olduğunu görülmüştür [49].

Buna benzer bir çalışmada, PM10, PM 2.5 ve kaba partikül (10-25_m çapındaki partiküller, PM10-25) düzeyindeki artış ile astım, allerjik rinit ve üst-alt yolunum yolları hastalıkları nedeniyle yapılan hastane başvuruları arasındaki ilişkiye bakıldığında da pozitif bir ilişki olduğu saptanmıştır.[50] Çeşitli kaynaklardan salınan hava kirleticiler atmosferde değişik şekillerde dağılarak ve farklılıklara uğrayarak değişik mikro ortamlarda değişen oranlarda derişimlerde bulunurlar. Bu kirleticiler de değişen spesifik özelliklerine göre farklı şekillerde ve miktarlarda insan vücuna nüfuz etmektedir. Bu kirleticilere birbirinden farklı sürelerde maruz kalan kişilerde sonuçta biyolojik yanıt olarak zararlı sağlık etkileri görülmektedir. Biyolojik mekanizmaları net olarak anlaşılamamış olmasına rağmen, hava kirleticilerin insan vücudunda organ ve sistemlerde tahribata

yol açarak bu sistemlerle ilgili çeşitli hastalıklara (morbidite) ve ölüme (mortalite) neden olduğu uzun yıllardır net olarak bilinmektedir. Hava kirleticilerine maruz kalımın pek çok hastalığın sıklığını (prevalans) ve şiddetini arttırarak halk sağlığı açısından risk oluşturduğu yapılan birçok epidemiyolojik çalışma ile belgelenmiştir.

Bilinen güncel çalışma sonuçlarına bakıldığında, hava kirleticilerinin olumsuz sağlık etkilerinin ortaya çıkması için gerekli sınır değerler henüz belirlenememiştir. Etkinin gözlenemediği bir eşik değer olmaması, belli derişimlere sürekli maruz kalınması sonucunda ileride kronik etkilerin ortaya çıkacağını da göstermektedir. Olumsuz etkilerin ortaya çıkması için eşik değerlerin olmayışı sonucunda sağlığın korunması için kabul edilen hava kalitesi sınır değerlerinin belirlenmesinde “güvenli” seviye yerine “kabul edilebilir” kirlilik seviyesi tanımını gündeme getirmektedir. Kabul edilebilir kirlilik düzeyi kavramı sosyal normlara ve risk algısına göre değerlendirildiğinde ülkeler arasında değişkenlik gösterebilir [51].

Bununla birlikte, hava kirleticilerinin sağlık etkileri onların kendine özgü özelliklerine göre değişkenlik gösterebildiği bilinmektedir. Partiküllerin sağlık üzerine olan etkileri tanecik boyutları ve kimyasal formülleri ile bağlantılıdır. Büyük partiküller insan vücudundan bağışıklık sisteminin rolü ile uzaklaştırılabilirken, daha küçük olan partiküller (<10 pm) akciğerlerin derinlerine kadar yerleşerek tahriş edebilirler ve tıkaçıcı etkilere neden olabilirler. Özellikle ince partiküller solunum sisteminde gaz alışverişinin yapıldığı alveollere kadar ulaşabilir ve orada birikebilirler. Ayrıca, solunabilen partiküllerin sağlığa zararlı maddelerin insan vücuduna geçmesine neden oldukları ve bu maddelerin içinde çözünebilir özellikte olanlarının kan yoluyla nüfuz ettiği de unutulmamalıdır. İnsanlarda özellikle solunum sistemine olumsuz etkileri olan ozon, SO₂ ve NO₂ gibi gaz formundaki hava kirleticiler ise yükseltgeme, suda ve dolayısıyla kanda çözünebilme özellikleri nedeniyle etki ederler. Gazların en büyük etkileri üst solunum yollarını zedelemesi, göğüs ağrısı, hapşırma ve öksürme, burun,boğaz ve göz tahrişi olarak gruplanabilir. Yükseltgeyici gaz kirleticiler akciğer dokusunu tahrip ederek solunum fonksiyonlarını azaltabilirler. Azot oksitler, akciğerdeki nemle birleşerek düşük derişimde nitrik asit oluşturabilirler. Kanın alyuvarlarındaki hemoglobin, karbon monoksitle karboksihemoglobin kompleksini oluşturduğu için, karbon monoksit

seviyelerine çok yüksek oranda maruz kalındığında dokulara oksijen geçişi engellenerek ani ölümlere görölmesine neden olabilir. Toksik olduğu bilinen bazı uçucu organik bileşikler ise karsinojenik olan ya da olmayan bazı etkiler gösterebilirler [51] .

PM 10 ya da PM 2,5, NO_x, SO_x, CO, ve O₃ gibi yaygın hava kirleticilerinin solunum(respiratuar) ve kalp/damar (kardiyovasküler) sistemlerine olumsuz etkileri bilinmektedir.

Mevcut çalışmalarda hava kirliliği ile çeşitli sağlık sorunları arasındaki ilişkiyi araştırmak üzere çoğunlukla hastalık insidansı ve prevalansı, hastane yatış/doluluk oranları, acil servis başvuruları ve mortalite oranları vb. sağlıkla ilgili parametreler ile bölgeye özel kısa ve/veya uzun vadeli hava kirletici ölçüm verilerinden oluşan maruz kalım değişkenlerinin kullanıldığı görölmüştür. Tablo 2'de kirleticilerin derişim seviyeleri ve maruz kalma süreleriyle ilişkili olarak ortaya çıkan hava kirliliğinin kronik ve akut sağlık etkileri listelenmektedir.

Kısa süreli maruziyete bağlı etkiler

- Günlük mortalite
- Solunum ve kardiyovasküler hastalık kaynaklı hastane başvuruları
- Solunum ve kardiyovasküler hastalık kaynaklı acil servis vakaları
- Solunum ve kardiyovasküler hastalık kaynaklı birinci basamak başvuru
- Kısıtlı aktivite imkanı
- Okula ve işe devam edememe
- Solunum ve kardiyovasküler hastalık kaynaklı ilaç kullanımı
- Akut gelişen bulgular (öksürük, wheezing, solunum yolu enfeksiyonları)
- Fizyolojik değişiklikler

Uzun süreli maruziyete bağlı etkiler

- Solunum ve kardiyovasküler hastalık kaynaklı mortalite
- Kronik üst ve alt solunum yolu hastalıkları prevalans ve insidansında artış
- Fizyolojik fonksiyonlarda kalıcı değişimler
- Akciğer kanseri
- Kronik kardiyovasküler hastalıklar
- Intrauterin dönemde büyümenin kısıtlanması (gelişimin yavaşlaması, doğum kilosunun düşüklüğü)

Tablo 2: Hava Kirliliğinin Sağlık Etkileri

Hava kirliliğinin insan sağlığına etkileri subklinik etkilerden ölüme kadar geniş bir aralıkta seyretmektedir. Halk sağlığı açısından değerlendirildiğinde, hava kirliliği etkilerinin çoğunlukla subklinik etkiler ve solunum fonksiyonlarında azalma gibi göreceli olarak daha az önemli etkiler

tarafından baskılandığı sonucu elde edilmiştir . Bunlardan etkilenen kişi sayısının hastaneye başvuran ya da ölüm gibi ciddi sonuçlardan etkilenen kişi sayısından çok daha fazla olduğu saptanmıştır. Buna ilaveten,çok sayıda epidemiyolojik incelemenin erken ölüm ve hastane yatışları gibi ciddi sağlık etkilerinioluşmuştur [51] [47].Bazı epidemiyolojik çalışmalar hava kirleticileri ile bunların sağlığa olumsuz etkileri arasında doğrusal bir ilişki bulunduğunu ve bu ilişkinin de artan maruz kalım olumsuz sağlık etkilerindeki artış ile orantılı olduğu saptanmıştır [51].

Hava kalitesinin kötü olması insan sağlığı üzerinde birçok olumsuz etkide bulunur. Havadaki O₃ ve CO₂ seviyelerinin artışı, uygunsuz PM ve aeroallerjenler özellikle solunum sistemini ve kardiyovasküler sistemi etkileyerek hastalıkların ve erken yaşta ölümlerin görülmesine yol açar[52] [53]. Özellikle büyük şehirlerde ısınma ihtiyacı ve endüstriyel amaçla kullanılan fosil yakıtlar, egzoz dumanı, toz, is gibi diğer partiküller astım, KOAH gibi solunum sistemi hastalıkları, çeşitli kalp hastalıkları, alerjik rinit gibi solunum sistemi hastalıklarına neden olabilir. Ayrıca sahra tozunun hava kütleleri yoluyla ve rüzgârlar ile taşınması da şehirlerde yaşayan insanlar için risk faktörü oluşturmaktadır[54]. Amerika’da da kötü hava kalitesinin hava yolu hastalıklarına bağlı hastalıkların sayısını arttırarak okulda ve işte aksamalara sebep olduğu, bununla birlikte acil servise veya polikliniğe başvuruların sayısını arttırarak ekonomik sıkıntılara da yol açtığı bildirilmiştir [53]. İklim değişikliklerine bağlı olarak küresel ısınmanın artması, polen mevsimlerinin uzun yaşanmasına ve buna bağlı olarak da alerji ve astım gibi hastalıkların insidansının artığı tespit edilmiştir [52]. Sonuç olarak hava kalitesinin bozulması insanları hava yolunu doğrudan etkileyip tahrip ederken sülfatlar, asit yağmurları nedeniyle toprağı ve suyu dolaylı olarak etkileyerek de insan sağlığına zarar verebilmektedir [54].

1.7.1.Altta Yatan Mekanizmalar:

Yapılan insan laboratuvar çalışmalarında genellikle hava kirleticilerinin göğüste sıkışma, dispne gibi semptomlara neden olduğu gözlenirken, nonspesifik hava yolu reaktivitesinde artış ile spirometrik solunum fonksiyon testlerinde (FEV1, FVC, FEF25-75),genel olarak bir düşmeye yol açtıkları görülmüştür. Son zamanlarda yapılan ilginç bir çalışma O3'nun rat akciğerlerinde antijen aktivitesinde artış olduğunu ortaya koymuştur. Buna ilaveten insanlarda O3 ile yapılan çalışmalar, bu gazı maruz kalım sonrasında sağlıklı kişilerde hava yolu permabilitesinde artışın yanı sıra hava yolu sekresyonlarında inflamatuvar hücre ve mediatör hücre sayısında da artış olduğu gösterilmektedir. Astımlı gönüllülerin ise hava yolu sekresyonları incelendiğinde eozinofil ve eozinofil ürünleri artmış olarak bulunmuştur. Ayrıca yakın zamanda bu hastalar ile yapılan bir çalışma sonucunda da O3'un bu hastalarda bronş mukozasının inflamatuvar sitokin ekspresyonunda artışa yol açtığı saptanmıştır [51] [52].

Yapılan deneysel insan çalışmaları nazal yoldan verilen partiküller ve dizel egzozundan elde edilen partiküllerin, allerjik kişilerde alerjinin spesifik IgE sentezi artışına neden olduğunu ortaya koymuştur. Partiküller hava kirliliğinin önemli bileşenlerinden biri olan dizel egzozu ile yapılan araştırmalarda, laboratuvarında bu gazı maruziyet sonucunda sağlıklı gönüllü kişilerde bronşiyal sıvılarda IL-8 gibi sitokinlerin ve lenfosit, nötrofil gibi inflamatuvar hücrelerin düzeyini arttırdığı, biyopsi incelemelerinde de bronşlardaki inflamatuvar mediatör hücre ekspresyon artışı olduğu gösterilmiştir. Ayrıca dizel egzoz partiküllerinin (DEP) ratların akciğerinde respiratuvar sinsityal virus gen ekspresyonu artışına yol açtığı deneysel hayvan çalışmalarıyla saptanmıştır. Bunların dışında, DEP'nin in vitro olarak trombosit aktifleşmesine ve farelerde arteriovenöz trombüs formasyonu artışına neden olduğu gösterilmiştir. Hava kirleticilerinin etkilerinin çok fazla araştırılmasının sebebi, solunum yolu epitelinin solunum sisteminde hem inhale edilen zararlılardan koruyucu rolü olması hem de aktif bir bariyer görevi görmesinden kaynaklanmaktadır. Bayram ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada sağlıklı ve astımlı gönüllü kişilerden alınan bronş epitel hücre kültürleri farklı konsantrasyonlardaki O3'e maruz bırakılmış ve sonucunda yalnızca astımlı kültür permabilitesinde artış

saptanmıştır. Bunun yanısıra O3, sağlıklı kişilerde de astımlı kişilerde de hücre kültürlerinde inflamatuvar mediatörlerin ortaya çıkışını arttırmasına karşın, astımlılarda daha fazla artış olduğu gösterilmiştir. Bayram ve arkadaşları DEP ile çalışma yaptığında, bu partiküllerin sağlıklı kişilerde de astımlı kişilerde de bronş epitel hücrelerinde silya titreşim frekansını baskıladığını tespit etmişlerdir. Ayrıca DEP'nin sağlıklı bronş hücrelerinden IL-8 salınımını artışına yol açarken düşük dozlarda olduğunda astımlı hücrelerde de artışa neden olduğu, ancak yüksek dozlardaki DEP'nin IL-8 düzeyinde azalmaya neden olduğu ortaya konmuştur. Bunun sonucunda DEP'nin özellikle astımlı hücrelerdeki etkisinin doza göre değişkenliğinin olabileceği belirtilmiştir [55].

Epidemiyolojik kanıtlara ek olarak, çeşitli hayvan çalışmaları da insülin direnci ve diyabette hava kirliliğinin rolünü doğruladı. Peptid insülinin yetersiz sentezinin bir sonucu olarak dm'nin hakim görüşü, şimdi, glikozun düzenlenmesiyle ve insülin eyleminin yorumlanmasıyla ilgilenen çok sayıda organ sisteminde kusurların bulunduğu son derece karmaşık bir görünüm ile değiştirildi. Glukoz homostaz, bir giriş dengesi (örneğin, diyet, glukoneogenez) ve doku alımı ile koordine edilir/beta hücresi tarafından insülin üretimini kullanır [51] [52] [53]. Üç hedef doku insülin etkileri açısından ilkel öneme sahiptir ; yağ, karaciğer ve iskelet kası..Glukoz homeostazı, bir giriş dengesi (örneğin, diyet, glukoneogenez) ve doku alımı ile koordine edilir/beta hücresi tarafından insülin üretimini kullanır [51] [52] [53].. Yağ, karaciğer ve iskelet kası üç hedef doku insülin etkileri açısından ilkel öneme sahiptir. Bu organlar, glikoz homeostazı için sinerjik olarak gerekli olan bu sitelerin etkileşimi ile sırasıyla glikoz depolamak, üretmek ve imha etmek için vücudun yeteneğini temsil eder. İnsülinin metabolik eylemini gerçekleştirdiği başlıca bölgeler olarak, bu organlar insülin direncinin birincil belirleyicileridir [51] [52] [53]. Bununla birlikte, her organdaki insülin direnci, insülin eyleminin temel etkisini paylaşmalarına rağmen, klinik olarak çok farklı şekillerde kendini gösterir. Örneğin, hepatik insülin direnci, lipid biyosentezi bozulmadan kalırken insülinin hepatik glukoneogenezi bastıramaması nedeniyle oluşan artmış hiperglisemiden sorumludur [56]. Buna karşılık, yağ dokusu ve iskelet kasındaki insülin direnci, sırasıyla hiperlipidemi, hiperglisemi ve telafi edici hiperinsülinemi ile sonuçlanan yüksek lipoliz ve glikoz intoleransı olarak

kendini gösterir. Karaciğer ve kas hücreleri artan insülin direnci ile kan şekeri konsantrasyonunununda oluşan giderek artış da, telafi edici ve ilerleyici hiperinsülinemiye yol açar. Bu, sonunda β -hücre tükenmesine, insülin sentezlenememesi ve florid tip 2 DM yol açar [57, 58]. Tip 2 DM'İN bu zamansal ilerlemesi ile tutarlı olarak, glukoz kontrolü HbA1c ile normal sınırlar içinde az ya da çok korunduğunda, frank DM'İN başlangıcı yıllar veya hatta on yıllar önce gelir. Bununla birlikte, bu aşamada, bir yemek (bozulmuş glukoz toleransı, IGT) veya glikoz açlık anormallikleri yanıt olarak glikoz anormallikleri belirgin olabilir (bozulmuş açlık glikoz, IFG). IR mekanizmalarını ve kökenleri tanımlamak için son on yılda önemli çaba harcanmıştır. Bu belirleyiciler genel olarak içsel ve dışsal faktörlere sınıflandırılabilir. Genel olarak, hücre içsel faktörler ER stres, oksidatif stres, mitokondriyal disfonksiyon, hücre içi lipid birikimi/dengesizlik ve anabolik talebi içerir. Buna karşılık, periferik insülin sinyalinin modüle eden ekstrasik faktörler, dolaşımdaki enflamatuar sitokinler, adipokinler ve serum yağ asidi bileşiminde değişiklikler içerir[59]. Biyolojik çeşitliliklerine rağmen, bu belirleyicilerin çarpıcı bir çoğunluğu inflamasyonun ortak Yolu üzerinde birleşir. Örneğin, enflamatuar sitokinler, doymuş yağ asitleri, hipoksi ve ER stres; nükleer faktör-kB (NF-kB), kinaz- β (IKK β) ve Jun kinaz (jnk) inhibitörü üzerinde birleşir. Bu yollar, insülin reseptör substratının 1 ve 2 (IRS-1 ve IRS-2) serin fosforilasyonu yoluyla insülin etkisini doğrudan inhibe eder. Dahası, bu kinazlar tarafından NF-kB ve AP-1 transkripsiyon faktörlerinin aktivasyonu, enflamatuar sitokinlerin transkripsiyonuna daha fazla neden olur ve inflamasyonun otokrin/parakrin besleme ileri döngüsünü kurar. Böylece metabolik inflamasyon insülin direnci oluşumunda ortak bir yol olarak işlev görür. Bu anlamda hava kirliliği iltihabı teşvik eden bir risk faktörü gibi yüksek kalorili diyet, fiziksel hareketsizlik gibi diğer risk faktörleri gibi ortaya çıkan bir görünümdür.

1.8 Visseral Yağ Dokusu İnflamasyonu Ve Oksidatif Stres

Makrofajlar doğuştan gelen bağışıklık sisteminin sentinelleri olarak işlev görür ve dış ortamlarındaki çok sayıda uyarıcıya algılama, entegre etme ve yanıt vermekten sorumludur. Makrofaj, klasik (M1) ve alternatif (M2) aktivasyon olarak belirlenmiş iki farklı yanıt paterni sergiler. [60] Klasik olarak aktive edilmiş M1 makrofajları kısa ömürlüdür, son derece inflamatuardır ve güçlü bakterisidal potansiyele sahiptir; alternatif olarak

aktive edilmiş M2 hücreleri kalıcı ve düzenleyici / onarıcı tepkilerle ilişkilidir.[61]. M1 hücreleri, T-hücre aktivasyonunda (örneğin, MHC, CD40, CD86) önemli olan yüksek düzeyde kostimulatuar molekülleri (örneğin, IL-1B, IL-6, IL-12, TNFa) salgılar ve iNOS yoluyla nitrik oksit gibi bakterisidal araçlar üretir. Tersine, M2 makrofajlar farklı bir salgı fenotipi (örneğin, IL-10, TGFβ₂), çok sayıda patern tanıma reseptörlerini (örneğin, mannose reseptör, dectin, CD301) ifade eder ve arginini biosentetik öncüllerini (örneğin, poliaminler, prolin) arginaz 1 ile üretmek için metabolize eder. İnsanlarda ve hayvan modellerinde tip 2 DM, visseral adipoz depolarda doğuştan gelen bağışıklık hücrelerinin artmış üçlendirme seviyeleri ve / veya aktivasyonu ile ilişkilidir [57]. tarafından önemli bir çalışmada, yüksek yağlı diyet (HFD) ile birlikte çok yönlü bir aerosol konsantrasyon zenginleştirme sistemi (VACES) kullanılarak konsantre havadaki partiküllere (CAP, öncelikle pm 2.5) maruz kalma 128 gün boyunca c57bl/6 farelerde değerlendirildi. Fareler maruz kalmadan önce 10 hafta boyunca HFD ile önceden beslendi. Kapağa maruz kalma, TNFa, IL - 6 ve IL-10, Mg1 gen ekspresyonunda bir azalma ile karakterize edilen, visseral adipozda toplam makrofajların artması ve tnfa, IL-6 tarafından yazılan bir pro-inflamatuar "M1 fenotipi" ile karakterize edilen bir pro-inflamatuar fenotipe geçiş ile yağ dokusu makrofajlarında bir artışa neden oldu(Sun et al. 2009 [62]). Aynı çalışmada mekanik deneylerde, adipoz doku makrofajlarındaki artışın, artan işe alımın bir sonucunu temsil edip etmediğini anlamak için yapılan, intra-trakeal olarak teslim edilen PM 2.5'in etkileri, monositlerle sBu fareler insülin direncini indüklemek için yüksek yağlı diyetle beslendi ve bu koşullar altında PM 2.5 maruziyeti, mezenterik yağdaki endotel yapışık YFP + hücrelerinin sayısında, adipoz içindeki monositlerde altı kat artış ile iki katına çıkmasıyla sonuçlandı. Böylece PM 2.5, yfp + hücrelerinin yağ depolarına göçünü ve yapışmasını kolaylaştırdı. Sonraki deneylerde Xu ve ark, pm 2.5 maruziyetine (3 haftalık yaşta) erken maruz kalmanın insülin direncinin gelişimi üzerindeki etkilerini araştırdı ve pm 2.5 maruziyeti ile birlikte uygulanan normal diyetin (ND) ve yüksek yağlı diyetin (HFD) etkilerini karşılaştırdı. PM 2.5 maruziyeti, intraperitoneal glikoz tolerans testi ile ND uygulanan farelerde glikoz düzeylerinde önemli bir artışa neden oldu. [63].

1.9 Hava Kirliliği aracılı diyabet/Metabolik Sendrom Organ sistemleri üzerine yapılan çalışmalardan anlayışlar

Epidemiyolojik kanıtlara ek olarak, çeşitli hayvan çalışmaları da insülin direnci ve diyabette hava kirliliğinin rolünü doğruladı. Peptid insülinin yetersiz sentezinin bir sonucu olarak dm'nin hakim görüşü, şimdi, glikozun düzenlenmesiyle ve insülin eyleminin yorumlanmasıyla ilgilenen çok sayıda organ sisteminde kusurların bulunduğu son derece karmaşık bir görünüm ile değiştirildi. Glukoz homostaz, bir giriş dengesi (örneğin, diyet, glukoneogenez) ve doku alımı ile koordine edilir/beta hücresi tarafından insülin üretimini kullanır. Üç hedef doku insülin etkileri açısından ilkel öneme sahiptir ; yağ, karaciğer ve iskelet kası[64]. Glukoz homeostazı, bir giriş dengesi (örneğin, diyet, glukoneogenez) ve doku alımı ile koordine edilir/beta hücresi tarafından insülin üretimini kullanır. Yağ, karaciğer ve iskelet kası üç hedef doku insülin etkileri açısından ilkel öneme sahiptir. Bu organlar, glikoz homeostazı için sinerjik olarak gerekli olan bu sitelerin etkileşimi ile sırasıyla glikoz depolamak, üretmek ve imha etmek için vücudun yeteneğini temsil eder. İnsülinin metabolik eylemini gerçekleştirdiği başlıca bölgeler olarak, bu organlar insülin direncinin birincil belirleyicileridir [57-59]. Bununla birlikte, her organdaki insülin direnci, insülin eyleminin temel etkisini paylaşmalarına rağmen, klinik olarak çok farklı şekillerde kendini gösterir. Örneğin, hepatik insülin direnci, lipid biyosentezi bozulmadan kalırken insülinin hepatik glukoneogenezi bastıramaması nedeniyle oluşan artmış hiperglisemiden sorumludur [56]. Buna karşılık, yağ dokusu ve iskelet kasındaki insülin direnci, sırasıyla hiperlipidemi, hiperglisemi ve telafi edici hiperinsülinemi ile sonuçlanan yüksek lipoliz ve glikoz intoleransı olarak kendini gösterir. Karaciğer ve kas hücreleri artan insülin direnci ile kan şekeri konsantrasyonunda oluşan giderek artış da, telafi edici ve ilerleyici hiperinsülinemiye yol açar. Bu, sonunda β -hücre tükenmesine, insülin sentezlenememesi ve florid tip 2 DM yol açar Tip 2 DM'İN bu zamansal ilerlemesi ile tutarlı olarak, glukoz kontrolü HbA1c ile normal sınırlar içinde az ya da çok korunduğunda, frank DM'İN başlangıcı yıllar veya hatta on yıllar önce gelir. Bununla birlikte, bu aşamada, bir yemek (bozulmuş glukoz toleransı, IGT) veya glikoz açlık anormallikleri yanıt olarak glikoz anormallikleri belirgin olabilir (bozulmuş açlık glikoz, IFG). IR

mekanizmalarını ve kökenleri tanımlamak için son on yılda önemli çaba harcanmıştır. Bu belirleyiciler genel olarak içsel ve dışsal faktörlere sınıflandırılabilir. Genel olarak, hücre içsel faktörler ER stres, oksidatif stres, mitokondriyal disfonksiyon, hücre içi lipid birikimi/dengesizlik ve anabolik talebi içerir. Buna karşılık, periferik insülin sinyalini modüle eden ekstrinsik faktörler, dolaşımdaki enflamatuar sitokinler, adipokinler ve serum yağ asidi bileşiminde değişiklikler içerir [54]. Biyolojik çeşitliliklerine rağmen, bu belirleyicilerin çarpıcı bir çoğunluğu inflamasyonun ortak Yolu üzerinde birleşir. Örneğin, enflamatuar sitokinler, doymuş yağ asitleri, hipoksi ve ER stres; nükleer faktör-kB (NF-kB), kinaz- β (IKK β) ve Jun kinaz (jnk) inhibitörü üzerinde birleşir. Bu yollar, insülin reseptör substratının 1 ve 2 (IRS-1 ve IRS-2) serin fosforilasyonu yoluyla insülin etkisini doğrudan inhibe eder. Dahası, bu kinazlar tarafından NF-kB ve AP-1 transkripsiyon faktörlerinin aktivasyonu, enflamatuar sitokinlerin transkripsiyonuna daha fazla neden olur ve inflamasyonun otokrin/parakrin besleme ileri döngüsünü kurar. Böylece metabolik inflamasyon insülin direnci oluşumunda ortak bir yol olarak işlev görür. Bu anlamda hava kirliliği iltihabı teşvik eden bir risk faktörü gibi yüksek kalorili diyet, fiziksel hareketsizlik gibi diğer risk faktörleri gibi ortaya çıkan bir görünümdür.

1.10 Hava kirleticileri ve Ateroskleroz

1.10.1 İnsan çalışmaları, Hava Kirleticilerine Ve Ateroskleroza Maruz Kalma Arasındaki İlişkiler

Birkaç çalışma, hava kirliliği ve insanda subklinik ateroskleroz ölçüleri arasındaki ilişkiyi desteklemektedir [60]. yılında 798 bireyde karotis intima-medial kalınlık derecesinin (CIMT)PM 2.5 seviyelerinde her 10 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ artış için %5.9 artışla ilişkili olduğu kesitsel bir çalışmada bildirilmiştir. [65] Ek olarak, Allen ve ark. PM 2.5 maruziyetlerinin, ilgili bir çalışmada aortik kalsifikasyon riskinde artış riski ile korele olduğunu bildirilmiştir. PM ve ateroskleroz birlikteliği, PM 2.5, PM 10 ve yüksek trafiğe maruz kalmanın CIMT'deki artış ile ilişkili olduğu 4.814 katılımcıdan oluşan bir popülasyon bazlı kohort olan Heinz Nixdorf Recall (HNR) çalışmasından elde edilen sonuçlarla daha da doğrulandı [66]. Bu çalışmada 1 yıllık dernek PM 2.5'e CIMT ile maruz kalma, ateroskleroz için bilinen tüm ana risk faktörlerine kıyasla daha güçlü ve daha büyük PM 10 partiküllerinden daha

güçlü olmuştur. Bu, PM 2.5 fraksiyonunun uzun vadeli kardiyovasküler mortalite üzerindeki daha büyük etkileri ve kardiyovasküler etkilerin daha küçük bir partikül boyutu tarafından tercih edildiği fikri ile tutarlıdır [62].

1.10.2 Modüle Edici Faktörler

1.10.2.1 Diyet

Kolesterol açısından zengin diyetlerin PM kaynaklı aterogenez derecesine etkileri hakkında çeşitli çalışmalar arasında tutarsızlıklar olmuştur. İki çalışma, ApoE -/- farelerin bir CED ile beslendiği, ancak farelerin bir chow diyetiyle beslendiği zaman sadece düşündürücü eğilimler sergilediği aterosklerozun bir sinyal geliştiremediğini bildirmiştir [57]. Daha önce belirtildiği gibi, belirli koşullar altında, diyet veya genetik çapraz tarafından maruziyetten önce veya maruz kalma sırasında meydana gelen aterosklerotik lezyonların derecesinin ("gürültü") olması mümkündür. Daha önce belirtildiği gibi, belirli koşullar altında, maruziyetten önce veya maruz kalmadan önce diyet veya genetik çapraz tarafından uyarılan aterosklerotik lezyonların derecesinin ("gürültü"), PM ("sinyal") tarafından oluşturulan etkileri maskeleyebilmesi, sinyal -gürültü oranı tespit edilemeyecek kadar düşük olurdu. Bu nedenle, daha ileri yaşlarda veya daha yüksek seviyelerde hiperlipidemi ile sonuçlanan bir CED beslenmesi daha uzun bir geçmiş aterosklerotik plak gelişimini destekleyebilir. PM kaynaklı aterogenezin, hayvanların inhalasyonla veya I.T rejimleriyle maruz kaldıkları çok yüksek CAP konsantrasyonlarının bir fonksiyonu olup olmadığı da tartışılmıştır. Soares ve diğ. Bu sorunu, LDL-R - / - fareleri, Brezilya'nın Sao Paulo kent merkezindeki yol kenarından 20 m uzakta bulunan bir yerde (havalandırılmamış) 1X ortam havasına (filtresiz) maruz bırakan havaya maruz bırakarak çözüldü. Filtrelenmemiş havaya maruz bırakılan fareler, lipid içeriğinde kontroller tarafından geliştirilenler ile karşılaştırılabilir olan aterosklerotik plaklar geliştirmiş olsalar da, aort duvarları daha kalındı ve diğer bileşenlerin (hücrel veya hücrel olmayan) PM konsantrasyonuna bağlı bir katkısı olduğunu gösterdi [68]. Bununla birlikte, bu çalışmada, aşağıda tartışıldığı gibi yüksek bir kolesterol diyetinin uygulanması ile ilave lipid uç noktaları büyütülmüştür.

Parçacık boyutunun PM aracılı proaterojenik etkilerde herhangi bir rolü olup olmadığı sorusu hala var. Bu, Araujo ve ark.nın UFP nin daha küçük boyutlu ve daha büyük redoks potansiyelinin pm 2.5'ten daha fazla proaterojenik etkiye neden olacağı hipotezini test eden tek bir çalışma ile ele alınmıştır. ApoE - / - fareler diyet ve konsantre pm tabi 2.5, UFP veya filtrelenmiş hava için 5 h / gün, haftada 3 gün için 5 hafta ve etkileri aort kökü ortalama aterosklerotik lezyon alanı ölçülerek değerlendirildi. UFP maruz kalan fareler, PM 2.5'ten ~ 4 kat daha az olan bir maruz kalma kütlesine rağmen, sırasıyla pm 2.5 veya FA maruz kalan farelere kıyasla %25 ve %55 daha büyük aort plak alanı geliştirdi. Bu çalışmada kullanılan yoğunlaştırıcı teknolojinin (VACES: çok yönlü Aerosol konsantrasyon zenginleştirme sistemi) örtüşen kapaklar aerosolleri oluşturduğu göz önüne alındığında, UFP'NİN PM 2.5'e karşı gerçek göreceli pro-aterojenik gücünü tahmin etmek zordu. UFP fraksiyonunun PM Pro-aterojenik etkilerini konsantre edebilmesi mümkün olsa da, bunun net bir gösterimi ufp'nin 0.1–2.5 µm aralığındaki birikim modu parçacıklarına düz bir şekilde karşılaştırılmasını gerektirecektir[62] [69]. İlginç bir şekilde, bu çalışmada, UFP, serbest radikal reaksiyonlarını kolaylaştıracak bir grup redoks-aktif bileşik olan poliaromatik hidrokarbonların (PAHs) daha büyük bir nispi içeriğini içeriyordu [70, 71].

1.10.2.2 Gazlı Kirleticiler

Hava kirliliğine aracılı proaterojenik etkilerin, partikül bileşenlerinden mi kaynaklandığına veya gaz içerikli bileşenlerden mi kaynaklandığına dair, özellikle epidemiyolojik çalışmaların PM ile tutarlı bir şekilde tanımlanmış ilişkileri olduğu konusunda sürekli bir tartışma olmuştur. Bir meta-analiz, CO gibi gaz halindeki kirleticilerin ve MI ile kükürt ve azot dioksitlerin pozitif ilişkilerini bulmuşlardır.[72] Bu meta-analizde yer alan çalışmaların,aterojenezdeki gazların rolünü belirtmek için fazladan altı çizilemez çünkü aterosklerotik olmayan etkiler nedeniyle MI'yi indükleyebilirler. Bununla birlikte, aterosklerozun geliştirilmesinde gaz halindeki kirleticiler için potansiyel bir rolü destekleyen deneysel veriler vardır. Lewis ve diğ. CED ile beslenen C57BL6 farelerinin, bilinen uçucu bir organik bileşik olan karbon disülfide (CS₂) 'ye

maruz kalmasının, 500 saat ve 800 ppm CS₂'de 6 saat / gün, 20 hafta boyunca 5 gün / hafta, belirgin şekilde arttırılmış aort gösterdiğini gösterdi ateroskleroz [73].Ek olarak, ApoE - / - 8 saat / gün, haftada 5 gün / haftada 0,5 ppm O₃'e maruz kalan farelerin, 8 hafta boyunca 5 gün / hafta, aortik ateroskleroz derecesinin filtrelenmiş havaya maruz bırakılan kontrollerden iki katından fazla olduğunu gösterdiğini bildirmiştir.[74]. Ayrıca,Campen ve arkadaşları CED ile beslenen 10 haftalık erkek ApoE - / - farelerinde 50 gün boyunca bütün partikül filtreli dizel egzoz emisyonlarının aterosklerotik lezyon oluşumuna etkilerini incelemiştir. Her ne kadar çeşitli gruplar arasında aort plak oluşumunun derecesinde anlamlı farklar bulunmasa da, dizel egzozuna maruz kalan farelerde makrofaj içeriği daha yüksek olan aterosklerotik lezyonlar gelişti [75]. İlginç bir şekilde, dizel egzozuna maruz kalmanın, aortta MMP-9'un düzenlenmesine ve benzin egzozunda bildirilen benzer etkilere bağlı kalmasına yol açtı [76]. Parçacık filtreleme, dizel emisyonlarının plak makrofaj içeriği üzerindeki etkilerini azaltma eğilimindeyken, aortik MMP-9 yükselişinin derecesini değiştirmemiştir[75],bu da hem gaz hem de partikül bileşenlerinin farklı yolları etkileyebileceğini düşündürmektedir. Gaz halindeki ve parçacık halindeki kirletici maddelerin gelecekte daha ayrıntılı olarak araştırılması gereken farklı ancak işbirliğine dayalı etkiler bırakması olasıdır. Partikül ve gaz bileşenlerinin motorlu taşıt emisyonlarına katkısı da olmuştur. Yakında rapor edilecek olan NPACT çalışmalarında ele alınmıştır.

1.11 PATOJENİK MEKANİZMALAR

1.11.1 ROS'UN ROLÜ VE İNFLAMASYON

PM ile güçlendirilmiş ateroskleroz, sistemik pro-oksidan ve pro-inflammatuar etkilerinin sonucudur [69]. PM 2.5'e uzun süre maruz kalmak, NADPH oksidaz alt ünitelerinin p47phox ve Rac1'in yukarı regülasyonu yoluyla NADPH oksidazı aktive eder, bu da monositlerde, aortik dokuda ve perivasküler yağda süperoksit üretiminin artmasına neden olur [77]. Artan ROS üretimi, sistemik dokularda oksidatif strese neden olur. Bu, PM 2.5 ve UFP boyut aralığındaki CAP'lere maruz kalmanın, bir yukarı regülasyonun eşlik ettiği artmış hepatik lipid peroksidasyonuna yol açtığını gösteren verilerle desteklenir.UFP'ye maruz bırakılmış fare karaciğerlerinde Nrf2-düzenlenmiş anti-oksidan genler, PM

2.5 maruz kalması, 3-nitrotirosin kalıntısı oluşumuna yol açmıştır [78, 79]. Kentsel hava kirliliğine kronik olarak maruz kalmak, hiperlipemik LDL-R - / - farelerde yüksek yağlı beslenen farelerde LDL'nin oksidasyona yatkınlığını arttırmıştır[68]. Dizel egzozun solunması ayrıca karaciğerde lipid peroksidasyonun artışına sebep olmuştur [80]. Plazma HETE'leri ve HODE'leri, artan lipid peroksidasyonunun ilave işaretleri, sırasıyla ApoE - ve - ve LDLR - / - farelerde dizel egzoz ve yeniden aerosol haline getirilmiş ultra ince parçacıklara maruz bırakılarak indüklenmiştir. PM maruziyeti, hayvanlarda sistemik dolaşımdaki artmış pro-ammatory mediatörleriyle de ilişkilendirilmiştir [81, 82]. O. Artık yağ uçucu külünün (ROFA) sıçanlara uygulanması [83, 84] Tetranitro Blue Tetrazolium (TNBT) indirgeme yöntemiyle [84] değerlendirildiği gibi daha büyük vasküler ROS üretimine yol açtı ve sonuç olarak spinikrapezius kası mikrosirkülasyonunda sistemik endotel bağımlı arteriyel dilatasyonun doza bağımlı olarak azalması, lökosit yuvarlanması ve yapışmasının yanı sıra myeloperoksidaz birikimi görüldü [83, 84]. İçinde Yeni Zelanda Beyaz Tavşanlar ve Fareler, I.T. PM 10 uygulaması, serum IL-6 ve TNF-seviyelerinde anlamlı bir artışa yol açmıştır[81, 82]. İlginç bir şekilde, IL-6 eksikliği, PM 10-aracılı sistemik proinflamatuvar tepkinin yanı sıra farelerde PM 10 kaynaklı pıhtılaşma önleyici durumu iyileştir.[82] PM aracılıklı indüklenmiş sistemik inflammatuar etkilerde IL-6'nın önemli bir rolü düşündürdü. Aynı şekilde, ince CAP'lerin solunması, resistin gibi dolaşımdaki adipokinlerde artışlarla birlikte, dolaşımdaki IL-6 ve TNF- 'de [57]. bir yükselmeye neden olmuştur. Ayrıca, yağ dokusunda makrofaj dengesinde, sistemik bir yan etkilenme durumu düşündüren proinflamatuvar M1 fenotipine doğru bir değişiklik oldu [57]. Ayrıca, PM'nin Watanabe tavşanlarında aterosklerotik damarlara artan monosit göçünü indüklediği gösterilmiştir. [81] Pro-oksidatif ve pro-infl ammatoryum etkilerinin eşzamanlı varlığı, PM-proaterojenik etkiler için doğrusal bir nedensel paradigmaya yol açmıştır. Birkaç ek in vitro çalışma, hava kirleticilerinin neden olduğu prooksidatif etkilerin doğrudan endotel hücreleri gibi vasküler hücrelerde makrofajlar ve muhtemelen düz kas hücreleri meydana geldiği kavramını desteklemektedir. Bu pro-oksidatif etkiler, daha önce Araujo (2011) tarafından gözden geçirildiği gibi aynı hücre tiplerinde pro-enflamatuar tepkilerin indüklenmesi ile güçlü bir şekilde bağlantılıdır.

Bunlar arasında aktivasyon NF-kB, p38 MAPK ve ERK1 / 2 yolları [7] TNF-, IL-8 ve kemotaktik protein-1 (MCP-1), gibi pro-enflamatuar faktörlerin yukarı regülasyonu ile aktivasyonu; ve endotel hücrelerinde VCAM ,E-selektin, P-selektin gibi yapışma moleküllerini içerir. Ayrıca hava kirliliği TNF-, IL-6 üretimindeki artış, IL-8, IL1, granülosit makrofaj koloni uyarıcı faktörü (GM-CSF) ve makrofajlardaki makrofaj-enflamatuar protein-2 (MIP-2) ile indüklenmiştir [62]. Kontrollü maruz kalma çalışmaları, panel ve kesitsel çalışmaların yanı sıra insanlar ayrıca PM'e maruz kalmanın artmış sistemik oksidatif stres ile, dolaşımdaki kandaki veya idrarla atılan ürünlerde, Moller ve Loft tarafından incelenen dolaşımdaki kandaki veya idrarla atılan ürünlerdeki biyolojik işaretleyicilerin tespiti yoluyla, artmış sistemik oksidatif stres ile ilişkisini destekler. Örneğin, Liu ve diğ. Sigara içmeyen 28 yaşlıda, yağ asitlerinin oksidasyonundan elde edilen reaktif aldehytlerin bir ölçüsü olan tiyobarbitürik asit reaktif maddelerin (TBARS) plazma seviyelerinde bir yükselme ile siyah karbon ve PM 2.5 maruziyetindeki artışlarla ilişkili olduğunu bildirmiştir [92]. Bu, PM 2.5 maruziyetlerine bağlı olarak veya Meksika şehri gibi kirli bir kentsel alanda taşındıktan veya yaşadıkten sonra artan serum TBARS raporlarının daha önceki raporlarıyla uyumludur. [93, 94] Aterosklerozun tanınmasında veya aterosklerozdan korunmada dolaşımdaki kandaki oksidasyon önlemleri, sırasıyla LDL ve/veya HDL gibi oksidatif olarak modifiye edilmiş plazma lipoproteinlerinin, kilit oyuncuların katılımını gösterdiğinden oldukça önemlidir [69]. PM maruziyetleri ayrıca GM-CSF, IL-6, IL-1, sTNF-RII, CRP ve CD40 ligand (sCD40L) kan seviyelerinin artması ile de ilişkilidir [62]. İlginç bir şekilde, aynı motordan rölantide ve sürüş modlarında üretilen ultra ince ürün yelpazesinde dizel egzoz partiküllerinin (DEP) kabiliyeti, proinflamatuar potansiyellere karşı farklı pro-oksidan ve farklı proinflamatuar potansiyelleri olan partiküllere yol açmıştır [90] . Bu, PM'nin ROS ile ilgili değil, çeşitli yolları etkinleştirebileceğini gösterir. Ek olarak, pro-enflamatuar etkiler, her zaman, hava kirleticilerinin doğrudan enflamatuar yolları aktive edebildiğini göstermiş ve böylece ROS ve enflamasyon mekanistik modelinin potansiyel olarak yeniden tanımlanmasına yol açan pro-oksidatif olaylarla ilişkilendirilmemiştir.

1.11.2 Sistemik Etkilere Aracılık Etmede Akciğerlerin Rolü

Sistemik pro-oksidatif ve pro-enflamatuar etkiler, artmış ROS üretiminden ve bir şekilde sistemik dokulara dönüştürülen akciğerlerde enflamasyon gelişiminden kaynaklanabilir. Bu, inflamatuvar mediatörlerin kana salınmasından dolayı olabilir. Bununla birlikte, parçacıkların, gazların veya bunların kimyasal bileşenlerinin, hedef vasküler bölgelerde doğrudan etki ile sistemik dolaşıma girmeleri de düşünülebilir. PM'nin, akciğerlerde lokal oksidan ve proinflamatuvar tepkileri indüklemeye yeteneğini destekleyen çok sayıda rapor vardır [95, 96]. PM'nin intra-trakeal uygulaması ile yapılan çalışmalar, bronkoalveolar lavaj sıvısında (BALF) artan toplam hücre sayısının arttığı, bariz akciğer hücrelerinin bronkoalveolar lavaj sıvısında (BALF) artan hücre sayısındaki artış ve kanıtlanan histolojik olarak histolojik olarak gelişmekte olan akciğerlerin infiltrasyonunu göstermiştir. Trakea içi uygulama çalışmalarının, histolojik olarak tanımlanmış pulmoner enflamatuar odakların gelişimi ile pulmoner bronş lavaj sıvısı (BALF) hücreleri ile ilişkili olduğu bildirilmiştir. I.T. PM yönetimi inflamatuvar genlerinin yukarı regülasyonuna yol açar [71, 96, 97]. Suva ve diğerine göre PM 10'un I.T. verilmesi, koroner arterlerde artmış aterosklerotik lezyon hacminin yanı sıra, polimorfonükleer hücrelerin ve dolaşımdaki bant hücrelerinin kanda artan sayılarıyla karakterize sistemik cevapla sonuçlanmıştır. Ek olarak, partikülleri içeren alveoler makrofaj yüzdesi ile damarlardaki aterosklerotik lezyonların vol / hacim arasında aterosklerotik etkilerle ilişkili bir korelasyon olduğunu gözlemlenildi [98]. Bununla birlikte, bazı çalışmalar inhale ultra ince karbon partiküllerinin veya CAP'lerin [99] de BALF'de artmış inflamatuvar hücre sayılarına veya artmış inflamatuvar sitokinlere yol açabileceğini göstermiştir [100]. Diğerleri, BALF hücre sayımı, histoloji veya akciğer proinflamatuvar gen ekspresyonu üzerinde herhangi bir etkisi olmadığını göstermiştir [95, 101, 102]. Bu farklı tepkiler, CAP'lerin bileşimindeki değişkenlik veya maruz kalma süresinin uzunluğundan kaynaklanabilir [103, 104]. İkincisi ile uyumlu olarak 2 hafta boyunca DE ya da 5 hafta boyunca CAP'lar bariz pulmoner enflamasyonun gelişmesine neden olmamıştır. Ancak açıkça sırasıyla lipid ve pro-aterojenik etkilerin görülmesine neden olmuştur. CAP'lerin ve motorlu taşıt emisyonlarının akciğerleri atlatabildiğini, aynı zamanda, pulmoner enflamasyona neden olan histolojik kanıtlar olmaksızın inflamatuvar moleküler yollarda aktivasyona yada hücrelerin lokal

etkilenmesi ile immun sistemin pansistemik aktivasyonuna yol açabilmektedir. Bu nedenle, hem CAP'lerin (Kampfrath ve ark. 2011) hem de DE'nin [80] , akciğerlerde artmış lipid peroksidasyonuna yol açtığı ve sırasıyla oksitli fosfolipidlerin [100] ve oksitlenmiş yağ asitlerinin [80], BALF'inde artışa yol açtığı gösterilmiştir. BALF'deki lipid peroksidasyonuna, akciğer homojenatlarında artmış TNF-a, MCP-1 [100] ve IL-12 seviyeleri ve artmış TNF-a ve MCP-1 plazma seviyeleri, TLR-4'te farelerde körülenmiş olan etkiler eşlik etmiştir. Bununla birlikte, diğer CAP araştırmaları, pro-inflamatuar sitokinlerin plazma seviyelerinin artmış olduğunu saptamamıştır, hava kirletici maddelerin solunmasının ateroskleroz oluşumunu teşvik eden genel bir mekanizma olamayacağına işaret etmektedir. Bu nedenle, CAP'lar ve DE, BALF'de oksidasyon olaylarını teşvik ederken, bu etkilerin aterosklerotik eylemlerle nasıl ilişkili olduğu ve / veya nasıl olduğu hala net değildir.

1.11.3 Lipidler Üzerindeki Etkileri: Potansiyel Kayıp Bir Bağlantı

Sun ve ark. yaptığı çalışmada, 6 ay boyunca CAP'lere maruz kalan ApoE - / - farelerin, bir yemek diyetinde toplam plazma kolesterolünde küçük bir azalma, ancak hayvanlar yüksek yağlı bir diyetle beslendiklerinde plazma trigliseritlerinin seviyeleri üzerinde herhangi bir etkisi olmaksızın total kolesterolde küçük bir artış sergilediklerini gözlemledi [79]. [69]Araujo ve diğ. 5 hafta boyunca ultraince CAP'lere maruz bırakılmadan beslenen ApoE - / - farelerin, HDL kolesterol düzeyleri üzerinde herhangi bir etkisi olmadan total plazma kolesterolünde küçük bir artış gösterildiğini belirtti [69].

Aynı şekilde, Li ve ark. 10 hafta boyunca yeniden aerosolize edilmiş UFP'nin solunmasının, total kolesterolün plazma seviyelerini etkilemediğini, ancak yüksek yağlı bir diyet ile beslenen LDL-R - / - farelerde HDL kolesterolün artışına ve yüksek plazma trigliserit seviyelerinin azalmasına yol açtığını bildirdi [105].

Bununla birlikte, diğer çalışmalar, normolipidemik [100] veya hiperlipidemik hayvanlarda, trakeal uygulamadan sonra [98], CAP'lerin solunmasından veya MVE'nin solunmasından sonra [85] ,plazma lipidlerinin kantitatif seviyeleri üzerinde herhangi bir etki gözlemlememiştir. Oplamda, plazma lipidleri üzerindeki bu etkilerin genetik arka plana, diyet türüne ve maruz kalma süresine oldukça bağlı olduğu görülmektedir. Ek olarak, toplam plazma kolesterolü üzerindeki etkiler nispeten küçük olmuştur ve genel aterosklerotik etkilerin ana itici güc olması muhtemel değildir.

1.11.4 Hava Kirleticilerinin Neden Olduğu Hastalıklar

Dış ortam hava kirleticilerinin insan sağlığı üzerine etkileri etkilediği organ sistemlerine göre 7 ana sınıfta gruplandırılmaktadır;

1. Solunum sistemine etkiler
2. Kalp ve damar sistemine etkiler
3. Üreme ve gelişim etkileri
4. Sinir sistemine etkiler
5. Kanser
6. Ölüm (mortalite)
7. Enfeksiyon ve Diğer sağlık etkileri

1.11.4.1 Hava Kirliliğinin Solunum Sistemine Etkileri

Hava kirliliğinin neden olduğu en sık görülen solunum sistemi hastalıkları (SSH) arasında astım, KOAH, pnömoni, kronik bronşit, akciğer kanseri gibi hastalıklar bulunmaktadır.[14] Epidemiyolojik çalışmaların bir araya getirildiği bir araştırmada dış ortam hava kirliliğinin insan sağlığına olumsuz etkileri SSH'nın görülme sıklığında artış, KOAH ve astımın ataklarının alevlenmesi solunum fonksiyonlarında azalma, solunum yolu enfeksiyonlarına bağlı hastane başvurularında artış ve de kardiyopulmoner hastalıklar ile KOAH gibi hastalıklara bağlı solunum nedenli mortalitede artış olduğu görülmüştür [109].

KOAH, alt solunum yolu enfeksiyonları (ASYE), akciğer, trakea ve bronşit kanserleri küresel ölüm nedenleri arasında ilk beş sırada bulunmakta olup dünyada ortalama 7,8 milyon kişiyi etkilemektedir [29]. Bu hastalıklar arasındaki KOAH, önemli engellilik nedenlerinden olup bakım ihtiyacı doğmasına ve yaşam kalitesinin düşmesine neden olan küresel hastalık yükünün %3,6'sını oluşturmaktadır [109].

1.11.4.1.1 Üst Solunum Yolu Enfeksiyonları

Üst solunum yolu enfeksiyonları (ÜSYE) çoğunlukla hafif şiddette görülmektedir. Büyük bir çoğunluğu virüsler tarafından meydana gelmekte olup, zaman zaman sekonder bakteriyel enfeksiyonların görüldüğü orta

kulak iltihabı, sinüzit gibi bazı tablolar da görülmektedir. ÜSYE'ler bazen daha önce bilinen kronik solunum yolu hastalıklarında alevlenmelere de neden olabilirler [110, 111].

Üst hava yolu, solunum sisteminde bir tür bariyer görevi görür. Aerodinamik boyutları farklı olan partiküller, üst hava yolu mukozası ile etkileşime girmeye meyillidirler. Bir şekilde burun mukozasına yerleşen parçacıklar mukosilyer yolla nazofarenkse ulaştıktan sonra yutulabilir veya dışarı atılabilir. Gaz / buhar fazlı hava kirleticiler ise, suda çözünebilir özelliklerine ve kimyasal reaktivliklerine bağlı olarak, hava yoluyla da vücuttan atılabilir [108]. Yapılan araştırmalar da PM10'un, burun mukozasında inflamasyon yanıtının artmasına neden olabildiğini ortaya koymuştur [112]. Özellikle şehir merkezlerinde çevresel hava kirliliğinin ve ÜSYE sayılarının artışına dair kaygılar olmasına rağmen, kirleticilerin üst solunum yollarına etkisini inceleyen araştırmalar yeterli sayıya ulaşmamaktadır. Yapılan çalışmaların birçoğu çocuk ve gençlerde, genellikle, kirleticilerin etkilerini incelerken değişen yaş grupları üzerindeki asıl etkileri göz önünde bulundurmamıştır [110-111]. Hava kirleticileri inceleyen araştırmaların sonuçlarına göre, partiküllerin de gaz kirleticilerin de, hücrede iltihabı başlatmak ve şiddetini arttırmak için hava yollarında hareket edebildiği görülmüştür. İnflamatuvar hücrelerin varlığı, çalışmalarda veya nazal provokasyon yapılması sonrasında egzoz, ozon, kükürt dioksit ve nitrojen dioksite maruz bırakılan astımlı olan ve olmayanlarda bronkoalveolar lavaj veya nazal yıkamalarda tespit edilmiştir [113]. Kaba parçacıklar üst solunum yollarında yerleşmektedir ve de sitotoksikite ve proinflamatuvar sitokinler, interlökin-8 ve interlökin-6 artışı ile birlikte görülmektedir. Yapılan bir başka çalışma, kaba partiküllere maruziyetin farelerde pulmoner enfeksiyonu şiddetlendirdiği sonucunu göstermiştir. [114]

Partikül madde (PM) maruziyeti, akciğerde oksidatif stres ve inflamasyona yol açmasının yanı sıra antioksidan savunma mekanizmalarının artmasına veya azalmasına da yol açabilir. Pek çok reaktif oksijen türü parçacıklar ile temas sonrası aktive olarak ve değişik enzimatik kaynaklardan üretilmektedir [115]. Ayrıca, PM viral maruziyete cevap olarak interferonun akciğerden üretimini de baskılar [116].

1.11.4.1.2 Alt Solunum Yolu Enfeksiyonları

Akut Bronşit

Akut bronşit çoğunlukla viral kaynaklı, öksürükle birlikte giden nonspesifik bronşial bir hastalıktır. Kış aylarında sık görülen bu hastalık trakeobronşial epitelin enfeksiyöz ajanlar ile invazyonu sonrasında inflamatuvar yolaklar aktive olur. Hastalık genelde üst solunum yolu enfeksiyonu gibi başlar. Fakat üç-dört gün sonra kuru ve ardarda öksürük, bundan birkaç gün sonra da pürülan balgam çıkmaya başlar. Bu sırada hastanın tükürüğünü yutmasına bağlı olarak kusma ve göğüs ağrısı da görülebilir [117]. Akut bronşitin üst solunum yolu enfeksiyonununun en önemli fark, bu hastalıkta öksürüğün 5 günden daha uzun devam etmesidir [118]. Etiyolojisi de en önemli rol oynayan etkenler influenza, parainfluenza, RSV, adenovirüs gibi virüslerdir. Vakaların %10'dan daha az bir kısmından bakteriler sorumludur. Bakteriye etkenlerin en önemlilerinin M.pneumoniae, B.pertussis ve C.pneumoniae olduğu bilinmektedir. Aşılansmış olsa da olmasa da 2 haftadan uzun süren öksürük nöbetleri ve öksürürken kusması olan hastalarda Bordetella pertussis düşünölmelidir [119]. Bazı olgularda viral bronşit üzerine eklenen bakterileri vakaları da görölebilmektedir. Bu etkenler özellikle fabrika, okul gibi kalabalık yerlerde salgınlara neden olmaktadır [118].

Akut Bronşiolit

Genelde 2 yaşından küçük çocuklarda öksürük, hışıltı, solunum sayısında artış, retraksiyonlar ve ekspiryum uzunluğu ile giden bronşiolerin inflamasyonu olarak tanımlanan bir hastalıktır. İki yaş altındaki çocukların %10-20'sinde görölebilir [120]. Bronşiolit çoğunlukla sporadiktir bazen epidemiler şeklinde de görölebilir [121]. Bronşiolit RSV'ye bağılı ortaya çıkmışsa mevsimsel özelliğı çok belirgin olmaktadır ve yıllık epidemiler şeklinde görölmektedir. Bu epidemiler geç sonbaharda başlayıp ilkbahar ortalarına kadar sürer [122, 123]. Virüsler her ne kadar kontamine el ve eşya yolu ile de bulaşabilse de en sık damlacık enfeksiyonu ile bulaştığı bilinmektedir. Korunmada süt çocuklarının fazla kişi ile temasını engellemek, el hijyenine dikkat etmek ve diğere hijyen

kurallarına uymak önemlidir[121]. Bronşiolit daha çok erkekler çocuklarda, anne sütü almayanlarda ve kalabalık ortamlarda fazla bulunanlarda daha çok görülür. Ailede yaşça büyük üyeler önemli enfeksiyon kaynağıdır. [117] Bronşiolit çoğunlukla viral bir hastalıktır. Bronşiolitin en sık nedeni RSV dir. Bronşiolit nedeni ile yatırılan vakaların %50 ile %90'ından RSV sorumlu tutlmaktadır. RSV dışında adenovirüsler, parainfluenza virüs tipleri de bronşiolite sebep olabilmektedir [124]. Bronşiolitin bakteriyel etkeni olduğuna dair kesin bir kanıt olmamakla birlikte bakteriyel pnömoni klinikte bronşiolitle birliktelik gösterebilir ve bronşioliti bakteriyel bir süperenfeksiyon takip edebilir [117].

Astım

Küresel astım prevalansı incelendiğinde astımın ortaya çıkışında hava kirliliğinin temel risk faktörlerinden biri olmadığı görülmüştür. Astım prevalansının Doğu Avrupa ülkeleri ve Çin gibi partikül madde ile SO2 kirleticilerinin en yüksek saptandığı ülkelerde çoğunlukla düşük olduğu sonucuna varılmıştır. ABD ve Avrupa gibi NO2 ve O3 kirleticilerinin yüksek saptandığı ülkelerde ise astımın görülme sıklığı orta seviyelerde bulunmuştur. Buna karşın, hava kirliliğinin en düşük seviyelerde olduğu bilinen bazı ülkelerde küresel ölçekte en yüksek astım görülme sıklığı tespit edilmiştir [125, 126]. Hava kirliliğinin çocukluk çağı astımına etkileri ile prevalans ve insidansının incelendiği çok fazla sayıda araştırma mevcuttur. Yapılan çalışmaların bir kısmı hava kirleticilerine maruziyetin çocuklarda astımın görülmesinde etkisi olduğunu belirtirken [127-129], başka bir kısmı böyle bir ilişki saptayamadığını belirtmiştir. Yapılan çalışmalar arasında çelişen sonuçların olması anket yöntemi ile bireylerin kendileri tarafından raporlanması ve çalışmalar arasındaki diğer yöntem farklılıkları (anketin türü, maruziyetin değerlendirilmesi ile ilgili farklılıklar vb.) ile açıklanabilir. Öte yandan, son yıllarda yeterince uzun süreli izlemlerin yapıldığı ve kişisel maruz kalımın daha iyi temsil edilebildiği prospektif kohort çalışmalarının sayısı artmıştır. Günümüzde giderek artan sayıda çalışma hava kirliliğinin astım oluşumunda rol oynayabileceğini belirtmektedir ve astım gelişiminin hava kirliliği ile ilişkisi olduğuna dair inanış her geçen gün yaygınlaşmaktadır [129, 130].

1.12 HAVA KİRLİLİĞİ VE DİYABETES MELLİTUS

Uluslararası diyabet Federasyonu, 2013 yılında, en az 371 milyon insanın 2030 yılına kadar 566 milyona ulaşması beklenen diabetes mellitus (DM) muzdarip olduğunu tahmin ediyor. Dört milyondan fazla kişi diyabet muzdarip bir sonucu olarak 2012 yılında öldü ve \$ 471 milyar yalnız 2012 yılında diyabet nedeniyle harcandı. Böylece, diyabet kontrolsüz bir küresel salgını temsil eder ve küresel morbidite ve mortalitenin önde gelen nedenidir (<http://www.idf.org/fact-sheets/diabetes-cvd>). Son birkaç on yılda bilimsel çabalar öncelikle hareketsizlik ve diyet gibi faktörlere odaklanmıştır. Genetik faktörlerin önemli bir rol oynadığı düşünülse de, en azından genom çapında dernek çalışmaları temelinde, bugün bu durumun nispeten yüksek nüfus prevalansını açıklamaya yardımcı olacak birkaç aday gen ortaya çıkmıştır. Bu bulgulara dayanarak, genetik olmayan (ağırlıklı olarak çevresel) faktörlerin önemli olabileceği veya yaygın çevresel faktörlerle ortak genetik varyantların etkileşiminin sonuçta yatkınlığı açıklamaya yardımcı olabileceği sonucuna varılabilir [131].

Dış mekan ve ev kaynaklarına bağlı hava kirliliği, fosil yakıtların sürekliliğiyle oluşan kronik hastalıklar için önemli risk faktörlerini oluşturmaktadır.

Hastalık belgeleri, küresel morbidite ve mortalitede hava kirliliğinin önemli bir etkisi olduğunu desteklemek için kanıt sağlar [132]. Bu çalışma, hava kirliliği gibi risk faktörlerinin insan sağlığı üzerindeki etkisinin en iyi tahminini temsil ederken, hava kirliliğinin kümülatif yük ve etkisinin çok daha derin olabileceğine dair kanıtlar vardır

Bunun nedenlerinden biri, hava kirliliğinin hipertansiyon ve diyabet gibi diğer risk faktörlerine de yatkınlık oluşturmasıdır; bu da morbidite ve mortaliteye doğrudan etkileri olabilir. Böylece, hem insan sağlığı üzerindeki doğrudan etkilerin yanı sıra bu risk faktörleri üzerindeki etkileri sayesinde, hava kirliliği daha önce bilinenden çok daha büyük bir etkiye sahip olabilir.

İlk 10 ülkede pm <2.5 µg kütle (PM 2.5) için ortalama yıllık ortalama değer kabaca 15 µg/m³ ABD Ulusal ortam hava kalitesi standartı ve 10 µg/m³ DSÖ standartından beş kat daha yüksektir. Böylece, hava kirliliği ve diyabet arasındaki küçük bağlantılar bile, hava kirleticilerinin yaygın doğası göz önüne alındığında daha büyük sayılara dönüşebilir. Tersine, hava kirliliğinde bile mütevazı azalmalar, DM prevalansında ve buna bağlı morbidite ve diyabete bağlı mortalitede önemli azalmalara dönüşebilir. Çeşitli epidemiyolojik çalışmalarda partikül madde ve/veya trafik ile ilgili hava kirleticileri ile tip 2 DM arasında bir ilişki gösterilmiştir. Bir birliğin belgelenmiş ilk çalışmalardan biri, Ontario sağlık sigortası planı veritabanını kullanan, DM prevalansı ve hava kirliliği arasında potansiyel bir ilişkiyi keşfetmek için yapılan çalışmadır. Bu çalışmadaki maruz kalma değerlendirmesi, fi ne ölçeği varyasyonunu tahmin edebilen fi eld ölçümleri ve arazi kullanımını regresyon modellerine dayanıyordu. aof hastalığı (GBD) belgesi, küresel morbidite ve mortalite [132] hava kirliliğinin önemli bir etkisini desteklemek için kanıt sağlamaktadır. Bu çalışma, hava kirliliği gibi risk faktörlerinin insan sağlığı üzerindeki etkisinin en iyi tahminini temsil ederken, hava kirliliğinin kümülatif yük ve etkisinin çok daha derin olabileceğine dair kanıtlar vardır. Bu çalışmalara göre, hava kirliliğine maruz kalma ve Tip II DM'YE duyarlılık ile diyabet ile ilişkili mortalite arasında bir bağlantı olduğunu göstermektedir. Çalışmalar arasında belirtilen değişen dernekler, çalışmalar arasında ve içinde farklılık gösteren bir dizi faktörle ilişkili olabilir. Bunlara nüfus özellikleri, risk faktörleri, bireysel duyarlılıklar, kohort verilerinin sağlamlığı ve dm'nin mutlak prevalansı/insidans oranları, maruz kalma değerlendirme metodolojilerinin teknik yönleri, kirlilik türleri/kaynakları ve hava kirliliği derecesi ve maruz kalma süresi dahildir. Bu çalışmaların bazılarında cinsiyete özgü farklılıklar, biyolojik duyarlılıktaki farklılıklarla ilgili olabilirMental olarak sağlık olma ve iyilik hali genel sağlığı oluşturan en önemli bileşenlerdir. Küresel iklim değişiklikleri çoğunlukla stres kaynaklı olarak anksiyete, depresyon ile temelinde olmak üzere intiharla sonuçlanan etkilere neden olabilir.Bu durum daha çok yaşlı, çocuk, kadın ,gebe ve ekonomik olarak yetersiz grupta olanları etkilemektedir. Aşırı hava olayları stres, anksiyete, konsantrasyon ve uyku bozuklukları, depresyon gibi temel sıkıntılardan kalp krizleri ve ölüme kadar çok sayıda sağlık sorununa ve nadiren de toplumsal travmalarla neden olabilir [133]. 2008 yılında dünya genelinde

klimatik, meteorolojik ve hidrolojik iklim koşulları sebebiyle 150 bine yakın ölüm olduğu tespit edilmiştir. Amerika'da 2005 yılında, Gulf Kıyılarında yaşanan Katrina ve Rita 21 Kasırgalarına 90 bin milden fazla alanda yaşayan 1,5 milyon insan maruz kalmış, 800 bin kişi yaşam alanları tahribata uğramıştır. Diğer yandan yakınlarının ölümü, ekonomik sıkıntılar, kamusal altyapının çökmesi, yaşamsal ihtiyaçlara ulaşmada yaşanan sıkıntılar, göç etmek zorunda kalma gibi sıkıntılar da sağ kalan insanlarda büyük yıkımlara ve çatışmalara neden olmuştur.

İklim değişikliğinin nörolojik hastalıklara da ciddi etkileri bulunmaktadır. Nörolojik hastalıklar deniz ve tatlı sularda yaşayan balık, midye, istiridye başta olmak üzere, zararlı alglerden nörotoksinlerin veya kimyasalların vücuda alınması sonucu görülür. Zararlı alg toksinlerini (*HABS- Harmful Algal Blooms*) içeren deniz ürünleri en fazla maruz kalınan zararlı ürünlerdir [52].

Sıcaklık ve yağışlardan etkilenen zararlı alglerin, hayvanlarda ve insanlarda kalıcı önemli nörotoksik etkiler yaparak nörolojik bozukluklara sebep olması alglerin toksisitesinin artışı ve toksin salım süresinin uzaması, coğrafi dağılımın artışı sonucu maruziyetin de artışına bağlı olarak görülmektedir [133]. Alglerin amnezi, uyuşukluk, Alzheimer ve parkinson semptomları, karaciğer hasarı, deri ve göz iritasyonu, solunum paralizisi, diyare gibi ciddi, kronik ve bazen ölüme varabilen sağlık etkileri saptanmıştır [53].

İklim değişikliği ve küresel ısınmanın sağlığa etkileri çok fazla ve karmaşıktır. Aşırı hava olayları, artan kuraklıklar nedeniyle yerlerinden edilmiş toplumlar, alt yapısı tamamlanmamış kentsel alanlara yerleşerek kent sağlığını olumsuz etkilemekte ve kent sağlığından olumsuz etkilenebilmektedir. Yaşlanan nüfusla birlikte kronik dejeneratif hastalıklar artmakta, değişen iklim koşullarından daha fazla etkilenen hassas nüfus büyümektedir. Stratosferik O3 deplesyonu nedeniyle artan Ultraviyole (UV) radyasyonun yeryüzünde daha fazla yansımaları immün sistemi baskılayarak ve/veya DNA bozulmalarına yol açarak deri kanseri ve diğer kanser türlerinde artışa neden olmaktadır. Ayrıca hava kirliliği ve sera gazları ve maruz kalınan ağır metallerin etkisiyle akciğer, meme, prostat ve kolon kanserlerindeki artış göz ardı edilmeyecek kadar yüksek düzeydedir.

1.13 Obezite

1.13.1 Obezitenin Tanımı

Obezite, Dünya Sağlık Örgütü (DSO) obeziteyi “yağ dokuda sağlığı etkileyecek ölçüde fazla veya anormal miktarda birikme” olarak tanımlanmıştır.(A) Obezlerde bu birikim yüksek enerji alımına sekonder olarak ve /veya fiziksel aktivitenin azalmasıyla gelişir. Yetişkin sağlıklı erkeklerde yağ dokunun beden ağırlığına oranı %15-20, yetişkin kadınlarda ise %25-30 olmalıdır. Erkeklerde %25’ün, kadınlarda ise %32’un üstünde olması; obezite olarak değerlendirilmektedir[134].

Obezite aynı zamanda aşırı kilo olarak da tanımlanmaktadır. Vücut yağ yüzdesini belirlemek kolay olmadığı için, obezitenin derecelendirilmesi; beden kitle indeksi (BKI)’ne bakılarak “ $BKI = \frac{\text{Ağırlık (kg)}}{\text{Boy (m}^2\text{)}}$ ” formülü ile yapılır [135].

BKI kullanılarak yapılan sınıflandırma ve tanı koyma girişimi pratikliğinin yanında bazı dezavantajlara da sahiptir. BKI’ye göre normal aralıkta bulunan kişilerde yağ oranının normalin üstünde bulunmasına dikkat edilmemekte ve hastaların sadece BKI’ye göre metabolik riskleri belirlenip, obezite açısından tedavileri düzenlenmektedir. Ancak bioelektrik impedans analizle ve diğer belli başlı vücut yağ profilini saptama yöntemleriyle tespit ettiğimiz vücut yağ oranının (VYO) da bu konuda önemli olduğu, bireyin BKI normal olsa bile VYO’nun artmış, bulunmasının metabolik parametreleri etkilediğine dair çalışmalar mevcuttur[136].

BKI normal olup yağ oranının normalin üstünde bulunduğu bu durum “normal kilolu obezite(NKO)” olarak tanımlanmaktadır [137, 138]. Yapılan çalışmalarda NKO’lu bireylerde, BKI ve VYO normal (NKN) olan bireylere göre yüksek serum lipid düzeyleri, düşük HDL, artmış insülin direnci ve bel/kalça oranları gibi bulgular elde edilmiştir [137-138-139].

Obeziteyi daha ayrıntılı irdelenecek olursak yağ dokusunun dağılımına, anatomik özelliklere, başlangıç yaşına, etiyojisinde rol alan faktörlere göre farklı farklı sınıflayabiliriz.

Yağ hücrelerinin durumuna göre:

1. Hiperselüler tip: Yağ hücrelerinin sayısal olarak artışı vardır. Genelde çocukluk çağında gözlenir.
2. Hipertrofik tip: Yağ hücrelerinin sayısı artmazken, var olan hücrelerin lipit içeriğindeki artışa bağlı olarak büyümesiyle karakterizedir.

Yağ birikiminin anatomik lokalizasyonuna göre:

1. Android tip: Erkek tipi, elma tip veya santral tip obezite olarak da adlandırılmaktadır. Yağ dokusu daha çok karın ve üstünde toplanmıştır. DSO'ye göre bel çevresinin kadınlarda 88cm'den ve erkeklerde ise 102cm'den fazla olması android tip obeziteyi göstermektedir (A).
2. Gynoid tip: Kadın tipi, armut tip, periferik tip obezite olarak da bilinmektedir. Yağ dokusu bu tipte kalça ve uylukta birikmiştir.

Başlama yaşına göre:

1. Çocukluk çağında başlayan obezite
2. Erişkin dönemde başlayan obezite

Etiyolojiye göre:

1. Basit tip obezite (Eksojen): Yaşa, cinsiyete, psikolojik, çevresel, sosyal etkenlere, genetiğe, yeme ve egzersiz alışkanlıklarına göre şekillenen, sekonder bir hastalığa bağlı olmayan obezitedir.
2. Sekonder obezite: Kişideki genetik hastalıklar, endokrin bozukluklar veya kullanılan ilaçlara sekonder gelişen obezitedir.

1.13.2 Obezitenin Epidemiyolojisi

Günümüzdeki en önemli halk sağlığı sorunlarından biri obezitedir. Toplumun %33'ü obez, %33'ü ise fazla kilolu durumdadır ve bu durum ciddi metabolik, kardiyovasküler, ortopedik ve psikiyatrik hastalıklara neden olabilmektedir. Obezite, başta tip 2 diyabet ve prediyabet olmak üzere kalp-damar hastalıkları, hipertansiyon (HT), hiperlipidemi (HL), serebrovasküler hastalık, çeşitli kanserler, obstruktif uyku-apne sendromu, non-alkolik karaciğer yağlanması, gastroözofageyal reflü, safra yolları hastalığı, polikistik over sendromu, infertilite, osteoartroz ve depresyon gibi birçok sağlık sorununa sebep olur.

Gelişmiş ülkelerde; obezitenin sebep olduğu bu rahatsızlıklar ile ilgili harcamalar, sağlık harcamalarının çoğunluğunu oluşturmaktadır. Obezite ile mücadelede; endokrinolojik ve cerrahi yaklaşımların rolü ile ilgili yapılan çalışmalar önemli gelişmelere olanak sağlamıştır [132].

MONICA (Kardiyovasküler Hastalıkta Belirleyicilerin ve Eğilimlerin Çokuluslu İzlenmesi) DSÖ tarafından Asya, Afrika ve Avrupa'nın 6 ayrı bölgesinde yapılmış olup 12 yıl sürmüştür. Çalışma neticesinde obezite prevalansında 10 yılda (1980-1990) %10-30 arasında bir artış olduğu saptanmıştır. National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) Amerika'daki European Survey of Cardiovascular Disease Prevention and Diabetes (EUROASPIRE) Avrupa çapında kardiyovasküler hastalıklar ve etkileyen faktörleri araştırmak amacıyla yapılan geniş katımlı ve uzunlamasına (1995-2013) bir çalışmadır. EUROASPIRE çalışmasının 1999-2000, 2006-2007, 2012-2013 yıllarındaki son üç araştırmanın verilerine bakıldığında BKİ'ye göre obezite prevalansı sırasıyla (32%, 33%, 39%; p=0.007), bel çevresine göre ise sırasıyla (51%, 51%, 57%; p=0,04) olarak belirlenmiştir. Çalışmaya göre Avrupa'da obezite prevalansı yıllar içerisinde anlamlı olarak artış göstermiştir [139].

2014 yılında dünya nüfusunun ortalama BKİ' si 24 kg / m²'dir. Sahraaltı afrika ve asyanın bazı bölgeleri dışında tüm dünyada düşük kilolu insanlardan daha fazla obez insanlar görülmektedir.

1.13.3 Obezite Patogenezi

Obezitede enerji alımı artışına veya enerji sarfiyatı azalmasına bağlı enerji homeostazının bozulmasına sebep olur. Fizyolojik, davranışsal, genetik, epigenetik, sosyokültürel ve çevresel pek çok fizyopatolojik etmen obezite gelişimine neden olur. Enerji dengesinin düzenlenmesi ve yağ depolarının oluşmasından biyolojik ortam (genetik/epigenetik faktörler) ile çevresel faktörler (davranışsal/ sosyal etmenler, kronik stres) arasındaki etkileşimler sorumludur. Ayrıca adipositlerde oluşan hipertrofi, hiperplazi ve inflamasyon adipoz dokunun yapısında ve adipokinlerin sekresyonunda birçok değişikliğe yol açar[24].

Yağ hücresi ve dokusu aktif metabolik bir endokrin organ ve pasif enerji deposu olarak görev yapar. Beyaz yağ dokusu enerji depolanması, kahverengi yağ dokusu ise enerji harcanmasından ile görevlidir. Periferik subkutanöz yağ dokuda adipogenezin bozulması fazla enerjinin yetersiz depolanmasına ve dolaşımdaki serbest yağ asitlerinin artmasına neden olur. Adiposit hipertrofisi kötüleşir ve adiposit disfonksiyonu meydana gelir. Visseral subkutanöz perikardiyak perivasküler dokularda ve bazı organlarda (pankreas, kalp, kas, böbrek, karaciğer) yağ depolanması artar. Artmış adiposit hipertrofisi ve adipoz doku birikimi aşağıdakilere yol açar:

- Adiposit ve yağ dokusu hipoksisi
- Artmış adipoz doku immün hücre infiltrasyonu
- Artmış adiposit apoptozisi
- Artan reaktif oksijen türleri ve oksidatif stres
- Ekstrasellüler matriks anormallikleri
- İntraorganel disfonksiyon
- Yağ dokusu sinir ağrı ve innervasyonlarındaki değişiklikler [140, 141]

Artan adipositler vasküler disfonksiyona neden olan sitokinleri salgılar. Bu süreç sonunda glukoz ve lipid metabolizmalarının homeostazi bozulur. Salgılanan inflamatuvar adiponektin, immün disfonksiyona sebep olarak birçok hastalık ve kanser için büyük risk oluşturur [142].

Beyaz, bej ve kahverengi olmak üzere üç çeşit yağ dokusu vardır. Beyaz yağ dokusu enerji depolanma, kahverengi yağ dokusu ise enerji harcanma gücünü üstlenir. Bej ise kahverengi kadar olmamakla beraber bir miktar termojenik etki gösteren bir yağ dokusudur [143]. Beyaz (ve bej) adipoz doku, esasen cilt altında bulunmakla beraber, iç organlar, karaciğer, kalp, pankreas ve iskelet kaslarında ektopik olarak birikme yapabilir [144]. Ektopik yağ birikimi düşük dereceli yangıya, insülin direncine ve metabolik komplikasyonlara sebep verir [145-147]. İnflamasyona bağlı adipositler adiponektin, rezistin, leptin, retinol, insülin benzeri büyüme faktörü-1 ve bağlayıcı proteini (IGF-1 ve IGFBP), asimetrik dimetil arjinin (ADMA), östrojen, adipsin, serbest yağ asitleri (SYA etkisi ile; lizofosfolipidler, adenosin, laktat, prostaglandinler ve glutamin), plasminojen aktivatör inhibitör-1 (PAI-1), interlekin (IL)-6 ve IL-8, transforming büyüme faktör beta (TGF- β), fibroblast büyüme faktörü (FGF), epidermal büyüme faktörü (EGF), tümör nekroz faktör alfa (TNF- α), C-reaktif protein (CRP), anjiotensinojen, anjiotensin-II ve kolesterol ester protein (CETP) gibi faktörleri salgılar. Öte yandan kahverengi yağ dokusu ise servikal ve supraklaviküler bölgelerde birikir. Uncoupling protein 1 (UCP 1) kahverengi yağ dokuda ekspresyon olur ve enerji harcanmasını sağlar. Obeziteyi tedavi etmek ve kilo alımını önlemek ve obeziteyi tedavi etmek için kahverengi yağ dokuda enerji harcanmasını aktive edebilecek yeni stratejilerin geliştirilmesine çalışılmaktadır. Bunun için, kahverengi yağ dokuda termogenezin rolünü ve enerji harcanmasına katkısını araştıracak çalışmalar yapılması şarttır [148].

Gıda noksanlığı, çevresel toksinler, ve obezogenik (yüksek yağlı) diyetle maruziyet obezite ile ilişkili genlerde asetilasyon/metilasyon gibi epigenetik değişikliklere neden olarak besin alımını ve yağ dokusunun artmasına sebep olur.

Yaşlanma ile birlikte kas ve kahverengi yağ dokusu azalır, beyaz yağ dokusu artar. Yaşlılarda fiziksel aktivitenin azalması, besin alımının değişmesi, oksidatif stres, X ve düzenleyici mekanizmaların da bozulması sonucunda “*sarkopenik obezite*” kendini gösterir [145].

Obezitede artmış, parafaringeal yağ depolanmasına bağlı obstruktif uyku apnesi (OSAS), artmış, yağ dokusuna bağlı eklemlerde deformasyon ve osteoartritler gelişebilir. İnsülin rezistansı görülür. Tip2 DM gelişimi obezitenin derecesi ve süresi ile yakından ilişkilidir. Yağ dokusunda artmış, sitokin salınımı özellikle IL-6 salınımı düşük dereceli inflamatuvar süreci başlatır. Artmış, plazminojen aktivator inhibitör 1 salınımı tromboza ve prokoagulan durumlara yatkınlık yaratır. Buna eşlik eden endotel işlev bozukluğu da kardiyovasküler hastalık ve hipertansiyon için zemin hazırlar [145,146,147].

Obezite gelişmesini belirleyen genler arasında, MC4R (melanokortin 4 reseptörü), PCSK1 (proprotein konvertaz subtilisin kexin 1), ADRB3 (β 3-adrenerjik reseptör), BDNF (beyin kaynaklı nörotrofik faktör), LCT (laktaz), TLR4 (toll like reseptör 4), MTNR1B (melatonin reseptör 1 B), ENPP1 (ekonukleotid pirofosfataz/fosfodiesteraz 1), FGFR1 (fibroblast büyüme faktörü reseptör 1) ve LEP/LEPR (leptin/leptin reseptörü) vb. olduğu gösterilmiştir (Genom- Wide Association Studies: GWAS) [149].

1.13.4 Obeziteyle İlişkili Hastalıklar

Uzun yıllardır yapılan çalışmalarda obezitenin birçok metabolik hastalıkla ilişkisi üzerine kanıtlar elde edilmiş; egzersiz ve diyetle obezitenin gerilemesi sonucu bu hastalıkların da morbidite ve mortalitesinin önemli ölçüde düştüğü tespit edilmiştir.

Obezitenin derecesiyle ve süresiyle ilişkili olarak tip 2 DM gelişme riskinin arttığı; obezite ve metabolik sendromun iç içe girmiş, birçok komponentinin bulunduğu; obez bireylerde LDL, trigliserid (TG) yüksekliği ve HDL düşüklüğü şeklinde bir dislipidemi tablosunun yaygınlığı; BKI artışı ile kardiyovasküler hastalıklardan (KVH) kaynaklı ölçümün artışı ve önemli bir mortalite ve morbidite kaynağı olan HT'nin fazla kiloların verilmesiyle

regüle olabildiği ve obezitenin diğer birçok nörolojik, psikiyatrik, gastrointestinal, jinekolojik ve hatta onkolojik hastalıklarla da ilişkisi bilinen bir gerçektir.

Obezite sağlık harcamalarını artıran özellikle Tip2 DM, kardiyovasküler hastalıklar, kanser ve hipertansiyon insidansında artışa ve daha pek çok sağlık sorununa yol açan bir hastalıktır. Aynı zamanda kişilerde sosyal ve psikolojik sorunlar da gelişir (W)[150]. Artmış parafaringeal yağ depolanmasına bağlı obstruktif uyku apnesi (OSAS), artmış yağ dokusuna bağlı eklemlerde deformasyon ve osteoartritler gelişebilir. İnsülin rezistansı görülür. Tip2 DM gelişimi obezitenin derecesi ve süresi ile yakından ilişkilidir. Yağ dokusunda artmış sitokin salınımı özellikle IL-6 salınımı düşük dereceli inflamatuvar süreci başlatır. Artmış plazminojen aktivator inhibitör 1 salınımı tromboza ve prokoagulan durumlara yatkınlık yaratır. Buna eşlik eden endotel işlev bozukluğu da kardiyovasküler hastalık ve hipertansiyon için zemin hazırlar.

Obstrüktif uyku apne sendromu, uyku sırasında yineleyen üst solunum yolu obstrüksiyonu epizodları ve sıklıkla buna eşlik eden arteriyal kan oksijen saturasyonunda azalma ile karakterize bir hastalıktır. Obezite bu hastalık için en önemli bağımsız risk faktörüdür. OSAS'lı hastaların %60 - %90 kadarı kilolu ve obezdir. Benzer şekilde, obez kişilerde OSAS prevalansının %40 olduğu bulunmuştur. Yalnızca %10'luk kilo artışı ile uyku saati başına düşen ortalama apne ve hipoapne sayısını gösteren apne-hipoapne indeksinin (AHI) %32 arttığı, orta ve ağır uyku solunum bozukluğu gelişme riskinin de 4 yıl içinde 6 kat arttığı gösterilmiştir [151].

Obez olguların yaklaşık yarısı hipertansiftir. Normotansif durumdan hipertansif duruma geçiş genetik, çevresel, davranışsal ve beslenme alışkanlıkları gibi pek çok faktöre bağlı olarak oluşur. 1980'lerde araştırmacılar bel/kalça oranının HT artışı ile ilgili olduğunu göstermişlerdir. Obez olgularda verilen her 1 kg'a karşılık sistolik ve diyastolik kan basıncı 1 mmHg düşmektedir. Obez hastalarda adiposit disfonksiyonu, vasküler ve sistemik insülin rezistansını, sempatik sinir sistemi fonksiyonunu ve renin anjiotensin aldosteron sistemini (RAAS) etkiler. Böbrekte yapısal ve fonksiyonel değişiklikler olur. Buna intrarenal

angiotensin 2 aktivasyonu dahildir .[152] TURDEP-2 çalışmasında obez hastalarda HT gelişme kaba hızı %31.3 olarak bulunmuştur.

İlk kez miyokard enfarktusu geçirenlerin %20'sinde obezite, alta yatan en güçlü risk faktörü olarak öne çıkmaktadır. Obez kişilerde non-obezlere göre kalp yetmezliği 2 kat, atrial fibrilasyon ise 1.5 kat yüksek bulunmuştur. Obez hastalarda iskemik inme riskinde artış görülmektedir. Kilo alımıyla orantılı olarak kolelithiasis riski artmaya başlar. Obezite aynı zamanda nonalkolik yağlı karaciğer hastalığına da sebep olur [153] .

1.13.5 Obez Bireylerde Diyabetes Mellitus Ve İnsulin Direnci

Obezitede tip 2 DM gelişiminden yıllar öncesinde insülin direnci kendini gösterir. Bozulan metabolik süreçleri prediyabet ve sonrasında diyabet izler. DSO verilerine göre tip 2 DM vakalarının %80'i fazla kiloluluk ve obezite kaynaklı gelişmektedir. Obezitede henüz karbonhidrat metabolizması bozulmadan yıllar önce insülin direnci ve hiperinsülinemi gelişir. Bunu takiben karbonhidrat metabolizması daha da bozulur ve patolojik süreç prediyabet ve diyabet yönünde ilerler. Bu nedenle obez olguların diyabet gelişimi açısından yıllık olarak araştırılması önerilir [132].

Abdominal obezite mevcudiyeti, obezitenin derecesi ve süresinin artışı tip 2 DM riskini arttırmaktadır.

1.13.6 Obez Bireylerde Dislipidemi:

Dislipidemi, obezitenin en sık karşılaşılan komplikasyonlarından ve KVH açısından en önemli risk faktörlerindedir. Dislipidemi sıklığı BKİ ile doğru orantılı olarak artar (BKİ<25 kg/m²:%38, 25-26,9 kg/m²:%53, 27-29,9 kg/m²: %62, 30- 34,9 kg/m²:%68, 35-39,9 kg/m²:%68 ve ≥40 kg/m²:%60). Ote yandan dislipidemisi olanların % 25,5'i normal kilolu, % 37,4'u fazla kilolu, % 36,1'i obezdir. Bu nedenle on altı yaşından büyük, fazla kilolu/obez olan veya progresif kilo artışı görülen tüm hastaların dislipidemi açısından taranması önerilmektedir. Tarama paneli TG, HDL kolesterol, LDL kolesterol, total kolesterol ve nonHDL kolesterolden oluşmalıdır.

Kilo alan genç hastalarda ortaya çıkan ilk kalp ve damaryolu (KV) risk faktörü dislipidemidir. Yüksek TG ve LDL kolesterol, düşük HDL kolesterol ve Total kolesterol/HDL kolesterol oranının >5 olması, kardiyovasküler hastalık (KVH) riskinde artış ile ilişkilidir. Trigliseridin >150 mg/ dL olması ise hastanın insülin direnci olduğuna ve artmış KV riske işaret eder.

LDL kolesterol düzeyleri normal olsa dahi daha aterojenik olan, daha küçük ve daha yoğun LDL partiküllerinin sayısı artar. Bu nedenle LDL kolesterol mutlaka ölçülmeli ve tüm bireylerde, özellikle de KVH riski yüksek olan obezlerde hedef değerlere düşürülmelidir.

Dislipidemi tablosu hastalarda; total kolesterol (TK), LDL ve trigliserid (TG) yüksekliği ile HDL düşüklüğünün kombinasyonları şeklinde ortaya çıkabilir. %10'luk bir kilo artışının serum kolesterol seviyesini 12 mg/dl arttırdığı tespit edilmiştir(53). Her 3 kg kaybında TG seviyelerinde ortalama 15mg/dl, 5-8kg arası kayıpta da LDL seviyelerinde 5mg/dl azalma ve HDL seviyelerinde 2-3mg/dl artış beklenmektedir.

1.13.7 Kardiyovasküler Hastalıklar:

Obezite, kardiyovasküler hastalıkları artırmakta, işlevsel kısıtlılıklar getirmekte ve yaşam kalitesi ile beraber beklenen yaşam süresini de azaltmaktadır. Yapılan bir meta- analizde BKM'nin 5 birim yükselmesinin KVH riskini %29 oranında arttırdığı tespit edilmiştir.

Obezlerde kan volümü, kardiyak output ve vazokonstriksiyon artışıyla HT gelişimi olabilmektedir. Yapılan bir çalışmada aşırı kilo artışıyla HT gelişimi erkeklerde %26, kadınlarda %28 olarak tespit edilmiştir. Kilo verilmesiyle beraber de kan basıncı değerlerinde düşme olmaktadır. Hastanın 5,1 kilo vermesi sistolik kan basıncını ortalama 4,4 mmHg, diyastolik kan basıncını ise 3,3 mmHg azaltmaktadır. Ayrıca obezite sol ventrikül hipertrofisi, kalp yetmezliği, atriyal fibrilasyon, pulmoner emboli, derin ven trombozu ve iskemik inme gibi diğer birçok kardiyovasküler hastalığa da sebep olabilmektedir.

1.13.8 Obezite Görülme Sıklığındaki Artışın Nedenleri

Obezite prevalansındaki artışın başlıca nedenleri; özellikle ulaşım, eğlence, üretim ve tarım sektörlerinde gelişen teknoloji ile birlikte, yaşam biçiminin kolaylaşmasının sonucu olarak fiziksel aktivitenin azalması ve beslenme alışkanlıklarının hızla değişmesi sonucunda enerji alımının artmasıdır. Yaşamın ilk yıllarındaki beslenmenin, özellikle anne sütü ile beslenememenin de ileride obezite gelişmesine zemin hazırladığı ileri sürülmüştür. Ayrıca günlük yaşantımızda zamanımızın çoğunu dolduran ileri teknolojik araçların (akıllı cep telefonları, televizyon, bilgisayar, tablet, ev sineması vb) kullanımı; obezitenin artmasına önemli ölçüde sebep olmaktadır.

Ülkemizde obeziteyi belirleyici en önemli nedenlerin yaşlanma, diyabet ve HT olduğu bilinmektedir. Buna ilaveten yaşanan çevre (yerleşim yeri ve bölgesi), sosyal durum, düşük eğitim düzeyi, fiziksel inaktivite, öğün sayısı, ekmek tüketimi, tütün ve alkol kullanımı gibi yaşam tarzını belirleyen etmenlerin de obezite gelişmesine katkıda bulunduğu ortaya konmuştur.

Obezitenin etyolojisinin ayrıntılı biçimde ortaya konması; koruyucu sağlık hizmetleri açısından önemlidir. Etiyolojinin araştırılması; toplumsal ve bireysel yaklaşımda obezite tedavisinin etkin ve kalıcı olmasını sağlar.

1.13.9 Diyabetes Mellitus Tip 2 Patofizyolojisi

Tip II Diyabetes Mellitus (NIDDM), uzun süreli insülin direnci üzerine eklenen ilerleyici beta hücre yetmezliği sonucunda gelişir. İnsülin direnci sendromu; santral obezite, hipertansiyon, dislipidemi, hiperinsülinemi, plazminojen aktivatör inhibitör faktör 1 (PA-1) artışını içeren ve büyük damarlarda hastalık gelişme riskini artıran bir metabolik anormallik grubu ile birlikte bulunur. Amerika Birleşik Devletleri (ABD) toplumunun %20-25'inde insülin direnci vardır. Bu kişilerin çoğunda NIDDM gelişmez ancak kalp krizi ve inme riskleri artmıştır. NIDDM tanısı, açlık kan şekerinin 125

mg/dl'nin üzerinde ya da herhangi bir zamanda ölçülen kan şekerinin 200 mg/dl ve üzerinde bulunması ile kesinleşir. Yeterince kontrol altına alınmamış hipergliseminin mikrovasküler komplikasyonlardan sorumlu olduğu kanıtlanmıştır. NIDDM olan hastanın ideal tedavisi, insülin rezistans sendromunun her bir bileşeninin tam olarak tedavisini içermelidir.

Fizyopatoloji NIDDM'de hiperglisemi iki bozukluğa bağlı olarak gelişir: 1- Karaciğer ve kas dokusunda oluşan insülin direnci, 2- Pankreasta insülin üretiminin gittikçe azalması. İnsülin direnci, halen bilinmeyen genetik defektlerle birlikte, çevresel etmenlerin etkisi ile gelişir. Çevresel etmenlerden en önemlileri obezite ve fiziksel aktivite eksikliğidir. NIDDM'in doğal seyri sırasında, erken dönemde insülin direnci ve normal glukoz toleransı olan kişi, aşırı miktarda insülin salgılayarak uyum sağlamaya çalışır. Pankreastan, kas ve karaciğer dokusunun insülin direncini yenecek düzeyde insülin salgılayamadığı zaman ise hiperglisemi gelişir. NIDDM olan hastalarda, hem kas dokusu hem de karaciğer insüline dirençlidir. Normal bir öğünle alınan glukozun büyük çoğunluğu (%70'e yakın bölümü) kas dokusu tarafından kullanılır. Kas dokusunda insülin direnci, tokluk hiperglisemisi ve bozulmuş glukoz toleransına neden olur[50].

Bugün için diyabet birçok gelişmiş yeni endüstrileşmekte olan ülkeler için epidemik bir hastalık olarak kabul edilmektedir. Genetik, çevresel, davranışsal, sosyoekonomik ve kültürel etmenlerin epidemiyeye eklenmesi özellikle Tip 2 DM prevalansında artmaya neden olmuştur. Tüm dünyada en sık görülen diyabet formu olan Tip 2 DM akut metabolik komplikasyonlar ve uzun dönemde oluşan makrovasküler komplikasyonlar (koroner kalp hastalığı, periferik damar hastalığı, serebrovasküler hastalık) ve mikrovasküler komplikasyonlara (nefropati, retinopati) neden olmaktadır. Pankreas insulin sekresyonunun mutlak veya göreceli yetersizliği, insülin etkisizliği veya insülin molekülündeki yapısal bozukluklar sonucunda oluşan bu hastalık etiyojisi, genetik ve klinik tablosu ile heterojen özelliktedir ve bir sendromdur. Halen immunolojik ve genetik çalışmalar ile yeni bilgiler kazanılırken hastalığın önlenmesi yönünden çalışmalar sürdürülmektedir. Yaygın ve sık görülen bir endokrin ve metabolik hastalık olan diyabet batı toplumlarında en önde gelen ölüm nedenlerindedir. Hastalık ilk yıllarda genellikle asemptomatik olduğundan

gelişmiş ülkelerde bile diyabetiklerin bilinmeyen diyabetiklere oranı 2/1'dir. WHO'nun yaptığı çalışmalar doğrultusunda 120 milyon civarındaki diyabetli sayısının önümüzdeki on yılın sonunda 200 milyona, 21.yüzyılın ilk çeyreğinde de 300 milyona ulaşması beklenmektedir. ABD'de yapılan çalışmalarda 20-74 yaş grubunda toplumda diyabet prevalansı % 6,6 bulunmuş ve bilinmeyen diyabet olgularının % 50 civarında olduğu bildirilmiştir. "Türkiye Diyabet Epidemiyoloji Çalışması (TÜDEP)"e göre 20-80 yaş grubu diyabet sıklığı % 7.4, bozulmuş glukoz toleransının ise % 6.7 olduğu bulunmuştur. Bilinmeyen yeni diyabet oranının % 30 civarında olduğu gözlenmiştir. Tip 2 Diyabet genel olarak orta yaş grubu ve yaşlıların hastalığıdır. Son yıllarda etnik gruplarda, genç erişkin ve ergen yaş gruplarında da sıklığı artmaktadır. Tip 2 diyabet dünyada en sık rastlanan diyabet tipidir ve olguların % 90'ını oluşturur. Tüm dünya ülkeleri ciddi bir epidemi ile karşı karşıyadır. Günümüzde 120 milyon olan diyabetli sayısının 2025 yılında 300 milyona ulaşacağı sanılmaktadır. Ülkemizde diyabet prevalansı % 7.2, IGT ise % 6.7 olarak bildirilmiştir. Bunların % 30'u diyabetli olduğundan habersizdir. Polidipsi, halsizlik, bulanık görme, vulvovajinit, kaşıntı gibi klasik belirtiler olabileceği gibi çoğu kez uzun sürebilen belirtisiz dönemi de bulunabilir (4). Yakınmalar genellikle 45 yaş civarında başlar, çoğunlukla tanı konulduğunda kronik komplikasyonları vardır. Tip 2 diyabet yaygın olarak obezite ile ilişkilidir, olguların % 80-90'ı obezdir. Obezite insülin direncini arttırarak hiperglisemiyi ağırlaştırmaktadır. Obez ve obez olmayan Tip 2 diyabet ayırımı etiyolojik açıdan farklılık oluşturur. Obez Tip 2 diyabetiklerde insülin direnci önemli iken obez olmayan diyabetiklerde insülin sekresyonunda bozukluk ön plandadır.

Risk Faktörleri

1-Yaşlanma: Tip 2 diyabet sıklığı yaşlanma ile paralel artış göstermektedir.

2-Cinsiyet: Gelişmekte olan toplumlarda hastalık kadınlarda daha sık görüldüğü halde gelişmiş toplumların çoğunda cinsiyet farkı bildirilmemiştir. Buna karşılık İskandinav ülkelerinde erkeklerde prevalans daha yüksektir.

3-Genetik faktörler: Monozigot ikizlerde Tip 2 diyabetin % 90 oranında görülmesi hastalığın gelişmesinde genetik faktörlerin rolü olduğunu düşündürmektedir.

4-Genetik karışma: Amerika'da saf Nauruan ve Pima yerlilerindeki diyabet sıklığının, bu etnik grupların normal Amerikan toplumu ile karışmış olan topluluklara nazaran daha yüksek olduğu gösterilmiştir.

5-Ailevi kümelenme: Ailede 1. derece akrabalarında diyabet bulunması diyabet riskini 2-6 kat arttırır. Ailedeki diyabetli sayısı arttıkça risk de artar.

6-Genetik belirteçler: Bazı etnik gruplarda Tip 2 diyabetin bazı HLA grupları ile ilişkili olabileceği bildirilmiş ve bazı ailevi özel diyabet formlarında da spesifik gen mutasyonları gösterilmiştir.

7-Obezite ve vücut yağ dağılımı: Obezite Tip 2 diyabete sıklıkla eşlik eden bir metabolizma bozukluğu olmanın yanı sıra kişide diyabet gelişebileceğini belirleyen önemli bir risk faktörüdür. Toplumsal araştırmalar diyabet gelişme riskinin beden kitle indeksinden başka vücut yağ kitle artışı ile paralel olarak arttığını ortaya koymuştur. Bu nedenle en azından bel çevresi veya bel/kalça oranı ile abdominal yağ kitlesi tahmin edilmelidir.

8-Fiziksel inaktivite: Hareketsiz yaşam biçiminin Tip 2 diyabet gelişmesinde önemli rol oynadığı bilinmektedir. Çin'de yapılan bir çalışmada düzenli egzersiz alışkanlığı kazanmış IGT'li olgularda diyabete dönüşüm riskinin azaldığı gözlenmiştir.

9-Diyet: Yağdan zengin, karbonhidrattan fakir diyetle beslenen bireylerde Tip 2 diyabete yakalanma riskinin yüksek olduğu ileri sürülmektedir.

10-Cinsiyet hormonları: Seks hormonlarını bağlayıcı globulin düzeyi düşüklüğü kadınlarda diyabet gelişeceğinin habercisi olarak görülmektedir.

Hiperandrojenizm, hiperinsülinizm ve insülin direncinin birlikte olduğu polikistik over sendromunda diyabet prevalansını yüksek olduğu bildirilmiştir .

11-Alkol ve sigara kullanımı: Alkol ve sigara kullanımı ile Tip 2 diyabet arasında pozitif ilişki olduğu ileri sürülmüştür. Ancak beden kitle indeksi ve fiziksel aktivite derecesine göre düzeltildikten sonra istatistiksel bir ilişki saptanamamıştır .



GEREÇ ve YÖNTEM

3.1. ÇALIŞMANIN TASARIMI, EVRENİ VE ÖRNEKLEMİ

Çalışmamız İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi Obezite Polikliniği'nde gerçekleştirilmiş olup, 2017 Temmuz- Aralık ayları arasında takip edilmekte olan ve yaş aralığı 21 ile 79 arasında değişen 8 erkek ve 94 kadından oluşan 102 hasta çalışmaya dahil edilmiştir. Çalışma 01.03.2019- 01.05.2019 tarihleri arasında 90 gün sürede yapıldı.

3.2. ÇALIŞMANIN AMACI

Bu araştırma İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi Obezite Polikliniği'ne kilo vermek amacıyla başvuran hastalarda, hava kirliliği olduğu günlerdeki metabolik parametreleriyle olmadığı günlerdeki Monosit/HDL VE CRP arasında ilişki olup olmadığını değerlendirmek amacı ile yapılmıştır.

3.4. VERİ TOPLAMA ARACI, ARAŞTIRMANIN YÖNTEMİ VE İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Çalışmamız tek merkezli olarak gerçekleştirilmiş olup obezite polikliniğinde ilk başvurusunda HbA1c, glukoz, HDL, LDL, trigliserid, TSH,ST4,hematokrit, lökosit, monosit, trombosit, Monosit/HDL VE CRP düzeyi bakılmış olan ve stadiometre ile boy, biyoelektriksel impedans yöntemiyle kilo ve yağ ölçümleri yapılmış olan hastaların bilgileri arşiv dosya kayıtları kullanılarak retrospektif kaydedildi. Hastaların sosyodemografik özellikleri, antropometrik ölçümleri, eşlik eden kronik hastalıkları, yaş, cinsiyet, , ilaç kullanımı, açlık kan glukozu, trigliserid, tsh düzeyleri ile bel çevresi ve tedaviye başlamadan önceki boy,kilo ölçümleri kaydedildi. Vücut kitle indeksi Quetelet indeksi kullanılarak hastaların kiloları boylarının karesine bölünerek [ağırlık(kg)/boy² (m²)] hesaplandı.

Tüm bireylerin 12 saatlik açlık sonrası sabah 08.00-08.30 arasında glukoz, trigliserid, TSH düzeyleri için venöz kan örnekleri alındı. Parametrelerin ölçümü Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi Merkez Biyokimya Laboratuvarında yapıldı.

Çalışmaya obezite polikliniğine başvuran 18 yaşından büyük olan, obesite poliklinliğine kilo vermek için başvuran açlık kan glukozu, HDL, LDL, trigliserid, HbA1c, monosit, lökosit, trombosit, CRP, hematokrit düzeyi, TSH düzeyi bakılmış hastalar dahil edildi. Ek hastalıkları not edildi.

Elde edilen verilere ait tanımlayıcı değerler ortalama \pm SD, medyan, sayı ve % frekanslar olarak hesaplandı. Ölçüm değerlerinin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov-Smirnov testi ile incelendi. Hava kirliliğinde ve kontrol zamanlarında hastalardan ölçülen sayısal özelliklerdeki değişim Paired samples t-test ve Wilcoxon İşaret testi ile incelendi. İstatistik anlamlılık düzeyi olarak $P < 0.05$ alındı ve hesaplamalarda SPSS (ver. 22) programı kullanıldı. Anlamlılık $p < 0,05$ düzeylerinde değerlendirildi.

Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi Girişimsel Olmayan Etik Kurul onayı alındı.(Karar No:20180/0386 Tarih:08.11.2018)

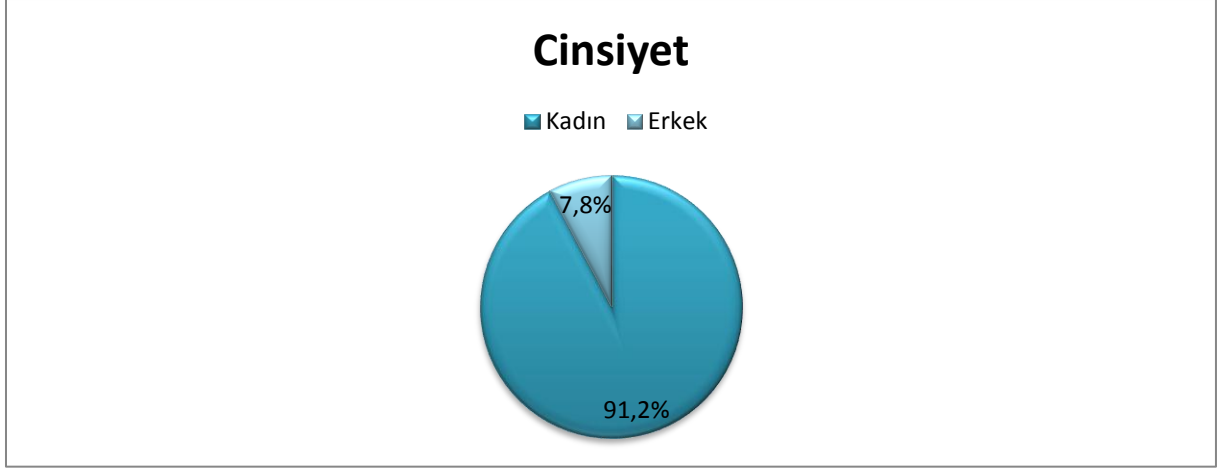
BULGULAR

Çalışma 2017 yılı Temmuz- Aralık ayları arasında takip edilmekte olan ve yaş aralığı 21 ile 79 arasında değişen 8 erkek ve 94 kadından oluşan 102 hasta da yapılmıştır. Çalışmaya dahil olan bireylerin yaşları 21 ile 79 arasında değişmekte olup, ortalama $55,08 \pm 10,62$ yaş olarak saptanmıştır.

	Min-Maks (Medyan)	Ort±Ss
Yaş (yıl)	21 – 79 (57)	55,08±10,62
Boy (cm)	146 – 179 (158)	159,02±8,53
Kilo (kg)	58,7 – 153,4 (92)	92,04±18,41
BMI (kg/m²)	30 – 64,08 (36,4)	36,45±8,04

Tablo 1: Demografik Özelliklerin Dağılımı

Bireylerin boy uzunlukları 146 ile 179 cm arasında değişmekte olup, ortalama $159,02 \pm 8,53$ cm, kilo ölçümleri 58,7 ile 153,4 kg arasında değişmekte olup, ortalama $92,04 \pm 18,41$ kg ve BMI ölçümleri 30 ile 64,08 kg/m² arasında değişmekte olup, ortalama $36,45 \pm 8,04$ kg/m² olarak saptanmıştır.(Tablo 1)



Şekil 1: Çalışmaya Katılanların Cinsiyet Dağılımı

		N	%
Cinsiyet	Kadın	94	92,2
	Erkek	8	7,8

Tablo 2: Çalışmaya Katılanların Cinsiyet Dağılımı

Çalışma 01.01.2018-30.12.2018 tarihleri arasında İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi Dahiliye Obezite Polikliniğinde %92,2'si (n=94) kadın, %7,8'i (n=7,8) erkek toplam 102 birey ile yapılmıştır. Çalışmaya dahil olan bireylerin yaşları 21 ile 79 arasında değişmektedir. (Şekil 1, Tablo 2)

	Ortalama	Standart Sapma	Minimum	Maximum	Median
BMI	36,42	8,04	16,50	67,00	35,60
HbA1c	7,53	3,41	4,20	13,00	5,90
Akş/Glukoz	110,76	28,64	78,00	245,00	101,00
HDL	50,00	12,48	22,00	84,00	49,00
LDL	137,33	37,49	42,00	236,00	132,00
Trigiliserit	149,08	70,71	38,00	441,00	137,00
TSH	2,04	1,06	0,30	6,10	1,85
sT4	5,79	43,97	0,80	404,00	0,95

Tablo 3: Biyokimya Bulgularının Dağılımı

Çalışmamıza katılan hastaların, BMI ölçümleri 16,50 ile 67,00 arasında değişmekte olup, ortalama $36,42 \pm 8,04$ olarak, HBA1C ölçümleri 4,20 ile 13,00 arasında değişmekte olup ortalama $7,53 \pm 3,41$ olarak, açlık kan şekeri ölçümleri 78,00 ile 245,00 arasında değişmekte olup ortalama $110,76 \pm 28,64$ olarak saptanmıştır.

HDL ölçümleri 22,00 ile 84,00 arasında değişmekte olup ortalama $50,00 \pm 12,48$, LDL ölçümleri 42,00 ile 236,00 arasında değişmekte olup ortalama $137,33 \pm 37,49$, trigliserid düzeyleri 38,00 ile 441,00 arasında değişmekte olup ortalama $149,08 \pm 70,71$ olarak saptanmıştır.

TSH ölçümleri 0,30 ile 6,10 arasında değişmekte olup, ortalama $2,04 \pm 1,06$, ST4 ölçümleri 0,80 ile 404,00 arasında değişmekte olup ortalama $5,79 \pm 43,97$ olarak saptanmıştır. (Tablo 3)

	Ortalama	Standart Sapma	Minimum	Maximum	Median
CRP	0,52	0,84	0,00	7,10	0,20
Htc	39,74	3,44	30,00	51,00	39,75
Lokosit	7,53	1,88	4,30	12,40	7,28
Monosit	0,45	0,12	0,20	0,79	0,45
Trombosit	269,78	67,25	148,00	508,00	266,50
Monosit/HDL	0,01	0,00	0,00	0,03	0,01

Tablo 4: Hematolojik Bulgularının Dağılımları

Çalışmamızda, obezite polikliniğine başvuran hastaların CRP ölçümleri 0,00 ile 7,10 arasında değişmekte olup, ortalama $0,52 \pm 0,84$, HTC ölçümleri 30,00 ile 51,00 arasında değişmekte olup ortalama $39,74 \pm 3,44$ olarak saptanmıştır.

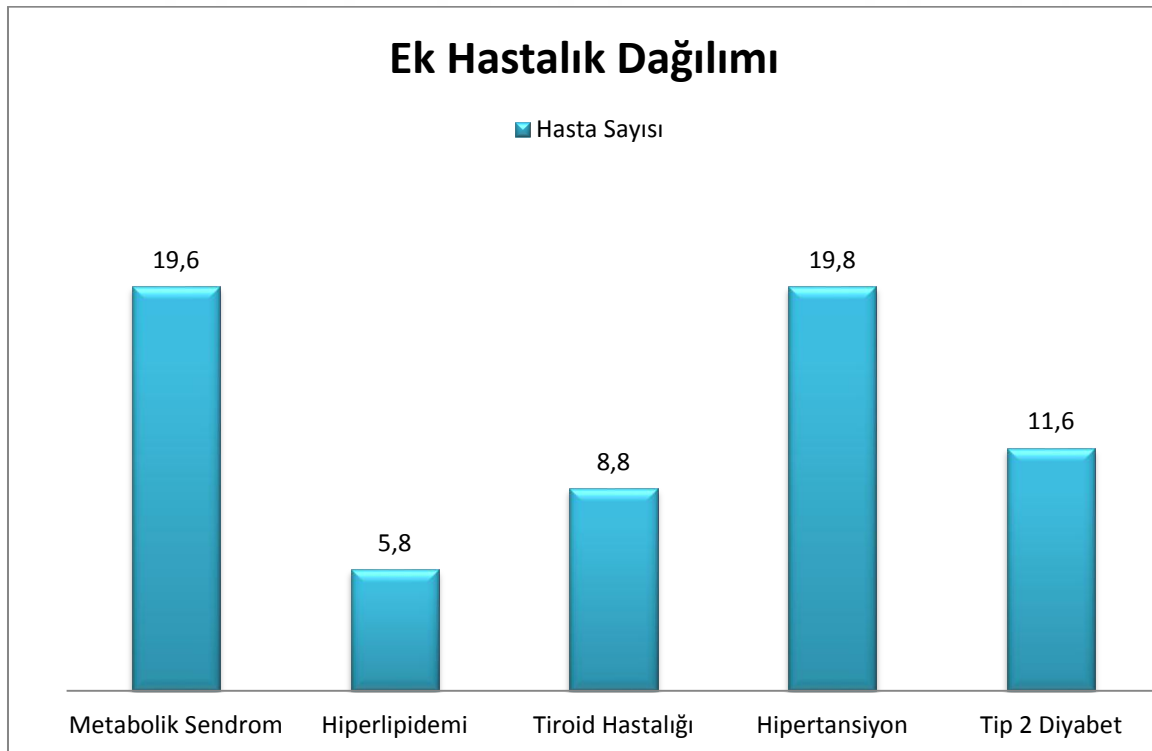
Yapılan çalışmada, hastaların lokosit ölçümleri 4,30 ile 12,40 arasında değişmekte olup, ortalama $7,53 \pm 1,88$, monosit ölçümleri 0,20 ile 0,79 arasında değişmekte olup ortalama $0,45 \pm 0,12$ olarak saptanmıştır.

Poliklinikte tabip edilen hastaların, trombosit ölçümleri 148,00 ile 508,00 arasında değişmekte olup, ortalama $269,78 \pm 67,25$, Monosit/HDL ölçümleri 0,00 ile 0,03 arasında değişmekte olup ortalama $0,01 \pm 0,00$ olarak saptanmıştır. (Tablo 4)

		N	%
Metabolik Sendrom	Var	20	19,6
	Yok	82	81,4
Hiperlipidemi	Var	6	5,8
	Yok	96	94,2
Diyabet	Var	12	11,6
	Yok	90	88,4
Tiroid Hastalığı	Var	9	8,8
	Yok	93	91,2
Hipertansiyon	Var	20	19,6
	Yok	82	81,2

Tablo 5: Ek Hastalıklara İlişkin Dağılımlar

Bireylerin %19,6'sında (n=20) metabolik sendrom gözlenirken, %5,8'inde (n=6) hiperlipidemi, %11,6'ında (n=12) diyabet, %0,1'ünde (n=9) tiroid hastalığı, %0,2'ünde (n=20) hipertansiyon olduğu gözlenmiştir.(Tablo:5,Şekil:2)

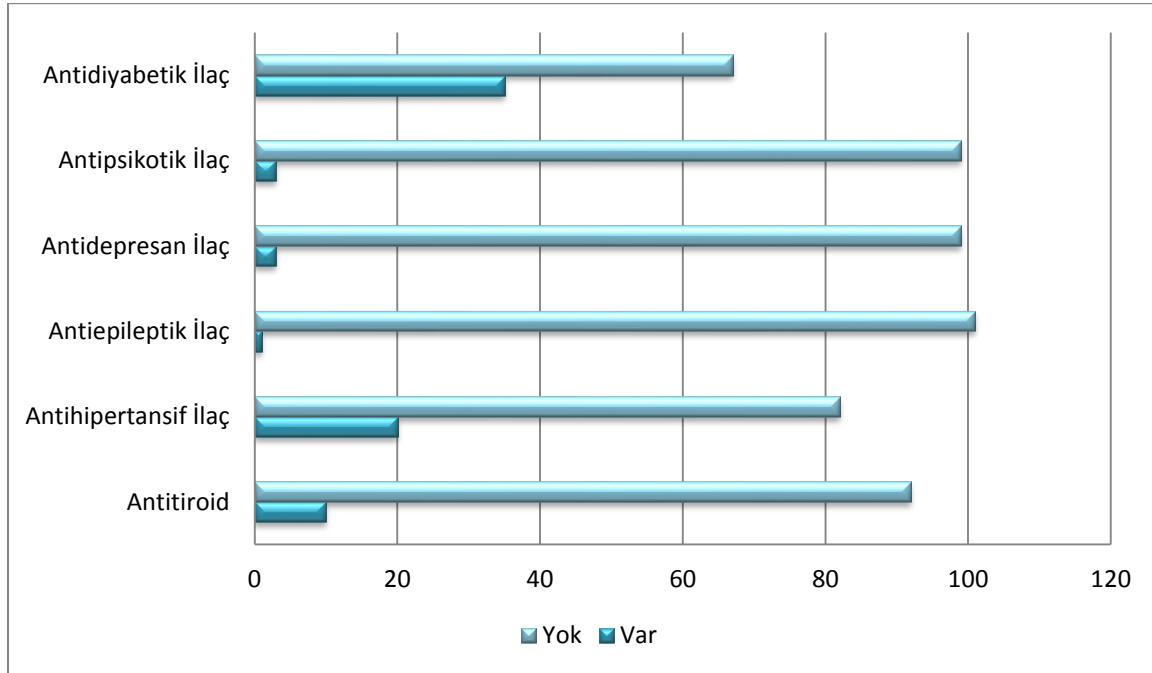


Şekil 2: Ek Hastalıklara Göre Dağılımlar

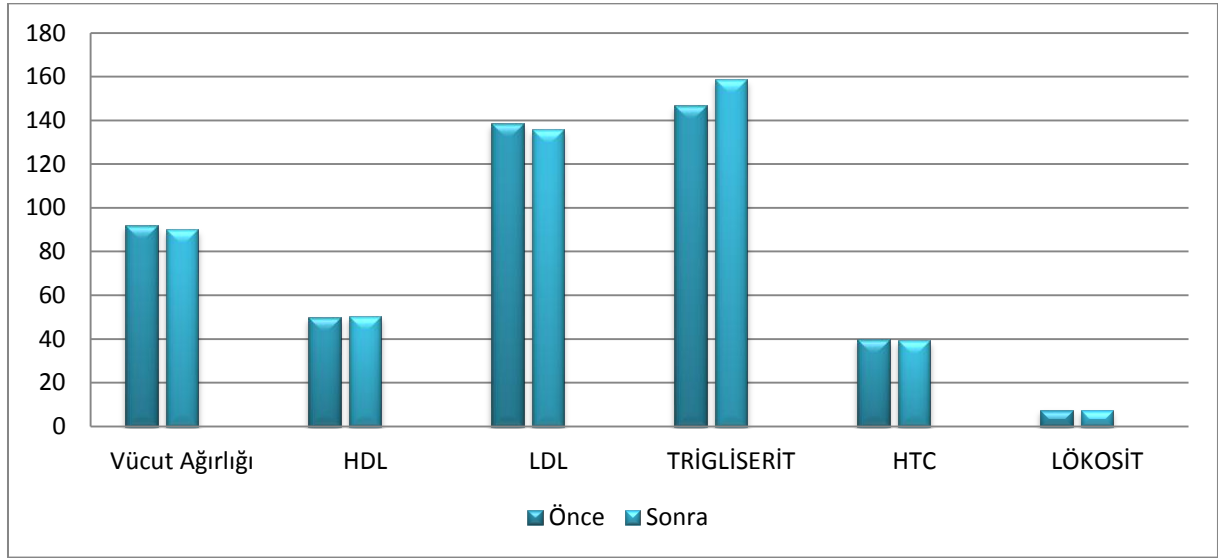
		N	%
Antitiroid İlaç	Var	10	9,8
	Yok	92	91,2
Antihipertansif İlaç	Var	20	19,6
	Yok	82	80,4
Antiepileptik İlaç	Var	1	0,1
	Yok	101	99,9
Antidepresan İlaç	Var	3	2,9
	Yok	99	97,1
Antipsikotik İlaç	Var	3	2,9
	Yok	99	97,1
Anti diyabetik İlaç	Var	35	34,3
	Yok	67	65,7

Tablo 6: Kullanılan İlaçlara İlişkin Dağılımlar

Bireylerin %9,8 'inin (n=10) antitiroid, %19,6 'sının (n=20) antihipertansif, %0,1'inin (n=1)antiepileptik, %2,9'unun (n=3) antidepresan, %2,9'sinin (n=3) antipsikotik, %34,3'inin (n=35) antiidiyabetik ilaç kullandığı gözlenmiştir.(Tablo:6,Şekil:3)



Şekil 3: Kullanılan İlaçlara İlişkin Dağılımlar



Şekil 4: Hastaların 3 Aylık İzleminde Metabolik Parametreler Arasındaki Farklılıklar

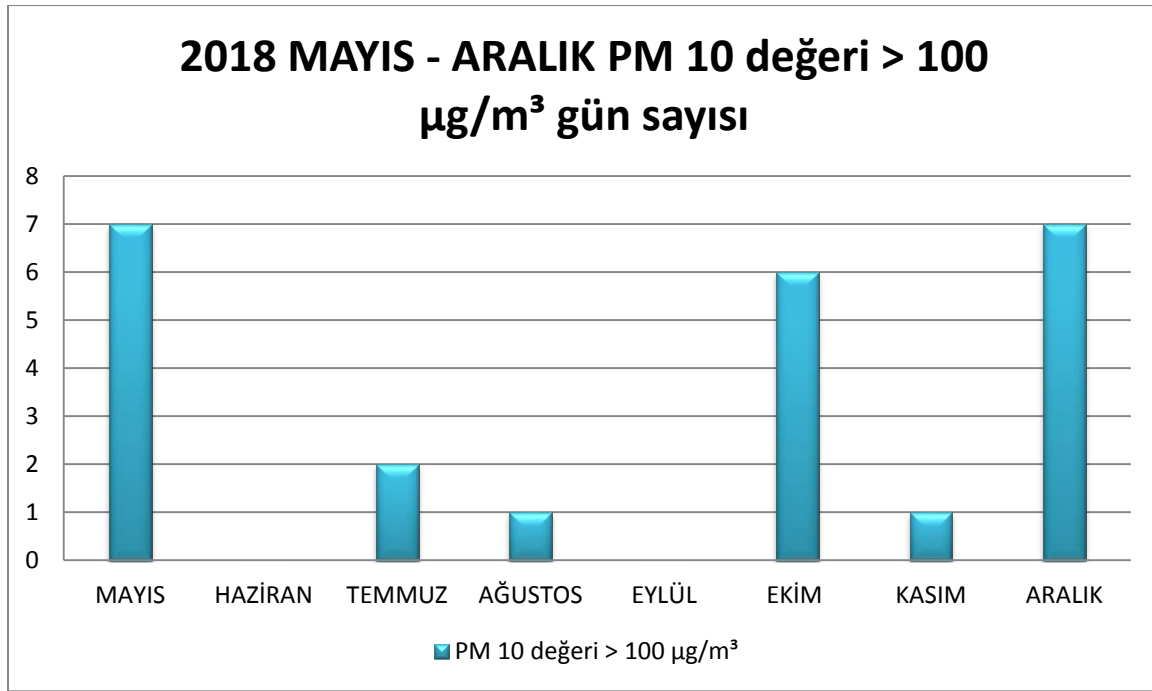
	Ortalama	Std. Deviation	Std. Error Mean	Interval of the		t	df	p
				Lower	Upper			
Vücut Ağırlığı 1- Vücut Ağırlığı 2	1,599	5,477	0,568	0,471	2,727	2,816	92,000	0,001
HDL1 - HDL_2	-0,415	8,889	0,982	-2,368	1,538	-0,422	81,000	0,674
LDL1 - LDL_2	2,731	23,251	2,633	-2,511	7,973	1,037	77,000	0,303
TRİGLİSERİT1 TRİGLİSERİT2	-11,866	78,242	8,640	-29,058	5,326	-1,373	81,000	0,173
Htc - Htc_2	0,351	2,351	0,252	-0,150	0,852	1,392	86,000	0,168
Lökosit - Lökosit_2	0,207	1,463	0,157	-0,105	0,519	1,320	86,000	0,190

Tablo 7: Hastaların 3 Aylık İzleminde Metabolik Parametreler Arasındaki Farklılıklar

Obezite polikliniğinde takip edilen hastaların 2018 Mayıs-Haziran-Temmuz, Ağustos ayında yapılan ölçümlerdeki ilk metabolik değerleriyle, hava kirliliğinin olduğu günlerde alınan 2018 Eylül, Ekim, Kasım, Aralık ayındaki ikinci metabolik değerleri arasında vücut ağırlığında azalma olmuş olup, istatistiksel olarak anlamlı

fark saptanmıştır ($p < 0,05$). İkinci ölçümlere bakıldığında LDL'de düşme saptanırken, HDL ve Trigliserit'de artış görülmüş ancak bunlar istatistiksel olarak anlamlı gözlemlenmemiştir ($p > 0,05$).

Ayrıca, hava kirliliğinin olduğu günlerde alınan kan örneklerinde hemogram değerlerinde lökosit ve hematokrit minimal artış görülmüş, ancak istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p > 0,05$). (Şekil 4, Tablo 7)



Şekil 5: 2018 Mayıs-Aralık Hava Kirliliği PM 10 Değeri > 100 µg/M³ Olan Gün Sayısı

İstanbul ili Kadıköy ilçesinde oturan kişilerin 2018 yılı mayıs, haziran, temmuz, ağustos aylarında hava kirliliğinin düşük ($pm\ 10$ değeri $< 100\ \mu g/m^3$) olduğu günlerdeki antropometrik ölçümleri ve metabolik parametrelerinin eylül, ekim, kasım, aralık ayları arasında hava kirliliğinin yüksek ($pm\ 10$ değeri $> 100\ \mu g/m^3$) olduğu günlerdeki antropometrik ölçümleri ve metabolik parametreleri ile kıyaslanarak, hava kirliliğine bağlı değişim araştırılmıştır. (Şekil 5)

	BMI	HbA1c	Akş/Glukoz	TSH	ST4	CRP	Monosit	Monosit/HDL
Z	-4,776 ^b	-,971 ^c	-1,485 ^b	-1,157 ^c	-,477 ^b	-,312 ^b	-2,006 ^b	-1,811 ^b
p	000.1	0,331	0,137	0,247	0,633	0,754	0,045	0,07

Tablo 8:Hastaların Metabolik Parametreleri Arasındaki Değişim

Obezite polikliniğinde takip edilen hastaların 2018 Mayıs-Haziran-Temmuz, Ağustos ayında (PM<10) hava kirliliği olmayan günlerde yapılan ölçümlerdeki metabolik değerleriyle, hava kirliliğinin olduğu günlerde (PM>10) alınan 2018 Eylül, Ekim, Kasım, Aralık ayındaki metabolik değerleri arasında vücut kitle indeksi (BMI) arasında anlamlı fark saptanmıştır (p=0,001; Z=-4,776). Hava kirliliğinin olduğu günler ile olmayan günler karşılaştırıldığında, HbA1c ve açlık kan şekeri değerlerinde azalma görülmesine karşın bu düşüklükler istatistiksel olarak anlamlı değildir (p>0,05) .

Hava kirliliğinin olduğu günler ile olmayan günler, CRP ve Monosit/HDL değerleri karşılaştırıldığında da hava kirliliğinin olduğu (PM>10) günlerde, olmadığı (PM<10) günlere göre yükseklik saptanmamış olup, istatistiksel olarak anlamlı değildir (p>0,05).

Tek başına monosit değerine bakıldığında ise, hava kirliliğinin olduğu (PM>100 µg/M³) günlerdeki değerlerle, olmadığı (PM<100 µg/M³) günlere kıyasla düşme saptanmış olup, istatistiksel olarak anlamlıdır (p=0.0045; Z=-2,006).

TSH ve ST4 de hava kirliliğinin olduğu (PM>10) günlerle, olmadığı günlere göre düşme saptanmış olup, istatistiksel olarak anlamlı değildir (p>0,05).(Tablo:8)

Tezin Kısıtlılıkları

Çalışmamızda hasta izlemleri 3 aylık dönemde ve adres kayıtları hava ölçüm istasyonları ile aynı lokalizasyonda olan hastalar seçildi. Obesite hastaları ait ölçüm istasyonu verileri mernis adres kayıt sitemindeki verilerle eşleştirilerek yapıldı. Örneklem seçiminde 6 aylık sürede gelen hastalara ait veriler kullanıldı. Bu sebeplere bağlı olarak hasta sayısının az olması da çalışmanın önemli bir kısıtlayıcısı olmuştur.

Ayrıca akut inflamatuvar etkinin diğer önemli belirteçlerinden TNF alfa,IL-1,IL-6 ya rutinde bakılamamış olması da çalışmamızın bir başka kısıtlılığıdır.



TARTIŞMA ve SONUÇ

5.1. TARTIŞMA

Kentsel bölgelerde yaşayan küresel nüfusun% 80'inden fazlası, Dünya Sağlık Örgütü sınırlarını aşan hava kalitesi seviyelerine maruz kalmaktadır. Hava kirliliği, metabolik işlev bozukluğu, kronik hastalık başlangıcı ve düzenli fiziksel aktivitenin bozulması yoluyla sağlıklı vücut ağırlığına neden olmaktadır.

İyi toksikolojik kanıtlar, PM'in akciğerde nedensel oksidasyon stresine etki ettiği iddiasını desteklemektedir ve epidemiyolojik hastalık, toksikoloğa, PM'nin kardiyovasküler sistem üzerindeki olumsuz etki mekanizmaları hakkında ipuçları vermektedir. Yapılan bir çalışmada PM ve özellikle ultra ince bileşenlerin patobiyolojik süreçlerini kardiyovasküler sistem üzerinde etkileyebileceğini öne sürülmüş. Her ne kadar bu bireylerde olumsuz sağlık etkilerine neden olan hava kirliliği bileşenleri bilinmemekle birlikte, kütle bazında küçük bir oran, fakat ortamdaki hava partikül sayısının büyük bir kısmı ultra incedir, yani çapı 100 nm'den azdır. 10 mikromdan PM (10) daha düşük kütle ortanca aerodinamik çapı olan partikül maddenin bu ultra ince bileşeni, epidemiyolojik çalışmalarda bildirilen ve bununla ilgili olarak toksikolojik kanıtların bulunduğu olumsuz sağlık etkilerinin bir kısmına aracılık edebilir. Ultra ince partiküllerin olumsuz etkileri bilinmemektedir, ancak bu partiküllerin son zamanlarda makrofajlarla temasta kalsiyum akışını arttırdığı gösterilmiştir Oksidatif stresin büyük partikül yüzeyinde de beklendiği gibi, bu, alınan enflamatuar lökositler tarafından üretilen oksidanlar tarafından artırılabilir. Koroner arterlerde plaklar oluşur ve partikül hava kirliliği ile epidemiyolojik olarak ilişkili morbidite ve ölümün başlıca nedenleridir. Hava kirliliği bölümlerine maruz kalan popülasyonlarda kan viskozitesi, fibrinojen ve C-reaktif protein yükseklikleri saptanmaktadır. Çalışmamızda hava kirliliği olan günlerdeki hastalara ait CRP değerlerinde önceki değerlerine oranla anlamlı birr yükseklik saptamadık. Ancak çalışmamız 3 aylık hasta izlemini içermekte olduğundan hava kirliliinin akut etkileri incelenmiştir.

Belirgin kan viskozitesi yüksek olan bireylerde artan hava kirliliğine cevap olarak kalp atış hızı tanımlanmıştır. Yaşlı bireylerle yapılan çalışmada, inflamasyon indeksi olan CRP'de anlamlı artışlar vardı. Ayrıca ultra ince partiküller arasındaki olası etkileşimleri akut faz cevabı ve kardiyovasküler hastalık olarak ele alındığı çalışmada ateromatöz plakların, koroner arterlerde ve epidemiyolojik olarak partikül hava kirliliği ile ilişkili morbidite ve ölüm nedenlerini oluşturur. Hava kirliliği ataklarına maruz kalan inopülasyonlarda, kan viskozitesi, fibrinojen daha yüksek olarak gözlemlenmiştir. Daha yakın zamanlarda, artan hava kirliliğine cevap olarak kalp atış hızındaki artışlar daha önce tanımlanmış ve en yüksek kan viskozitesine sahip kişilerde belirgindir. Yaşlı bireylerle yapılan çalışmada, inflamasyon indeksi olan CRP'de anlamlı artışlar vardı[154]. Bizim çalışmamızda CRP de anlamlı farklılık bulunamamasının nedeni çalışma süresinin kısa olması olabileceğini düşünmekteyiz.

Kan hücrelerini, kimyaları, mediatörleri ve pıhtılaşma faktörlerini yansıtan yaklaşık 40 hematolojik parametreyi kullanarak, konsantre ortam hava partiküllerine (CAP) maruz kalmanın normal insanlarda hematolojik endekslerdeki değişikliklerle ilişkili olabileceği hipotezinin test edildiği bir çalışma yapılmıştır. Filtrelenmiş havaya maruz kalan kişilerin cevapları ile CAP'ler arasındaki farklılıklar, bağımsız araçların T testi kullanılarak test edilmiş ve bir bireyin maruz kaldığı partikül kütlesi arasında ve 24 saat sonra WBC sayısındaki azalmalar, 24 saat sonra laktat dehidrojenaz (LDH) konsantrasyonundaki düşüşler ve 24 saat sonra fibrinojen seviyelerinde düşüşler gösterdiği görülmüş. Kandaki enflamatuar mediatörlerde veya fibrinojen dışındaki pıhtılaşma / fibrinoliz indekslerinde herhangi bir değişiklik olmamış. Sağlıklı gönüllülerin CAP'lere maruz kalmasının, hem beyaz kan hücresi (WBC) sayımı hem de LDH'nin azalması ve kandaki artan fibrinojen konsantrasyonları ile ilişkili olabileceği sonucuna varılmıştır [155].

Atmosferik kirliliğin, açıklanamayan mekanizmalarla kardiyopulmoner morbidite ve mortaliteyi arttırdığı da bilinmektedir. Tavşan alveoler makrofajları ile ince partiküllerin fagositozu (PM10), kemik iliğinden öncülleri serbest bırakarak beyaz kan hücrelerini (WBC) yükseltir ve bu, kardiyopulmoner hastalığın patogeneziye katkıda bulunabilir. Yapılan başka bir çalışmada, insanlarda biyokütle yanmasından kaynaklanan akut hava kirliliği ile periferik WBC sayımı arasındaki ilişkiyi incelemiştir. Biyokütle yanmasının neden olduğu atmosferik kirlenmenin, insanlarda ilikten artan PMN öncüllerinin salınmasından dolayı insanlarda artan dolaşımdaki bant hücre sayılarıyla ilişkili olduğu sonucuna

varılmış ve bu cevabın, akut hava kirliliği ile ilişkili kardiyorespiratuar morbiditenin patogenezine katkıda bulunduğunu düşünülmüştür. Obez hastalarda egzersiz ve diyet t helper ve monositlerde azalmaya neden olduğu gösterilmiştir[156]. Çalışmamızda hastalarımızın hava kirliliği olduğu dönemde lökosit değerlerinde anlamlı bir artış saptamadık. Ancak monosit değerlerinde anlamlı bir düşüş saptadık. Çalışmamıza katılan hastaların 3 aylık izlemleri süresince kilo vermeleri ve egzersiz yapmalarının pro inflamatuvar etki yarattığını düşünmekteyiz [156].

Ayrıca son yapılan çalışmalar, hava kirliliğini yılda on binlerce prematüre kardiyovasküler ölümle ilişkilendirmiştir. Ancak bu tür derneklerin mekanizmaları belirsizliğini korumaktadır. Yapılan bir çalışmada, ABD nüfusunun ulusal bir örneğinde kardiyovasküler risk ve hava kirliliğinin kan belirteçleri arasındaki ilişkiyi incelenmiş ve hava kirliliği konsantrasyonları, Amerika Birleşik Devletleri'ndeki üçüncü Ulusal Sağlık ve beslenme muayene anketinde (NHANES III) konulara birleştirildi ve fibrinojen Seviyeleri ve trombosit sayıları ve beyaz kan hücreleri ile ilişki incelenmiştir. NHANES 11'deki konular ABD nüfusunun temsili bir örneğidir. Regresyonlar yaş, ırk, cinsiyet, vücut kitle indeksi, mevcut sigara ve günde sigara sayısı için kontrol edilmiştir. Karmaşık anket tasarımı rastgele örnekleme sitesi etkisi ile karışık modeller kullanılarak ele alınmıştır. Tek kirlitici modellerde, PM(10) (kütle medyan aerodinamik çapı 10 mikrom'dan az olan partikül madde) üç sonuçla ilişkili kükürt dioksit (SO(2)) sadece beyaz hücre sayıları, azot dioksit (No(2)) ile trombosit sayıları ve fibrinojen ve ozon ile sonuçlarından hiçbiri ile anlamlı olarak ilişkili bulunmuştur. İki kirlitici modelde, PM(10), SO (2) için kontrol eden beyaz hücre sayımlarının önemli bir belirleyicisi olarak kalmış. PM(10), No(2) ile trombosit sayıları için bir modelde marjinal olarak anlamlı bulunmuş. Bu sonuçlar, iç mekan maruziyetleri (odun sobaları, çevresel tütün dumanı, gaz sobaları, şömineler), diyet risk faktörleri (doymuş yağ, alkol, kafein alımı, n-3 yağ asitleri) ve serum kolesterolü için kontrol ile stabil olduğu görülmüş. Bununla birlikte, aynı IQR değişikliği için fibrinojenin ilk %10'unda olma oranı 1.77 (%95 CI 1.26-2.49) idi. Bu etkiler mortalite çalışmalarına önemli ölçüde biyolojik inandırıcılık sağlar. PM (10), ancak gazlı hava kirliticileri değil, kardiyovasküler riskin kan belirteçleri ile ilişkilidir ve bu, erken ölümlerle epidemiyolojik ilişkileri açıklayabilir.[157]

Avrupa Kalp Dergisinde yayınlanmış olan bir çalışmaya göre artan hava kirliliği bölümleri, kardiyovasküler hastalıklar için hastaneye kabullerdeki artışlarla ilişkilidir. C-reaktif protein konsantrasyonları, yüksek hassasiyetli bir

immünoradyometrik analiz ile belirlenmiştir. C-reaktif protein konsantrasyonu arttırılmış. Çok değişkenli analizlerde, yüksek konsantrasyonlar bağımsız olarak toplam süspansiyon parçacıkları ve kükürt dioksit bölümünün konsantrasyonları ile ilişkilendirilmiştir. Çevre kirliliği konsantrasyonlarında, 1985 hava kirliliği bölümü sırasında belirtildiği gibi, C-reaktif protein konsantrasyonlarını üçe katladı ve C-reaktif protein oranını % 50'nin üzerine çıkardı. Sonuçlara göre atmosferdeki mevcut partikül madde seviyelerine maruz kalma, rastgele seçilen sağlıklı orta yaşlı erkeklerde, hava kirliliğinin neden olduğu kardiyovasküler riskin artmasına katkıda bulunabilecek akut bir faz tepkisi ortaya çıkardığı saptanmıştır[158]. Çalışmamızda obesite hastalarında monosit/HDL oranının hava kirliliği olduğu günlerle olmayan günler arasında fark olmamasını nedenini kısa süreli izlem ve hastaların kilo vermesinde karıştırıcı rol oynadığını düşünmekteyiz. Bu etkiden arındırılması için aynı hastalardan hava kirliliği olmayan günlerde 3 ölçüm yapılması gerekmekte olup, çalışmamızın kısıtlılığıdır.

Bu çalışma, kısa süreli hava kirliliğine maruz kalma ile obesite ve metabolik parametreler arasındaki ilişkilerin kapsamlı kanıtlarını göstermektedir. Özellikle hastalarıda inflamasyonu gösteren monosit/HDL ve monosit oranlarında değişiklik saptadık. Ancak, çalışmamızın kısıtlamaları nedeniyle, bulgularımızı doğrulamak için geliştirilmiş bir çalışma tasarımı ile daha fazla araştırma yapılması gerekmektedir.

KAYNAKLAR

1. Faergeman, O., *Climate change, disease and public health*. Ugeskrift for laeger, 2008. **170**(35): p. 2667-2668.
2. Minos, D., et al., *Economic growth, climate change, and obesity*. Current obesity reports, 2016. **5**(4): p. 441-448.
3. Rohde, R.A. and R.A. Muller, *Air pollution in China: mapping of concentrations and sources*. PloS one, 2015. **10**(8): p. e0135749.
4. Organization, W.H., *Ambient (outdoor) air quality and health*. 2014. Retrieved from World Health Organization: Available from:<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs313/en/> [Last accessed on 2015 Nov 26], 2016.
5. Danaei, G., et al., *The preventable causes of death in the United States: comparative risk assessment of dietary, lifestyle, and metabolic risk factors*. PLoS medicine, 2009. **6**(4): p. e1000058.
6. Finkelstein, E.A., et al., *Annual medical spending attributable to obesity: payer-and service-specific estimates*. Health affairs, 2009. **28**(5): p. w822-w831.
7. Mo, Y., et al., *Activation of endothelial cells after exposure to ambient ultrafine particles: the role of NADPH oxidase*. Toxicology and applied pharmacology, 2009. **236**(2): p. 183-193.
8. An, R., *Health care expenses in relation to obesity and smoking among US adults by gender, race/ethnicity, and age group: 1998–2011*. Public health, 2015. **129**(1): p. 29-36.
9. Collaboration, N.R.F., *Trends in adult body-mass index in 200 countries from 1975 to 2014: a pooled analysis of 1698 population-based measurement studies with 19· 2 million participants*. The Lancet, 2016. **387**(10026): p. 1377-1396.
10. Garipağaoğlu, N., *Türkiye’de hava kirliliği sorununun coğrafi bölgelere göre dağılımı*. Doğu Coğrafya Dergisi, 2003. **8**(9): p. 55-77.
11. Cooper, C.D. and F.C. Alley, *Air pollution control: A design approach*. 2010: Waveland Press.
12. Koren, H. and M.S. Bisesi, *Handbook of Environmental Health, Volume II: Pollutant Interactions in Air, Water, and Soil*. 2016: CRC Press.
13. Koren, H. and M.S. Bisesi, *Handbook of environmental health, volume I: Biological, chemical, and physical agents of environmentally related disease*. 2002: CRC press.
14. Bakanlığı, S., *Türkiye’nin Hava Kirliliği Ve İklim Değişikliği Sorunlarına Sağlık Açısından Yaklaşım*. Temel Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü Türkiye Kronik Hava Yolu Hastalıklarını Önleme Ve Kontrol Programı Raporu, Ankara, 2010.
15. (EPA), A.Ç.K.A., 2015 ,ERİŞİM TARİHİ 15.05.2019.
16. Tecer, L., *Hava kirliliği ve sağlığımız*. Bilim ve Aklın Aydınlığında Eğitim, 2011. **135**: p. 15-29.

17. Organization, W.H., *Ambient air pollution: A global assessment of exposure and burden of disease*. 2016.
18. VARINCA, K.B., G. GÜNEŞ, and F. ERTÜRK, *HAVA KİRLİTİCİLERİNİN İNSAN SAĞLIĞI VE İKLİM DEĞİŞİKLİĞİ ÜZERİNE ETKİLERİ*.
19. Gazete, R., *Hava Kalitesi Değerlendirme ve Yönetimi Yönetmeliği*. Çevre ve Orman Bakanlığı;. Resmi Gazete 06.06.2008. **26898**.
20. Mitscherlich, G., *Die Welt in der wir leben. Entstehung–Entwicklung, heutige Stand. Rombach Ökologie*. 1995, Rombach Verlag, Freiburg.
21. Denhez, F., *Küresel Isınma Atlası*. Ntv Yayınları, İstanbul. Çeviri: Özgür Adadağ, 2007.
22. ORGANIDIR, T.F.Y., *www. dicle. edu. tr/fakulte/tip/Cicletipdergisi. htm*. p. 105-115.
23. DİCLE ÜNİVERSİTESİ, T.F.Y., *www. dicle. edu. tr/fakulte/tip/Cicletipdergisi. htm*. (Hava Kirliliğinin İnsan Sağlığına Etkisi): p. 105-113.
24. 2017., W.H.O.E.i.t.A., *WHO fact sheet on overweight and obesity*.: p. 121-125.
25. Ozdemir, H., Y. Karahan, and G. Demir, *Developing Air Pollution Early Warning System for the Marmara Region in Turkey*.
26. Bayram, H., et al., *Hava kirliliğinin insan sağlığına etkileri, dünyada, ülkemizde ve bölgemizde hava kirliliği sorunu” paneli ardından*. Tıp Dergisi, 2006. **33**: p. 105-12.
27. Medina-Ramón, M., A. Zanobetti, and J. Schwartz, *The effect of ozone and PM10 on hospital admissions for pneumonia and chronic obstructive pulmonary disease: a national multicity study*. American journal of epidemiology, 2006. **163**(6): p. 579-588.
28. Babin, S.M., et al., *Pediatric patient asthma-related emergency department visits and admissions in Washington, DC, from 2001–2004, and associations with air quality, socio-economic status and age group*. Environmental Health, 2007. **6**(1): p. 9.
29. Tarihi:11.05.2019, D.S.Ö.W.H.O.E. 2014.
30. Yatkın, S. and A. Bayram, *The air borne particulate matter pollution in İzmir*. DEÜ Mühendislik Fakültesi, Fen ve Mühendislik Dergisi, 2007. **9**(2): p. 1527.
31. Tasić, M., et al., *Atmospheric aerosols and their influence on air quality in urban areas*. Facta universitatis-series: Physics, Chemistry and Technology, 2006. **4**(1): p. 83-91.
32. Aydınlar, B., H. Güven, and S. Kırksekiz, *Hava kirliliği ve modellemesi*. Sakarya Üniversitesi Çevre Mühendisliği Dergisi, 2009.
33. EPA, T.U.S.E.P.A., *Criteria Air Pollutants*. Particulate Matter, 2016.
34. Karpuzcu, M., *Çevre kirlenmesi ve kontrolü*. Vol. 28. 2012: KUBBEALTI PUBLISHING.
35. Muezzinoglu, A., *Hava Kirliliği ve Kontrolunun Esaslari*. 2000, İzmir: Dokuz Eylül Üniversitesi Yayinlari.
36. Organization, W.H., *Air quality guidelines: global update 2005: particulate matter, ozone, nitrogen dioxide, and sulfur dioxide*. 2006: World Health Organization.
37. Yang, C.-Y., M.-H. Cheng, and C.-C. Chen, *Effects of Asian dust storm events on hospital admissions for congestive heart failure in Taipei, Taiwan*. Journal of Toxicology and Environmental Health, Part A, 2009. **72**(5): p. 324-328.
38. Brunekreef, B. and S.T. Holgate, *Air pollution and health*. The lancet, 2002. **360**(9341): p. 1233-1242.
39. Dybing, E., et al., *Polycyclic aromatic hydrocarbons in ambient air and cancer, in Air Pollution and Cancer*. 2013, International Agency for Research on Cancer, WHO Press Geneva.

40. Straif, K., et al., *IARC Scientific Publication No. 161: Air Pollution and Cancer*. World Health Organization, Geneva, 2013.
41. KUNAY, D.Ş.B., *MANİSA'DA HAVA KİRLİLİĞİNİN ACİL SERVİSE BAŞVURAN ÇOCUKLARDA SOLUNUM YAKINMALARINA ETKİSİ*, in *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı*. 2018, T.C. MANİSA CELAL BAYAR ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ.
42. Organization, W.H., *Effects of air pollution on children's health and development: a review of the evidence* Erişim Tarihi:10.05.2019. 2005, Copenhagen: WHO Regional Office for Europe.
43. Gauderman WJ, C.R., Gilliland F, . *Association between air pollution and lung function growth in southern California children*. Am. J. Respir. Crit. Care. Med 2000, 2000: p. 1383-1390.
44. Schwartz, J., *Air pollution and children's health*. PEDIATRICS-SPRINGFIELD-, 2004. **113**(4): p. 1037-1043.
45. Bateson, T. and J. Schwartz, *Children's response to air pollutants J Toxicol Environ Health A 71: 238–243*. Find this article online, 2008.
46. Silverman, R.A. and K. Ito, *Age-related association of fine particles and ozone with severe acute asthma in New York City*. Journal of Allergy and Clinical Immunology, 2010. **125**(2): p. 367-373. e5.
47. Zemp E, E.S., Schindler C, ve ark., *Long-term ambient air pollution and Respiratory symptoms in adults* The SAPALDIA Team. Am J Respir Crit Care Med 1999.
48. Aydin, E., et al., *Effect of mometasone furoate nasal spray on the DNA of nasal mucosal cells*. 2018.
49. Tomac, N., et al. *Prevalence and risk factors for childhood asthma in Zonguldak, Turkey*. in *Allergy & Asthma Proceedings*. 2005.
50. Tecer, L.H., et al., *Particulate matter (PM_{2.5}, PM_{10-2.5}, and PM₁₀) and children's hospital admissions for asthma and respiratory diseases: A bidirectional case-crossover study*. Journal of Toxicology and Environmental Health, Part A, 2008. **71**(8): p. 512-520.
51. Tarihi:2006, W.H.O.R.O.f.E.E., *Air quality guidelines*. 2005.
52. GCRP, *The Impacts of Climate Change on Human Health in the United States*. The United States Global Change Research Program, USA, April, 2016.
53. (2010), H., *A Human Health Perspective on Climate Change*. The United States Department of Health and Human Services, USA., April, 2010.,
54. Babayiğit, M.A., et al., *Ankara Keçiören ilçe milli eğitim müdürlüğü'ne bağlı ilköğretim okullarının çevre sağlığı standardına uygunluk durumunun değerlendirilmesi*. Turkish Journal of Public Health, 2010. **8**(1): p. 19-29.
55. (W.H.O), D.S.Ö., *15.09.2019 ERİŞİM TARİHİ*. 2011.
56. Brown, M.S. and J.L. Goldstein, *Selective versus total insulin resistance: a pathogenic paradox*. Cell metabolism, 2008. **7**(2): p. 95-96.
57. Kahn, B.B. and J.S. Flier, *Obesity and insulin resistance*. The Journal of clinical investigation, 2000. **106**(4): p. 473-481.
58. Shulman, G.I., *Cellular mechanisms of insulin resistance*. The Journal of clinical investigation, 2000. **106**(2): p. 171-176.
59. Qatanani, M. and M.A. Lazar, *Mechanisms of obesity-associated insulin resistance: many choices on the menu*. Genes & development, 2007. **21**(12): p. 1443-1455.
60. Gordon, S., *Alternative activation of macrophages*. Nature reviews immunology, 2003. **3**(1): p. 23.
61. Odegaard, J.I. and A. Chawla, *Alternative macrophage activation and metabolism*. Annual Review of Pathology: Mechanisms of Disease, 2011. **6**: p. 275-297.

62. Nadadur, S.S. and J.W. Hollingsworth, *Air pollution and health effects*. 2015: Springer.
63. Xu, X., et al., *Long-term exposure to ambient fine particulate pollution induces insulin resistance and mitochondrial alteration in adipose tissue*. *Toxicological Sciences*, 2011. **124**(1): p. 88-98.
64. Saltiel, A.R. and C.R. Kahn, *Insulin signalling and the regulation of glucose and lipid metabolism*. *Nature*, 2001. **414**(6865): p. 799.
65. Künzli, N., et al., *Ambient air pollution and atherosclerosis in Los Angeles*. *Environ Health Perspect* 113: 201–206. 2005.
66. Bauer, M., et al., *Urban particulate matter air pollution is associated with subclinical atherosclerosis: results from the HNR (Heinz Nixdorf Recall) study*. *Journal of the American College of Cardiology*, 2010. **56**(22): p. 1803-1808.
67. Chen, L.C. and C. Nadziejko, *Effects of subchronic exposures to concentrated ambient particles (CAPs) in mice: V. CAPs exacerbate aortic plaque development in hyperlipidemic mice*. *Inhalation toxicology*, 2005. **17**(4-5): p. 217-224.
68. Soares, S.R.C., et al., *Air pollution and antibodies against modified lipoproteins are associated with atherosclerosis and vascular remodeling in hyperlipemic mice*. *Atherosclerosis*, 2009. **207**(2): p. 368-373.
69. Araujo, J.A. and A.E. Nel, *Particulate matter and atherosclerosis: role of particle size, composition and oxidative stress*. *Particle and fibre toxicology*, 2009. **6**(1): p. 24.
70. Ntziachristos, L., et al., *Relationship between redox activity and chemical speciation of size-fractionated particulate matter*. *Particle and fibre toxicology*, 2007. **4**(1): p. 5.
71. Ayres, J.G., et al., *Evaluating the toxicity of airborne particulate matter and nanoparticles by measuring oxidative stress potential—a workshop report and consensus statement*. *Inhalation toxicology*, 2008. **20**(1): p. 75-99.
72. Mustafić, H., et al., *Main air pollutants and myocardial infarction: a systematic review and meta-analysis*. *Jama*, 2012. **307**(7): p. 713-721.
73. Lewis, J.G., et al., *Exposure of C57BL/6 mice to carbon disulfide induces early lesions of atherosclerosis and enhances arterial fatty deposits induced by a high fat diet*. *Toxicological sciences: an official journal of the Society of Toxicology*, 1999. **49**(1): p. 124-132.
74. Chuang, G.C., et al., *Pulmonary ozone exposure induces vascular dysfunction, mitochondrial damage, and atherogenesis*. *American Journal of Physiology-Lung Cellular and Molecular Physiology*, 2009. **297**(2): p. L209-L216.
75. Campen, M.J., et al., *Inhaled diesel emissions alter atherosclerotic plaque composition in ApoE^{-/-} mice*. *Toxicology and applied pharmacology*, 2010. **242**(3): p. 310-317.
76. Lund, A.K., et al., *Gasoline exhaust emissions induce vascular remodeling pathways involved in atherosclerosis*. *Toxicological sciences*, 2006. **95**(2): p. 485-494.
77. Sun, Q., et al., *Ambient air pollution exaggerates adipose inflammation and insulin resistance in a mouse model of diet-induced obesity*. *Circulation*, 2009. **119**(4).
78. Ying, Z., et al., *Ambient particulates alter vascular function through induction of reactive oxygen and nitrogen species*. *Toxicological sciences*, 2009. **111**(1): p. 80-88.
79. Sun, Q., et al., *Long-term air pollution exposure and acceleration of atherosclerosis and vascular inflammation in an animal model*. *Jama*, 2005. **294**(23): p. 3003-3010.
80. Yin, F., et al., *Diesel exhaust induces systemic lipid peroxidation and development of dysfunctional pro-oxidant and pro-inflammatory high-density*

- lipoprotein*. Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology, 2013. **33**(6): p. 1153-1161.
81. Tamagawa, E., et al., *Particulate matter exposure induces persistent lung inflammation and endothelial dysfunction*. American Journal of Physiology-Lung Cellular and Molecular Physiology, 2008. **295**(1): p. L79-L85.
 82. Mutlu, G.M., et al., *Ambient particulate matter accelerates coagulation via an IL-6-dependent pathway*. The Journal of clinical investigation, 2007. **117**(10): p. 2952-2961.
 83. Nurkiewicz, T.R., et al., *Particulate matter exposure impairs systemic microvascular endothelium-dependent dilation*. Environmental health perspectives, 2004. **112**(13): p. 1299-1306.
 84. Nurkiewicz, T.R., et al., *Systemic microvascular dysfunction and inflammation after pulmonary particulate matter exposure*. Environmental health perspectives, 2005. **114**(3): p. 412-419.
 85. Bai, Y., A.K. Suzuki, and M. Sagai, *The cytotoxic effects of diesel exhaust particles on human pulmonary artery endothelial cells in vitro: role of active oxygen species*. Free Radical Biology and Medicine, 2001. **30**(5): p. 555-562.
 86. Hirano, S., et al., *Oxidative-stress potency of organic extracts of diesel exhaust and urban fine particles in rat heart microvessel endothelial cells*. Toxicology, 2003. **187**(2-3): p. 161-170.
 87. Li, Z., et al., *Pollutant particles enhanced H₂O₂ production from NAD (P) H oxidase and mitochondria in human pulmonary artery endothelial cells*. American Journal of Physiology-Cell Physiology, 2006. **291**(2): p. C357-C365.
 88. Lee, C.-C. and J.-J. Kang, *Extract of motorcycle exhaust particles induced macrophages apoptosis by calcium-dependent manner*. Chemical research in toxicology, 2002. **15**(12): p. 1534-1542.
 89. Imrich, C.-A.W.G.A. and H.D.Y. Ning, *Analysis of air pollution particulate-mediated oxidant stress in alveolar macrophages*. Journal of Toxicology and Environmental Health Part A, 1998. **54**(7): p. 529-545.
 90. Li, R., et al., *Ultrafine particles from diesel vehicle emissions at different driving cycles induce differential vascular pro-inflammatory responses: implication of chemical components and NF- κ B signaling*. Particle and fibre toxicology, 2010. **7**(1): p. 6.
 91. Montiel-Dávalos, A., et al., *Oxidative stress and apoptosis are induced in human endothelial cells exposed to urban particulate matter*. Toxicology in vitro, 2010. **24**(1): p. 135-141.
 92. Liu, L., et al., *Effects of indoor, outdoor, and personal exposure to particulate air pollution on cardiovascular physiology and systemic mediators in seniors*. Journal of Occupational and Environmental Medicine, 2009. **51**(9): p. 1088-1098.
 93. Medina-Navarro, R., et al., *Changes in human serum antioxidant capacity and peroxidation after four months of exposure to air pollutants*. Archives of medical research, 1997. **28**(2): p. 205-208.
 94. Sánchez-Rodríguez, M.A., et al., *Efficient antioxidant capacity against lipid peroxide levels in healthy elderly of Mexico City*. Environmental research, 2005. **97**(3): p. 322-329.
 95. Gunnison, A. and L.C. Chen, *Effects of subchronic exposures to concentrated ambient particles in mice: VI. gene expression in heart and lung tissue*. Inhalation toxicology, 2005. **17**(4-5): p. 225-233.
 96. Wang, T., et al., *Murine lung responses to ambient particulate matter: genomic analysis and influence on airway hyperresponsiveness*. Environmental health perspectives, 2008. **116**(11): p. 1500-1508.

97. Wise, H., et al., *Conventional and toxicogenomic assessment of the acute pulmonary damage induced by the instillation of Cardiff PM10 into the rat lung*. *Science of the total environment*, 2006. **360**(1-3): p. 60-67.
98. Suwa, T., et al., *Particulate air pollution induces progression of atherosclerosis*. *Journal of the American College of Cardiology*, 2002. **39**(6): p. 935-942.
99. Lei, Y.-C., et al., *Effects of concentrated ambient particles on airway responsiveness and pulmonary inflammation in pulmonary hypertensive rats*. *Inhalation toxicology*, 2004. **16**(11-12): p. 785-792.
100. Kampfrath, T., et al., *Chronic fine particulate matter exposure induces systemic vascular dysfunction via NADPH oxidase and TLR4 pathways*. *Circulation research*, 2011. **108**(6): p. 716-726.
101. Ito, T., et al., *Examination of mRNA expression in rat hearts and lungs for analysis of effects of exposure to concentrated ambient particles on cardiovascular function*. *Toxicology*, 2008. **243**(3): p. 271-283.
102. Heidenfelder, B.L., et al., *Comparative microarray analysis and pulmonary changes in Brown Norway rats exposed to ovalbumin and concentrated air particulates*. *Toxicological sciences*, 2009. **108**(1): p. 207-221.
103. Saldiva, P.H., et al., *Lung inflammation induced by concentrated ambient air particles is related to particle composition*. *American journal of respiratory and critical care medicine*, 2002. **165**(12): p. 1610-1617.
104. Morishita, M., et al., *Pulmonary retention of particulate matter is associated with airway inflammation in allergic rats exposed to air pollution in urban Detroit*. *Inhalation toxicology*, 2004. **16**(10): p. 663-674.
105. Li, R., et al., *Ambient ultrafine particles alter lipid metabolism and HDL antioxidant capacity in LDLR-null mice*. *Journal of lipid research*, 2013. **54**(6): p. 1608-1615.
106. Curtis, L., et al., *Adverse health effects of outdoor air pollutants*. *Environment international*, 2006. **32**(6): p. 815-830.
107. Künzli, N., et al., *Public-health impact of outdoor and traffic-related air pollution: a European assessment*. *The Lancet*, 2000. **356**(9232): p. 795-801.
108. Brunekreef, B. and S. Holgate, *Air pollution and health Lancet 360 (9341): 1233–1242*. Find this article online, 2002.
109. Simoni, M., et al., *Adverse effects of outdoor pollution in the elderly*. *Journal of thoracic disease*, 2015. **7**(1): p. 34.
110. Bellos, A., et al., *The burden of acute respiratory infections in crisis-affected populations: a systematic review*. *Conflict and health*, 2010. **4**(1): p. 3.
111. Shusterman, D., *The effects of air pollutants and irritants on the upper airway*. *Proceedings of the American Thoracic Society*, 2011. **8**(1): p. 101-105.
112. Brunekreef, B. and B. Forsberg, *Epidemiological evidence of effects of coarse airborne particles on health*. *European respiratory journal*, 2005. **26**(2): p. 309-318.
113. Bernstein, J.A., et al., *Health effects of air pollution*. *Journal of allergy and clinical immunology*, 2004. **114**(5): p. 1116-1123.
114. Lin, M., D.M. Stieb, and Y. Chen, *Coarse particulate matter and hospitalization for respiratory infections in children younger than 15 years in Toronto: a case-crossover analysis*. *Pediatrics-English Edition*, 2005. **116**(2): p. e235.
115. Huang, Y.-C.T., et al., *Fine ambient particles induce oxidative stress and metal binding genes in human alveolar macrophages*. *American journal of respiratory cell and molecular biology*, 2009. **41**(5): p. 544-552.
116. Castranova, V., et al., *Effect of exposure to diesel exhaust particles on the susceptibility of the lung to infection*. *Environmental health perspectives*, 2001. **109**(suppl 4): p. 609-612.

117. Sandora, T.J. and T.C. Sectish, *Community acquired pneumonia*. Nelson Textbook of Pediatrics, 19th ed, Philadelphia, Saunders, 2011.
118. Wenzel, R.P. and A.A. Fowler III, *Acute bronchitis*. New England journal of medicine, 2006. **355**(20): p. 2125-2130.
119. Sayiner, A., M. Polatlı, and L. Çöplü, *Türk Toraks Derneği Akut Bronşit ve KOAH ve Bronşektazi Alevlenmelerinde Antibiyotik Tedavisi Uzlaş Raporu*. Türk Toraks Dergisi, 2009. **10**(7): p. 3-7.
120. Yalçın, E., et al., *Türk Toraks Derneği Akut Bronşiyolit Tanı ve Tedavi Uzlaş Raporu 2009*. Türk Toraks Dergisi, 2009. **10**: p. 5-9.
121. Güler N, K.G., *Alt solunum yolları ve hastalıkları*. 2010.
122. Shah, S. and G.Q. Shariieff, *Pediatric respiratory infections*. Emergency medicine clinics of North America, 2007. **25**(4): p. 961-979.
123. Hall, C.B., *Respiratory syncytial virus and parainfluenza virus*. New England journal of medicine, 2001. **344**(25): p. 1917-1928.
124. Krugman, K.G., *Akut bronşiolit*. Kanra G. . Krugman'ın Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları, 2006: p. 497-501.
125. Maynard, R., *Key airborne pollutants—the impact on health*. Science of the Total Environment, 2004. **334**: p. 9-13.
126. Beasley, R. and T.I.S. of Asthma, *Worldwide variation in prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis, and atopic eczema: ISAAC*. The Lancet, 1998. **351**(9111): p. 1225-1232.
127. Brauer, M., et al., *Air pollution and development of asthma, allergy and infections in a birth cohort*. European Respiratory Journal, 2007. **29**(5): p. 879-888.
128. Clark, N.A., et al., *Effect of early life exposure to air pollution on development of childhood asthma*. Environmental health perspectives, 2009. **118**(2): p. 284-290.
129. Gehring, U., et al., *Traffic-related air pollution and the development of asthma and allergies during the first 8 years of life*. American journal of respiratory and critical care medicine, 2010. **181**(6): p. 596-603.
130. D'amato, G., et al., *Environmental risk factors and allergic bronchial asthma*. Clinical & Experimental Allergy, 2005. **35**(9): p. 1113-1124.
131. Sears, M.E. and S.J. Genuis, *Environmental determinants of chronic disease and medical approaches: recognition, avoidance, supportive therapy, and detoxification*. Journal of environmental and public health, 2012. **2012**.
132. Rajagopalan, S. and R.D. Brook, *The indoor-outdoor air-pollution continuum and the burden of cardiovascular disease: an opportunity for improving global health*. Global heart, 2012. **7**(3): p. 207.
133. Gercel-Taylor, C., et al., *Nanoparticle analysis of circulating cell-derived vesicles in ovarian cancer patients*. Analytical biochemistry, 2012. **428**(1): p. 44-53.
134. Seger, J., et al., *Obesity algorithm, presented by the American Society of Bariatric Physicians*. 2014.
135. Obezite, D. and H.Ç. Grubu, *Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği, Obezite Tanı ve Tedavi Kılavuzu*. 2014, Ankara.
136. Okorodudu, D., et al., *Diagnostic performance of body mass index to identify obesity as defined by body adiposity: a systematic review and meta-analysis*. International journal of obesity, 2010. **34**(5): p. 791.
137. De Lorenzo, A., et al., *Normal-weight obese syndrome: early inflammation?* The American journal of clinical nutrition, 2007. **85**(1): p. 40-45.
138. Oliveros, E., et al., *The concept of normal weight obesity*. Progress in cardiovascular diseases, 2014. **56**(4): p. 426-433.
139. Ogden, C., et al., *Prevalence of obesity among adults: United States, 2011-2012*. NCHS Data Brief no. 131. 2015.

140. Bays, H.E., et al., *Lipids and bariatric procedures part 1 of 2: scientific statement from the National Lipid Association, American Society for Metabolic and Bariatric Surgery, and obesity medicine association: FULL REPORT*. Journal of clinical lipidology, 2016. **10**(1): p. 33-57.
141. Bays, H., *Adiposopathy, "sick fat," Ockham's razor, and resolution of the obesity paradox*. Current atherosclerosis reports, 2014. **16**(5): p. 409.
142. Kishida, K., T. Funahashi, and I. Shimomura, *Adiponectin as a routine clinical biomarker*. Best practice & research Clinical endocrinology & metabolism, 2014. **28**(1): p. 119-130.
143. Schling, P. and G. Löffler, *Cross talk between adipose tissue cells: impact on pathophysiology*. Physiology, 2018.
144. Cinti, S., *The adipose organ at a glance*. Disease models & mechanisms, 2012. **5**(5): p. 588-594.
145. Awad, A.B. and P.G. Bradford, *Adipose tissue and inflammation*. 2009: CRC Press.
146. Dunmore, S.J. and J. Brown, *The role of adipokines in b-cell failure of type 2 diabetes*. J Endocrinol, 2013. **216**(1): p. 37-45.
147. Giordano, A., et al., *Regional-dependent increase of sympathetic innervation in rat white adipose tissue during prolonged fasting*. Journal of Histochemistry & Cytochemistry, 2005. **53**(6): p. 679-687.
148. Demirci, Ş. and G. Cennet, *Adipoz doku ve adipoz dokudan salgılanan bazı proteinler*. Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Dergisi. **5**(2): p. 155-179.
149. Mergen, M., et al., *Rapid communication: a novel melanocortin 4 receptor (MC4R) gene mutation associated with morbid obesity*. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 2001. **86**(7): p. 3448-3448.
150. Eckel, R.H., *Obesity and heart disease: a statement for healthcare professionals from the Nutrition Committee, American Heart Association*. Circulation, 1997. **96**(9): p. 3248-3250.
151. Reisin, E. and E.D. Frohlich, *Cardiovascular and respiratory pathophysiological alterations*. Archives of internal medicine, 1981. **141**(4): p. 431-434.
152. Helvacı, A., F.F. Tipi, and E. Belen, *Obeziteye bağlı kardiyovasküler hastalıklar*. Okmeydanı Tıp Dergisi, 2014. **30**: p. 5-14.
153. DeMarco, V.G., A.R. Aroor, and J.R. Sowers, *The pathophysiology of hypertension in patients with obesity*. Nature Reviews Endocrinology, 2014. **10**(6): p. 364.
154. Donaldson, K., et al., *Ambient particle inhalation and the cardiovascular system: potential mechanisms*. Environ Health Perspect 109 (suppl 4): 523–527. 2001.
155. Ghio, A.J., et al., *Exposure to concentrated ambient air particles alters hematologic indices in humans*. Inhalation toxicology, 2003. **15**(14): p. 1465-1478.
156. Dorneles, G.P., et al., *Cardiorespiratory fitness modulates the proportions of monocytes and T helper subsets in lean and obese men*. Scand J Med Sci Sports, 2019.
157. Schwartz, J., *Air pollution and blood markers of cardiovascular risk*. Environ Health Perspect 109 (suppl 3): 405–409. 2001.
158. Peters, A., et al., *Particulate air pollution is associated with an acute phase response in men. Results from the Monica–Augsburg Study*. European heart journal, 2001. **22**(14): p. 1198-1204.

Etik Kurul İzin Formu

S.B. İSTANBUL MEDENİYET ÜNİVERSİTESİ GÖZTEPE EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
KLİNİK ARAŞTIRMALARI ETİK KURULU (2013-KAEK-64)
KARAR FORMU

SAYI:

Tarih: 08.11.2018

KONU: Etik Kurulu Kararı

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Hava Kirliliği Parametrelerindeki Değişim İle Obez Hastalarındaki Metabolik Parametreler Arasındaki İlişki
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	

ETİK KURUL BİLGİLERİ	ETİK KURULUN ADI	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu
	AÇIK ADRESİ:	Doktor Erkin Cad. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi
	TELEFON	216 570 91 90
	FAKS	216 565 55 26
	E-POSTA	etik@sbgoztepehastanesi.gov.tr

BAŞVURU BİLGİLERİ	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Uzm. Dr. Hasan Hüseyin Mutlu	
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	Aile Hekimliği	
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	
	VARSA İDARİ SORUMLU UNVANI/ADI/SOYADI		
	DESTEKLEYİCİ		
	PROJE YÜRÜTÜCÜSÜ UNVANI/ADI/SOYADI (TÜBİTAK vb. gibi kaynaklardan destek alanlar için)		
	DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ		
	ARAŞTIRMANIN FAZİ VE TÜRÜ	FAZ 1	<input type="checkbox"/>
		FAZ 2	<input type="checkbox"/>
		FAZ 3	<input type="checkbox"/>
FAZ 4		<input type="checkbox"/>	
Gözlemsel ilaç çalışması		<input type="checkbox"/>	
Tıbbi cihaz klinik çalışması		<input type="checkbox"/>	
İn vitro tıbbi tanı cihazları ile yapılan performans değerlendirme çalışmaları		<input type="checkbox"/>	
İlaç dışı klinik araştırma		<input type="checkbox"/>	
Retrospektif		<input checked="" type="checkbox"/>	
ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER		TEK MERKEZ <input checked="" type="checkbox"/> ÇOK MERKEZLİ <input type="checkbox"/> ULUSAL <input type="checkbox"/> ULUSLARARASI <input type="checkbox"/>	

DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili		
		ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ			Türkçe <input type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU			Türkçe <input type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>
	OLGU RAPOR FORMU			Türkçe <input type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>
	ARAŞTIRMA BROŞÜRÜ			Türkçe <input type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>
DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	Belge Adı	Açıklama				
	SİGORTA	<input type="checkbox"/>				
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	<input type="checkbox"/>				
	BİYOLOJİK MATERYEL TRANSFER FORMU	<input type="checkbox"/>				
	İLAN	<input type="checkbox"/>				
	YILLIK BİLDİRİM	<input type="checkbox"/>				
	SONUÇ RAPORU	<input type="checkbox"/>				
	GÜVENLİLİK BİLDİRİMLERİ	<input type="checkbox"/>				
DİĞER:	<input type="checkbox"/>					
KARAR BİLGİLERİ	Karar No: 2018/0386	Tarih:08.11.2018				
	Yukarıda bilgileri verilen başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın/çalışmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve uygun bulunmuş olup araştırmanın/çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezlerde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına toplanan etik kurul üye tam sayısının salt çoğunluğu ile karar verilmiştir.					

Etik Kurul Başkanı

Unvanı/Adı/Soyadı: Prof. Dr. Derya Büyükkayhan

İmza:

S.B. İSTANBUL MEDENİYET ÜNİVERSİTESİ GÖZTEPE EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
KLİNİK ARAŞTIRMALARI ETİK KURULU (2013-KAEK-64)
KARAR FORMU

SAYI:

Tarih: 08.11.2018

KONU: Etik Kurulu Kararı

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Hava Kirliliği Parametrelerindeki Değişim İle Obez Hastalarındaki Metabolik Parametreler Arasındaki İlişki
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU	
ETİK KURULUN ÇALIŞMA ESASI	İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu
BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI:	

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet		Araştırma ile ilişki		Katılım *		İmza
			E	K	E	H	E	H	
Prof. Dr. Derya Büyükkayhan	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı	T.C. Sağlık Bakanlığı Zeynep Kamil Kadın ve Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Aytekin OĞUZ	İç Hastalıkları Anabilim Dalı	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Işıl MARAL	Halk Sağlığı Anabilim Dalı	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Asif Yıldırım	Üroloji	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Süleyman Daşdağ	Biyofizik	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Asiye KANBAY	Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Şükrü Sadık ÖNER	Tıbbi Farmakoloji	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Sıdıka Şeyma ÖZKANLI	Tıbbi Patoloji	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Yrd. Doç. Dr. Hacer Hicran Mutlu	Aile Hekimliği	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Avukat Mahmut ÇELİK	Avukat	Çelik Gönen Hukuk Bürosu	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	
Saliha Şahin	İşçi		E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	

*:Toplantıda Bulunma

Karar: Onaylandı Reddedildi

Etik Kurul Başkanı
Unvanı/Adı/Soyadı: Prof. Dr. Derya Büyükkayhan
İmza: