



Çevre Sağlığı
Temel Kaynak Dizisi
No : 3

ÇEVRE KİRLİLİĞİ VE İNSAN VÜCUDU

Doç. Dr. Çağatay GÜLER
Zakir ÇOBANOĞLU



TÜRKİYE CUMHURİYETİ

SAĞLIK BAKANLIĞI

Sağlık Projesi Genel Koordinatörlüğü

T.C

SAĞLIK BAKANLIĞI

Temel Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü

ÇEVRE KİRLİLİĞİ VE İNSAN VÜCUDU

Doç. Dr. Çağatay GÜLER
Zakir ÇOBANOGLU

Birinci Baskı

Ankara-1994

1. Basım : 3500 Adet -1994

ISBN 975-7572-51-9

Bu kitap, Sağlık Bakanlığı Temel Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü ve Sağlık Projesi Genel Koordinatörlüğü İşbirliği içerisinde yürütülen çevre sağlığı programı çerçevesinde kullanılmak üzere yazılmış ve çoğaltılmıştır. Birinci basımın telif hakları Sağlık Projesi Genel Koordinatörlüğüne aittir. Kaynak gösterilmeksizin yayınlarda kullanılamaz, alıntı yapılamaz.

Basıldığı Yer: **Aydoğdu Ofset** • Tel: 0 (312) 310 79 79 • ANKARA

ÖNSÖZ

Ülkemizde gerek Sağlık Bakanlığı gerekse ilgili diğer kurumların üzerinde büyük bir hassasiyetle durdukları ve son zamanlarda oldukça yoğun bir kamuoyunun oluştuğu **çevre sağlığı sorunları**, birinci basamakta görev yapan sağlık görevlilerinin öncelikli çalışma alanlarından birini oluşturmaktadır. Diğer sağlık sorunlarına göre daha çok işbirliği, daha fazla mevzuat bilgisi ve bilgilerdeki gelişmeleri daha yakın izlemeyi gerektiren çevre sağlığı çalışmaları da sağlık personelinin gözönünde tutması gereken en önemli noktalar; sorunlara duyarlı olmak, bilgisini sürekli tazelemek ve ilgili sektörlerle yakın işbirliği ortamları yaratmaya çalışmaktır.

Bakanlığımız, birinci basamak düzeyinde verilen koruyucu sağlık hizmetlerinde; sağlık personelinin, sürekli eğitimi kapsamında bilgi ve beceri yönünden dünyadaki gelişmeleri yakından izlemesi üzerinde hassasiyetle durmaktadır. Bunun için uygulamaya konulan hizmetiçi eğitim programları kapsamında çevre sağlığı konusundaki eğitimlerin başarıya ulaşmasının, ancak yazılı kaynakların da personele sunulması ile gerçekleştirilebileceği bilinmektedir.

Eğitilere ve uygulamalara temel oluşturması ve gereğinde bir başucu kitabı olarak kullanılması amacıyla hazırlanan bu bir dizi yayının, ülkemiz çevre sağlığı sorunları ile mücadele eden sağlık personelimiz için gerçekten yararlı olacağına inancımız sonsuzdur.

Temel Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü tarafından Sağlık Projesi Genel Koordinatörlüğü ile işbirliği içerisinde Birinci ve İkinci Sağlık Projeleri kapsamında yürütülmekte olan "Çevre Sağlığı Programı" hizmetiçi eğitimleri için hazırlanmış olan bu yayınların yakın bir gelecekte tüm sağlık çalışanları için vazgeçilmez birer kaynak olacağı ve pek çok yarar sağlayacağı ümidini taşımaktayım.

Yoğun bir mesaiye ek olarak yürüttükleri sonu gelmez umut ve çalışma isteği ile bu değerli ürünleri ortaya çıkaran yazarlarına tüm sağlık çalışanları adına teşekkür ederim.

Dr. O. Niyazi ÇAKMAK

Sağlık Projesi Genel Koordinatörü

Sevgili Meslektaşlarımız,

Çevresel etkenler giderek halk sağlığında daha büyük önem kazanmaktadır. Bu ağırlık bir yandan yeni çevresel etkenlerin etkili olmaya başlamasına bir yandan da diğer halk sağlığı sorunlarının kontrol edilmeye başlamasına bağlıdır.

Kişinin kendi sağlığının korunması ve geliştirilmesine yönelik uygulamalardan, doğrudan sorumlu olmasının yanısıra çevre ile ilgili olumsuz davranışların başkalarının sağlığını da tehlikeye düşürebilmesi, konunun önemli bir yasal düzenleme ve yaptırım sorunu olarak da karşımıza çıkmasına yol açmaktadır.

İnsanın dışındaki herşey çevrenin ögesidir. Çevre kişi üzerindeki dış etkilerin bütünüdür. Çevreyi önce doğal ve yapay çevre olarak ikiye ayırabiliriz.

Çevrede sağlığı doğrudan ya da dolaylı etkileyen önemli etkenler bulunmaktadır. Çevre bir yaşamı sürdürme ve sağlama sistemidir. Su, yiyecek ve barınak bu sistemin en önemli öğelerini oluşturur. Sağlık açısından baktığımızda çevre üç ana grupta incelenir: Fizik, biyolojik ve sosyokültürel çevre.

Hastalık nedenleri ise bünyesel ve çevresel nedenler olmak üzere iki grupta incelenebilir:

Bünyesel nedenler; gen, hormon ve metabolik kaynaklı olabilir. Bazı bünyesel nedenler bazı hastalıklara daha büyük oranda yakalanmaya yol açabilmektedir. Bunlar insan iç ortamı ile ilişkili bir durumdur. İnsan dış çevrenin etkilerine genetik yapısı ile cevap vermektedir.

Çevresel nedenlerin birincisi fiziksel nedenlerdir. Sıcaklık, soğuk, ışın, travma, içme ve kullanma suyu, atıklar, konut sağlığı, iklim koşulları, hava ve su kirliliği, giyeceklerimiz, kamuya açık yerler, sağlığa az ya da çok zarar verebilme olasılığı olan kuruluşlar, mezarlıklar başlıca fiziksel çevre öğeleridir. Çevresel nedenlerin ikincisi kimyasal nedenlerdir. Bunlar, zehirler, kanser oluşuna neden olan bazı etkenler örnek olarak verilebilir. Temel madde eksiklikleri üçüncü neden olarak ele alınabilir. Bazı maddeler vardır ki insanın sağlıklı olabilmesi ve yaşamsal olayların yürütülebilmesi için dışarıdan alınmaları gerekir. İnsan ya da canlı bunu vücudundaki temel yapı taşlarından sentez edemez. Buna temel maddeler denmektedir. (Vitaminler, esansiyel aminoasitler veya yağ asitleri, mineraller gibi.) Çevredeki biyolojik etkenler ise mikroorganizmalar, asalaklar, mantarlar ve diğer etkenlerden oluşmaktadır. Bunlar canlı vücudunda hastalık yapabilirler. Çağdaş yaşamda sık rastlanan stres vb. durumların dahil olduğu psikolojik etmenlerle, sosyokültürel ve ekonomik etmenleri de çevresel etkenler arasında sayabiliriz.

Bu durumda çevre; hastalıklar için zemin hazırlayan, doğrudan hastalık nedeni olabilen, bazı hastalıkların gidişini ve sonucunu etkileyen, bazı hastalıkların da yayılmasını kolaylaştıran bir faktör olarak karşımıza çıkmaktadır. Bütün çevre olumsuzluk-

ları her dört etkiye de neden olabilir. Hava, su, toprak kirlenmesi doğrudan hastalık nedeni olabildiği gibi, bir kısım hastalıkların yayılımını kolaylaştırabilir ya da bir kısım hastalığın gidişini etkileyebilir.

Fizik ve biyolojik çevre yakından ilişkilidir. Sözelimi iklim canlıların yaşaması ve çoğalmasıyla yakından ilişkilidir. Jeolojik ve coğrafik özellikler toplumlar arasındaki bağlantıyı oluşturmaktadır ve hastalık etkenlerinin yayılımıyla da bağlantısı olabilir.

İnsanlarca oluşturulan yapay çevre koşulları insanlar ve insan toplulukları üzerinde giderek çok daha önemli boyutlarda etkili olmaya başlamıştır. Uzay yolculukları veya denizaltı bilimsel araştırma merkezlerinde olduğu gibi kimi zaman da bu yapay çevre koşulları kişinin varlığını sürdürebilmesi için vazgeçilmez durumdadır.

Çevre sağlığı, bir çok meslek grubunun ekip hizmeti sunmasını gerektiren önemli bir sağlık sorunudur. Bir çok sektörün işbirliği olmadan çevre sağlığı sorunlarının çözümü mümkün olmaz. Toplumun ekonomik yapısı, ekonomik kalkınma çabaları ile bağlantılı olup, kentleşme süreci ile de yakından ilişkilidir. Bunun sonucunda başlangıçta alınacak koruyucu önlemler pahalı gibi görünürse de, sonradan bozulan çevrenin düzeltilmesiyle ilgili çabaların maliyeti ve olumsuz sonuçları gözönüne alındığında daha ucuz bir yöntemdir.

Çevre sağlığı, çevre fizyolojisi, uygulamalı fizyoloji gibi bitim dalları ile yakından ilişkilidir. Uygulamalı fizyoloji ve çevre fizyolojisi çevredeki olumsuz etmenlerin insan ve canlı fizyolojisi üzerindeki etkilerini incelemektedir. Çevre sağlığı halk sağlığının da önemli bir koludur. Sağlık elemanları, sağlık ve çevre mühendisleri çevre sağlığı konusunda işbirliği yapmak zorundadır. Sağlık elemanları çevresel öğelerin sağlık üzerindeki etkilerini belirleyerek çevre mühendislerine yol gösterirler.

Canlıyı olumsuz etkileyen maddeler genel olarak toksik maddeler olarak adlandırılmaktadır. Zehir anlamına gelir. Toksikoloji günümüzde tek başına bir bilim dalı olarak önemli bir çalışma alanı haline gelmiştir. Klinik toksikoloji, adli toksikoloji gibi dalların yanısıra giderek çevresel toksikoloji dalları da gelişmiştir. Toksikoloji bu açıdan farmokoloji, patoloji, beslenme ve halk sağlığı dallarıyla yakından ilişkilidir. Toksik maddelerin etkilerinin ilaç yan etkileri, orjinleri, etkileme süreci gibi özelliklerine dayanarak yapılması mümkündür. Toksik maddeden etkilenmenin değerlendirilmesi, doz cevap ilişkileri giderek büyük önem kazanan alanlar olarak karşımıza çıkmaktadır.

Uzun yıllar toplum hekimliği görüşünün hijyenden farklılığı vurgulandı. Bu vurgulama çoğu genç hekimde hijyen kavramının yok sayıldığı gibi bir yanlış anlamaya yol açtı. Oysa bu yaklaşımın amacı toplum hekimliği görüşünün hijyen kavramına göre daha çağdaş bir yaklaşım olduğunu vurgulamaktı. 1800'lü yılların halk sağlığı yaklaşımının temeli olan hijyenin yadsınması veya yok sayılması söz konusu değildi.

Çevre sağlığının konuları gözden geçirildiğinde çoğunun alınacak önlemlerle radikal olarak ortadan kaldırılabilir özellik taşıması hekimlerde gelecekte çevre ile heki-

min doğrudan ilişkisinin kalmayacağı şeklinde yanlış bir kanı da uyandırdı. Bu yanlış kanının dayandığı temeller yok değildi. Bir kanalizasyon sisteminin kurulması, buna bağlı arıtım tesislerinin varlığı insan atıkları ile ilgili bir çok sorunun ortadan kalkmasını sağlayabilirdi. Ancak günümüzde ortaya çıkan sorunlar hekimin çevre sağlığı konulan arasında işlenen bazı temel sorunlarla doğrudan ilişkisinin kalmamasına karşın, çevre sorununun önemli bir boyutunun doğrudan ilgisi olmak zorunda kalacağını gösterdi. Günümüz kaynakları bunu kısaca **çevre hekimliği** terimiyle tanımlamaktadır.

Öte yandan radikal önlemlerle ortadan kaldırılabilir olan çevre sağlığı sorunlarında da toplum bireylerine ve topluluklara yer, zaman ve kişi özelliklerine uygun, pratik çözüm önerileri götürülmedikçe teknik danışmanlık hizmeti sağlanamadıkça ilerleme sağlanması çok zordur. Kimi zaman tek bir beldenin bütün köyleri için geçerli bir uygulama biçiminin sunulabilmesi bile zor olmaktadır. Oysa hızla gelişen teknolojiye uyum sağlama çabası içerisindeki ülkemizde yapılan her düzenleme doğrudan ve dolaylı olarak sağlık personeline önemli görevler yüklemektedir. Ülkemizde çevre sağlığı ile ilgili mevzuatın sağlık personeline yüklediği görevler sanıldığından çok ağırdır. Çevre hekimliği yaklaşımı esas alındığında hekim ve sağlık personelinin eğitiminde görev alacak personelin eğitiminde tartışılması gereken konular oldukça kapsamlıdır. Mevzuattaki görev ve yetki karmaşaları ortadan kaldırılamadığı sürece bu kapsam doğrudan ve dolaylı olarak alanda çalışan personel tarafından dile getirilecektir. Kimi sanayileşmiş illerde içerik istemi daha çok sanayi tesislerinin çevresel etki değerlendirilmesi ile bağlantılı olmaktadır.

Bütün bu noktalar esas alındığında kolay yenilenebilir, kısa ve birbirine bağımlı olmadan ilgili bölümlerin sık sık gözden geçirebildiği bir kaynak kitapçıklar dizisinin yararlı olacağı sonucuna varılmıştır. Yapılacak katkı ve önerilerle daha da gelişeceğine inandığımız bu dizinin yararlı olmasını diliyoruz.

Doç.Dr. Çağatay GÜLER

H.Ü. Tıp Fakültesi

Halk Sağlığı Anabilim Dalı

Zakir ÇOBANOĞLU

T.C. Sağlık Bakanlığı

Temel Sağlık Hizmetleri

Genel Müdürlüğü

İÇİNDEKİLER

ÇEVRE KİRLİLİĞİ VE İNSAN VÜCUDU	11
KAYNAKLAR.....	22

ÇEVRE KİRLİLİĞİ VE İNSAN VÜCUDU

İç ve dış çevre (ortam):

Çevre kişi açısından ele alındığında bir iç çevre bir de dış çevreden sözedilmektedir. Bu iki çevre arasında üç temel engel deri, akciğer, gastrointestinal sistemdir. (1, 2) Çoğu kez derinin dış etkilenimden bir dereceye kadar korunabileceği, gastrointestinal sistemin korunmasının ise daha kolay olacağına inanılmaktadır. Bunlar içerisinde savunulması daha güç olan sistemin akciğerler olduğu belirtilmektedir (1 - 5). İşyeri etkilenimi açısından akciğerler en çok araştırılan organ ve solunum sistemi de en çok değerlendirilen sistemi oluşturmaktadır.

Çevresel kirletici etmenlerin insan vücudu ve organlar üzerindeki etkisinin bilinmesi klinisyenin çevre kirlenmesiyle ilgili sağlık sorunlarının belirlenmesine yönelik katkılarını artıracaktır. Gelişmekte olan ülkelerde bir çok hekim klasik çevre sağlığı konularını ikinci derecede ele almakta, çoğunda alınacak alt yapı önlemleriyle bu sorunların ortadan kalkacağı, artık hekimin ve sağlık personelinin çevre sağlığı sorunlarıyla ilgisinin azalacağı düşünülmektedir. Oysa çevresel etkilenim nonspesifik yakınmalarla gelen bir çok kişinin sağlık sorunun temelini oluşturmaktadır.

Klinik uygulamalarda hekimin yapacağı gözlem ve kuracağı bağlantılar gelecekte alınacak önlemler açısından yol gösterici olacaktır. Hekim ayrıntılı bir çevresel etkilenim öyküsü almak zorundadır. İşyeri hekimleri işyeri bazında özelleştiklerinde çoğu kez belirlenmiş ve bilinen bazı etkilenimlerde yoğunlaşmakta, tehlikeli olabileceği bilinen maddelerin izin verilen değerleri aşmış olduğunu izlemekle görevli bir kişi gibi davranmaktadır. Oysa kişi ve grup özelinde farkına varılmayan bir çok etkilenim olabilir. Birçok kirletici etmenin birbiriyle etkileşimine bağlı önemli sağlık sorunları ortaya çıkabilir.

Deri, akciğer ve gastrointestinal sistemin insan vücudunun çevresel etkilenimine karşı oluşturduğu savunma mekanizmaları giderek daha iyi anlaşılmaya başlanmıştır. Bu mekanizmaların kavranması, etkilenimle ilgili biyomarkerları belirlemeye yönelik çabalara önemli katkılar yapacaktır.

Üç temel koruyucu engel:

Deri doğrudan dış ortamla vücudun arasında yer alan en önemli koruyucu bariyerlerden birisidir. Derideki her tabakanın söz konusu savunma mekanizmasında önemli rol oynadığı bilinmektedir. Deri epidermis ve dermis birlikte önemli ve karmaşık bir savunma hattı oluşturmaktadır. Her deri katmanında önemli boyutta değişik işlevlere sahip savunma hücreleri ve organcıkları bulunmaktadır. Derinin en üst tabakasını oluşturan boynuzsu tabaka belki de vücudumuzun çevresel kirleticilere karşı ilk savunma ve direnme engelini oluşturmaktadır. Derinin çevreden gelen kimyasallara karşı metabolik özelliğinin bulunduğu anlaşılması önemini bir kez daha arttırmıştır. Derideki yaralanmalar ve zedelenmelerin bu savunma mekanizmasını önemli ölçüde azalttığı bilinmektedir.

Akciğerler:

Akciğerlerde gaz ve parçacık etkilenimine maruz kalan organlar olarak önemli koruyucu mekanizmalara sahiptir. Varolan savunma mekanizmalarını önemli boyutta etkilemekte olan davranışlardan birisinin sigara içilmesi olduğu anlaşılmaktadır. Sigara kendisi doğrudan bir pollutan olarak etkili olurken, diğer kirletici etmenlere karşı vücut savunma sisteminin de azalmasına ve etkisiz kalmasına yol açmaktadır. Bu durum pasif sigara içicilerinin savunma mekanizmaları açısından çok daha büyük önem kazanmaktadır. Kirletici etmenlerin bulunduğu ortamda başkasının içtiği sigara dumanının kirleticiliğiyle etkilenim boyutu daha da büyümektedir. Dismotil silya sendromu gibi bir çok konjenital defekt akciğerlerin savunma mekanizmasıyla ilgili önemli sorunlar ortaya çıkarmaktadır.

Gastrointestinal sistem :

Çevredeki olumsuz etkilere vücutu korumakta olan çok önemli bir savunma sistemi oluşturmaktadır. Gastrointestinal sistemin sağladığı savunma olanakları arasında salgılar, enzimler, mukus, mikroflora, epitel ve bağışıklık sistemi sayılabilir. Mukoza metabolizması, mukozadan salgılanma ve mukozaya dökülmesi bu savunma sisteminde önemli rol oynayan bir diğer mekanizmadır. Sindirim kanalının yapısal özelliklerini etkileyen bir çok değişken söz gelimi yaş, cins, beslenme, besin maddeleri içerisindeki yabancı kimyasallar bağırsak savunma mekanizmasının etkinliğini önemli boyutta değiştirir.

1. Deri ve Çevre kirliliği

Deri vücudun çevre ile temel karşılaşım yüzeyini oluşturmaktadır. Çevredeki potansiyel toksik etmenlerin çevreden vücuda girmesini engelleyecek koruyucu bir engel oluşturmaktadır. Yine vücudun temel öğelerinin de iç ortadan dışarıya sızmasına da engel olmaktadır. Çevredeki fiziksel kuvvetlerin yırtıcı ve gerici etkilerine dayanabilecek esnekliğe de sahip olması gerekir.

Deri iki bölümden oluşmaktadır. Üstte epidermis ve altta bulunan dermis bölümü. Epidermiste stratifiye skuamaz epitel hücreleri bulunmaktadır ve bazal tabakası ise spinöz hücrelerle çoğalma özelliğine sahip hücrelerden oluşmaktadır. Ayrıca çoğalma özelliğine sahip olmayan keratinositler bulunur. Bunlar daha sonra yüzeydeki stratum korneumun yapısına girerler. Boynuzsu tabaka veya stratum korneum keratinden zengindir. Keratin 40 - 70 kilodaltonluk heliks özelliğinde proteinlerdir. Gerek kültüre keratinositlerde gerekse skuamoz hücreli karsinomalar gibi malign epidermal tümörlerde subünitlerin büyüklük dağılımı açısından normal bazal hücredekine benzer özellik göstermektedir. Epidermal neoplazmalarda translasyon özelliğine sahip olmayan yüksek moleküler ağırlıklı Keratin polipeptidlerini kodlayan maskelenmiş RNA'lar bu-

lunmaktadır. Terminal olarak diferansiye keratinositler keratin popipeptidlerin yanısıra plazma membranının altında protein bir kılıf oluşturmaktadır. Stratum korneumun içerisinde keratin filamentlerinin gömülü olduğu filaggrin denilen bir matriks proteini de bulunmaktadır. Bu matriks protein oldukça yüksek polar katyonik özellik taşır ve keratin filamentlerinin makrofilamentler halinde bir araya gelmesine neden olur. Stratum korneumdaki yapısal özellik çevresel kimyasalların insan derisi tarafından emilimini engelleyen bir bariyer olarak işlev görülmesinde en önemli rolü oynamaktadır. (8)

İnsan epidermis keratinin yanısıra lipid bakımından da zengindir. Lipidlerin de önemli epidermal bariyer işlevi vardır. (9) Lipidlerin temel kaynağı sebace bezlerdir. Ancak epidermal hücrelerin kendilerinin de değişik lipidlerin oluşumunda rol oynamaktadırlar.

Stratum korneumda hücre adhezyonuna katkıda bulunmaktadırlar (1)

Deri ayrıca vücudun immünolojik cevaplarında büyük rol oynamaktadır. Deri; skin associated leymphoid tissue olarak adlandırılan (SALT) lenfoid hücreler, retiküler hücreler ve oldukça organize lenfoid organlardan oluşmuş bir yapıya sahiptir. İmmünolojik sistemin temel görevi Langerhans hücreleri olarak bilinen dendritik hücreler tarafından lenfositlere antijenin sunulmasıdır. Deriye yakın olan lenfoid düğümler işlenen antijenlerin verdiği antijenik sinyallere yanıt vermektir. (10) İnterleukin 1 e çok benzeyen epidermal hücrelerden türemiş timosit aktive edici faktör (ETAF) keratinositlerce salgılanmaktadır. Bu mekanizma deride kutaneal neoplazmalar ve belirli enfeksiyonlardan koruyucu bir özellik oluşmasını sağlamaktadır. Derinin solar radyasyonla etkileşimi süpresör T hücresi aktivitesi dahil olmak üzere bir çok etkinliğin antijenik uyarılara bağlı olarak ortaya çıkmasına yol açar. Bu yanıt solar radyasyonla deri kanseri arasındaki bağlantıda önemli rol oynar. Melanositlerce yapılan melanin ultraviyole ve görünür spekturumun absorpsiyonunda etkilidir. Böylece epidermiste güneş etkilenimine bağlı olarak ortaya çıkan serbest radikallerin etkin biçimde engellenmesini sağlamaktadır.

Ter bezleri:

Deride iki büyük ter bezi grubu bulunmaktadır. Bunlar ektrin ve apokrin bezlerdir. Ektrin bezler bütün vücutta yaygın olarak bulunurken apokrin bezler koltuk altı ve perine bölgelerinde yer alır. Bunlar kıl folliküllerine yakın bulunmaktadır ve sebace bezlerle yakın ilişkidir. Bunların kanalları kıl folliküllerinin kanalına açılmaktadır. Sebace bezler dermiste yeralan holokrin bezlerdir. El ayası, ayak tabanı ve ayakların sırt bölgesi hariç olmak üzere yaygın olarak bulunmaktadır. Sebum salgılanması androjenik etkiyle artmakta östrojenik etkiye bağlı olarak ise suprese olmaktadır. Salgısı olan sebumun hafif antibakteriyel ve antifungal etkisi vardır.

Derimizin İşlevleri:

İnsan dermisinin başlıca fonksiyonel rolü çevre ve vücut arasında önemli bir yüzeysel bariyer oluşturmaktır. Stratum korneumun çıkartılması transepidermal su kaybını büyük oranda arttırmaktadır. İn vitro epidermis çalışmaları değişik kimyasallara karşı in vitro bariyer görevini açık olarak göstermiştir.

Perkutaneal emilim beş evrede incelenebilir:

1. Kimyasal moleküllerinin stratum korneumdan emilmesi
2. Moleküllerin stratum korneumda diffüzyonu
3. Canlı epidermise ulaşmaları
4. Canlı epidermis aracılığı ile damar sistemine ulaşabilecekleri üst epidermis içerisine girmeleri
5. Bunların dolaşıma taşınmaları.

Bu nedenle stratum korneumdan diffüzyon aslında Kız belirleyici evreyi oluşturmaktadır.

Stratum korneumun göreceli geçirgenliğinin en önemli sonuçlarından birisi rezervuar etkisidir. Stratum korneumdan yavaş olarak salınan bazı ilaçlar uzun süre önemli bir farmakolojik etki yapmaktadır. Perkutaneal emilim taşıyıcı maddenin solubilité özelliği ile de değişim gösterir.

Genel olarak çevresel kirlenme özelliği olan kimyasalların deriden önemli boyutta emilimi zordur. Ancak heksaklorofen gibi topikal kullanımlı bazı maddeler önemli olabilir. Bir çok sabun ve diğer temizleyici ajanın içerisinde bulunan heksaklorofen önceleri hemen hemen hiç zararsız sayılırken, Fransa'da bunu bulunduran talk kullanılan bebeklerin ani ölümleri ortaya çıktı. Bunda epidermal bariyerin yeterli olmadığı prematürelerde kullanılmış olmasının, ıslak ve nemli olan diyaper bölgeye tatbik edilmiş olmasının emilimi kolaylaştırması en önemli faktör olarak belirtilmiştir. Yine gama benzen hidroklörür yani lindan nontoksik bir madde olmasına karşın prematüre bebeklerde topikal uygulamada beklenenin 17 katı bir düzeye ulaşmıştır (16). Bütün bunlar derinin bariyer etkisinin önemini ortaya koyan önemli bulgulardır. Deriyle ilgili her fonksiyon yetersizliğinde emilim olasılığı akla gelmek zorundadır.

Deri insan vücudunun en geniş organlarından birisidir. Derinin endojen ve eksojen bir takım maddeleri metabolize edebilme özelliği vardır. İlaçlar, steroid hormonlar ve kimyasallar deride metabolize olarak özelliklerinde önemli değişiklikler oluşabilir. Belirli polisiklik hidrokarbonların kutaneal karsinojenik etkilerini gösterebilmeleri için etkin olarak metabolize edilmeleri gerekmektedir (17). Memeli epidermisinde benzo

(a) piren gibi polisiklik aromatik hidrokarbonların reaktif onkojenik metabolitlere çevrilmesini sağlayan P - 450 - bağımlı mikrozomal enzim aktivitesi bulunmaktadır. (Bu özellikler derideki toksik travmanın temel nedenlerinden birisini oluşturmaktadır.

Deri değişik kimyasalların dış ortamdan ve işyerinden ev kapalı ortamına taşınmasında da önemli bir rol oynayabilir. Deri kendisine bulaşan kimyasalların bir bölümünü uzun süre bünyesinde tutabilmektedir. Kimi zaman deri salgıları deride metabolize olabilen bazı kimyasalların yeniden deri yüzeyine çıkmasına neden olabilir. Deri dış yüzünde de bir çok kimyasalın uzun süre varlığını sürdürmesini sağlamaktadır. Bu olumlu bazı savunma mekanizmalarının tutma etkisi sonucu zehirleyici ve zararlı bir mekanizma olarak etkilemesine yol açabilir.

2. Akciğerler ve çevre kirliliği

Solunum sistemi sağlığın sürdürülmesi ve hastalıkların önlenmesinde önemli bir rol üstlenmektedir.

Solunum sistemi sağlığın sürdürülmesi ve hastalıkların önlenmesinde önemli bir rol üstlenmektedir. Gaz değişimi sırasında solunum sistemi çevresel kirleticilere karşı ilk koruyucu engeli oluşturur. Akciğerler her gün önemli boyutta zararlı gaz ve parçacık içeren onbin litreyi aşkın gazla karşılaşmaktadır.

Akciğerlerde iki temel bölge bulunmaktadır. Bunlardan birisi iletilen havayolları, diğeri ise gaz değişiminin gerçekleştiği alveolar bölgedir (36). Savunma mekanizması bakımından bu iki bölgenin önemli farklılıklar gösterdiği bilinmektedir. Suda çözünen gazlar kükürt dioksit ve amonyak iletim kanallarının proksimalinde emilmektedir. Göreceli olarak insoluble özellikteki ozon ve nitrojen gazları ise mukoza ile kaplı olmayan alveoler bölge üzerinde etkili olmaktadır (36).

Çevresel kirleticiler ajanlara karşı akciğerlerin önemli engelleyici mekanizmalarını kısaca özetlemek istersek ilk mekanizma nonspesifik savunma mekanizmalarıdır. Bunlar:

1. Filtrasyon ve sıkıştırma
2. Mukosilyer sistem
3. Hapşırma ve öksürme
4. Epitelyal engeller
5. Fagositöz

Hava yolları burundan başlayarak alveollere kadar bazı parçacıkları selektif olarak süzer. 50 mikrometre çapındaki büyük parçacıklar genellikle burun ve farenkste

sıkıştırılarak tutulmaktadır. 10 mikrometreden küçük parçacıklar alveoler odağa ulaşabilmektedir (37). 17 - 20 mikrometre çapındaki mantar sporları genellikle üst solunum kanallarında etkili olabilmektedir. Solunum yollarında fagositoz alveoler makrofajlar ve polimorfonükleer lökositlerce gerçekleştirilir. Parçacıkların yutulması, mikrobiyal organizmaların öldürülmesi, antijenlerin lenfostillere sunulması temel etkileri arasındadır. Bütün bunların açıkça gösterdiği gibi parçacıkların büyüklüğü ve suda çözünürlük etkilenim derecesinin belirlenmesi açısından özellikle önem taşımaktadır.

Solunum yollarının sağladığı ikinci koruyucu mekanizma özgül immün savunma mekanizmasıdır. Bu hücresel immünite tarafından sağlanır. B lenfositleri tarafından gerçekleştirilir ve IgA, E ve G gibi özgül antitadiler aracılığıyla yerine getirilir. Hücresel immünite T lenfositlerce yerine getirilen bir immün mekanizmadır. Gecikmiş hipersensitivite ve T hücresi stotoksitesi kapsamaktadır.

Üçüncü savunma mekanizması ksenobiyotiklerin pulmoner olarak metabolize edilmesidir. Trakeal bronkiyal epitel, silialı hücreler ve pulmonermakrofajlarda tip II mikst fonksiyonlu oksidazlar vardır. Bunlar ksenebiyotiklerin metabolize edilmesini sağlamaktadır.

Dördüncü mekanizma antioksidan mekanizmadır. Akciğerde antioksidaz enzim sistemi ve suda çözünen antioksidanlar bulunmaktadır. Antioksidan enzim sistemi katalaz, süperoksit dismutaz, glutasyon redoks siklusunun enzimlerini kapsamaktadır. Yağda çözünen antioksidanlardan E vitamini, beta karoten, bilirubin de bulunmaktadır. Suda çözünen antioksidanlar ise C vitamini, ürik asit, sistein vb. gibi antioksidanlardır. Bütün bunlar akciğerlerin önemli bir savunma mekanizması oluşturmada en önemli etmenlerdir.

Beşinci koruma mekanizması ise koruyucu proteinlerle sağlanan biyokimyasal savunma mekanizmasıdır. Alfa -1 antitripsin, alfa 2 makrolobulin gibi etmenlerdir.

Akciğerde parçacıkların birikimini etkileyen etmenler:

1. Eylemsizlik etkisi:

Eylemsizlik etkisi hava akım değişikliklerine rağmen parçacıkların düz bir çizgi üzerinde hareketlerini sürdürme eğilimini açıklamaktadır. 2 mikrometreden büyük parçacıkların birikiminde bu etki çok önemlidir. Nazofarenkste veya trakeobronkiyal ağaçta hava akım doğrultusundaki ani değişiklikler sonucu büyük parçacıkların çoğu üst solunum yollarında ve büyük hava yollarında yığılmaktadır.

2. Sedimentasyon

Havadaki parçacıkların yerçekimi etkisiyle çökelme eğilimidir. Her parçacık çevreleyen gazın viskozitesi, parçacık dansitesi ve çapının karesiyle belirlenen sabit

bir hızla düşmektedir. Sabit hıza terminal hız denmektedir. Genellikle 0.1 mikrometre ile 5.0 mikrometre büyüklükteki parçacıklarca etkilenen bir düşme söz konusudur.

3. Diffüzyon

Hava ile parçacık ve moleküllerin karışmasında Brownian hareket adı verilen random hareketler etkilidir. Bu yollar parçacıklar bir hacimden diğerine geçer. Sonuçta hareket alanı dar olduğundan 2 mikrometreden küçük olan parçacıklar terminal bronkiyoller ve alveollerde birikmektedir.

Ayrıca hava akımı, solunum özellikleri ve değişiklikleri de parçacıkların akciğerde birikmesinde etkili olmaktadır.

Kirletici gazların alınımını etkileyen etmenler:

Bir takım kirletici gazların akciğerlere girmesini engellemek kolay değildir. Kirletici gazlar hava içerisinde basit karışımlar olarak yer alır. Özel koşullarda havada tepkimelelere girebilmektedirler. Bunların karaciğerlere ulaşmasında çözünürlük, akım hızı ve etkilenim süresi önemlidir.

1. Çözünürlük

Çözünürlük bir çözünen maddenin çözücü ortamda erimesini tanımlar. Burada çözücü epitelyal örtünün sıvısıdır. Bunun sonucunda en çözünür nitelikteki gaz solunum yolunun proksimal bölümlerinden daha kolay ve büyük oranda emilecektir.

Bu durumda solunum yolunu döşemekte olan sıvının niteliği hakkında tam bilgimiz bulunmamaktadır.

Bu nedenle söz konusu döşeyici sıvının özelliklerini her tarafta değişmez sayma durumundayız. Konuyla ilgili ayrıntılı bilgi olmadığı için genellikle çözünürlük söz konusu olduğunda sadece kirletici gazın çözünme özelliği esas alınmaktadır.

2. Akım hızı

Yapılan önemli bilimsel çalışmalar sonucu akım hızının gazın bulunduğu emilimi arttırdığını göstermektedir. (21).

3. Etkilenim süresi

Etkilenim süresi uzadığında sıvı döşeyici tabaka ile temas süresinin uzayacağı açıktır. Ancak bunda ikinci bir mekanizma daha etkilidir. Etki süresi uzadıkça gaz döşeyici sıvı tabakanın kimyasal ve biyolojik bileşimini değiştirmekte; sonuçta emilim özelliğini artırabilmektedir. Akciğerler önemli bir giriş kapısı olarak zararlı gazların etkisine açık organları oluşturmaktadır. Sigara içimi gibi zararlı bazı etkiler, kirli hava etmenlerinin azaltılması en kolay müdahale edilebilir etkilenim bölgelerinden birisi olduğunu ortaya koymaktadır. Bunun yapılabilmesi için etkinin, etkenin iyi bilinmesi, söz konusu etmenlerin havada izlenmesi gerekmektedir.

Değişik çevresel kimyasallarla akciğerlerin etkileşimi:

Sık rastlanan gazların bir bölümü akciğerlerde oksijenin yerini almakta ve ölüme neden olmaktadır. Bunlar arasında karbondioksit, karbonmonoksit, hidrojen siyanür, hidrojen sülfür, fetan ve florokarbonlar sayılabilir, oksijenin yerini alan gazlar : 10 un altındaki konsantrasyonlarda solunumu stimüle etmektedir ancak bunun üzerindeki oranlarda solunumu deprese eder ve anestetik özelliğe sahiptir.

Bir kısım oksitleyici gazlar ise oksidan gazlar ya da oksitleyici gazlar olarak bilinir. Arklar, ultraviyole lambası, şimşekli havalarda oluşan ozon bunlar içerisinde en önemlilerinden birisidir. Diğer nitrojen oksitlerdir. Yüksek tabakalarda ozon güneş radyasyonundan koruyucu etki yapmaktadır. Kutuplar üzerinden uçan uçaklarda eğer koruyucu ve emici mekanizma yoksa ozon oranı yükselir. Gerek kaynak yapımında gerekse elektrik jeneratörleri ve kimya endüstrisinde yüksek ozon derişimiyle karşılaşılabilmesi mümkündür. Bu gazların mukoz membranlar ve gözlerdeki irritan etkilerinin yanı sıra asıl etkileri akciğerin uzak bölgelerindedir. Alveoler kanallar ve solunum bronkiyolları üzerinde etkilidirler. Bu gazlar alveoler hücrelere girmekte, şişmeye neden olmakta, sonuçta sekonder olarak kapiller endotel hücrelerini etkilemektedir. Yüksek konsantrasyonda etkilenim durumunda pulmoner ödeme yol açmaktadır.

İrritan gazlar:

Üçüncü gaz grubunu irritan gazlar oluşturur. Bunlar halojenler, flor, brom,klor, hidroklorik asit, hidrojen florür, fosgen, kükürt dioksit, amonyak ve dimetil sülfat, vana-dyum peroksit, osmium, ve platindir. Son üçü gaz gibi hareket eden buharları nedeniyle bu etkiye sahiptir. Bunlar büyük oranda alveoler döşeyici hücreleri ve kapiller endotel hücrelerini harabetmekte bunun sonucunda alveolotoksik pulmoner ödem yapmaktadırlar.

1. Kükürt dioksit:

Havadaki en önemli kirleticilerden olan kükürt dioksit soluble özelliktedir ve bu nedenle nazofarenks ve hava yollarını önemli boyutta etkilemektedir. Kükürt parçacıkları akciğerlerin daha derin katmanlarında etkilidir. Akut kükürt dioksit etkisi trakeada silyer hareketleri ve mukus transportunu engellemektedir. Kronik etkilenim sorucu goblet hücreleri hiperplaziye uğramaktadır (1, 22, 23, 24). Sürekli etkilenimin trakea ve bronşlarda mukozal permeabiliteyi arttırdığını göstermektedir. Bu permeabilite arımı etkilenimin sonlanmasından sonraki üç ayda da devam etmektedir.

2. Nitrojen dioksit:

Nitrojen dioksit nitrik asitin buharlaşmasıyla, alfalfa içeren silolarda, besin üretim ortamlarında, gübre üretim yerlerinde ve patlamalar sırasında bol miktarda ortaya çıkabilmektedir.

Bu gazın emilimi zayıf olduğundan distal bronşlara ve alveollere ulaşabilmektedir. Bir oksidan etkisiyle toksik etkiye yol açtığı düşünülmektedir. Oksidan etkisinin olduğunun düşünülmesinde eşleşmemiş elektronunun olması en önemli nedendir.

Yapılan çalışmaların çoğu nitrojen dioksitin etkisiyle akciğerlerin diğer polutanların etkisine açık hale geldiğini belirtmektedir. Alveoler makrofajların sayısı azalmakta, fagositik etkinliklerinde azalmaya neden olmaktadır (1). Viral enfeksiyonlara cevap olarak makrofajların salgıladığı interferonun yapımını da engellediği ileri sürülmektedir.

3. Fotokimyasal etkilenimler:

Ozonun pulmoner yapı ve işlevlerde önemli olumsuz etkileri vardır. Yapılan hayvan deneyleri ozonun akciğerlerde savunma mekanizmasını olumsuz etkilediği sonucunu vermektedir (25 - 31).

4. Sigara içme:

Sigara mukosilyer transportu engellemektedir (31 - 33). Akciğerdeki savunma hücrelerinde de önemli boyutta olumsuz etki yapmaktadır. Sigarada bulunan akrolein gazının oksidan özelliği nedeniyle makrofajlarda protein sentezinde de yavaşlama söz konusu olmaktadır (34, 35). Sigara içmenin net etkisi akciğerlerdeki inflamatuvar cevabın yarattığı yapısal ve işlevsel değişiklikler olarak tanımlanmaktadır (34). Sigara içimi akciğerlerde spesifik ve nonspesifik savunma mekanizmalarını olumsuz etkilemektedir.

3. Gastrointestinal sistem ve çevre kirliliği:

Sindirim sistemi çevresel kirleticilerin önemli giriş kapılarından birisidir. Emilim alanı çok geniştir. Vücut yüzeyinin 200 katından fazla olduğu hesaplanmaktadır (1). Üstelik gastrointestinal sistem emilim işlevinde bir sistemdir. Emilimin kolay ve etkin olmasını sağlayan bir çok yönlendirici mekanizma vardır. Çevrede olağan besin öğelerine yapısal olarak benzeyen bir çok maddenin kolayca emilebilmesi mümkündür. Gastrointestinal sistem solunum yoluyla giren kimi parçacıkları da daha sonra öksürme ve yutma mekanizmasıyla alabilmektedir.

Gastrointestinal sistemi etkilemekte olan çevresel etmenler üç temel gruba ayrılabilir:

1. Mikroorganizmalar
2. Bitkisel ve gıda kaynaklı maddeler
3. Yiyecekler, su ve çevrede genel olarak bulunan toksik maddeler.

Dış ortamda vücuda yabancı kimyasal maddelere ksenobiyotikle (xenobiotics)

denmektedir. Günümüzde 70000 e yakın kimyasalın günlük kullanımda bulunduğu hesaplanmaktadır.

Gastrointestinal sistemdeki konakçı savunma mekanizmaları luminal faktörler, mukozal faktörler ve immün faktörler olarak gruplandırılmaktadır.

Başlıca luminal faktörler salgılar, enzimler, mukus, mikroflara ve motilite özelliklerinden oluşmaktadır. Lümen içerisine giren yabancı kimyasallar önce mukozal yüzeyi geçmek, daha sonra mukus, asit mikroflora aşamalarını aşmak zorundadır. Protondan zengin tabaka zayıf asit ve bazların geçebilme özelliklerini etkilemektedir. Ayrıca bağırsaktaki bir çok flora üyeleri de alınan yabancı kimyasalların ortadan kaldırılmasında önemli katkıda bulunmaktadır.

Mukozal faktörler arasında hücre dökülmesi, metabolizma özellikleri, hücre duvarı ve sitoplazma özellikleri, dışa salgılama özellikleri sayılabilir.

Humoral antikor ve hücresel cevap başlıca immün faktörleri oluşturmaktadır. Sekretuar IgA'nın yanısıra diğer immünglobulin sınıfları da bağırsakta bulunmaktadır.

Bir çok koşul bağırsak sisteminin savunma mekanizmalarını olumsuz etkileyebilmekte ve bozmaktadır:

1. Yenilen çevresel kirlilik etkeninin miktarı
2. Gastrointestinal sisteme giren kirletici etkenin derişimi
3. Bağırsak lümeninde bulunan yiyecek miktarı
4. Gastrointestinal sistemdeki sindirim enzimleri ve safra tuzlarının miktarı.
5. Konakçının beslenme durumu
6. Bireyin sensitivitesi
7. Epitelyal hücrelerin durumu
8. Konakçının amaçlı olarak kullandığı kimyasalların bulunup bulunmadığı
9. Eş zamanlı alımlarda kimyasallar arası etkileşim olanağı yaratılıp yaratılmadığı.

Bağırsak mukozası çevreden alınan kimyasalların ve ilaçların metabolizmasında oldukça etkili olmaktadır. Etanol, tetrahidrokannabinol, benz (a) piren, pentobarbital, morfin oksitlenmektedir. Flurazepam dealkilasyona uğramaktadır. Fenasetin O deetilasyona uğrarken, izoprotorenolde ulfasyon ve o metilasyon görülmektedir. 1 - naftol, morfin, stilbesterof glukuranidasyona uğramaktadır (1).

Bağırsak sisteminin olumsuz etkilenmesine yol açan her etmen söz konusu en-

gelleyici mekanizmaların yetersiz kalmasına, bir çok bariyerin ortadan kalkmasına neden olabilir. Bağırsak florasının koruyucu etkisiyle ilgili çalışmalar geliştikçe korunmadaki normal flora etkisi daha büyük önem kazanacaktır. Gelecekte bağırsak florası üzerinde etkili antibiyotiklerin kullanımıyla ilgili sorunlar daha çok tartışılır olacaktır. Bağırsak florasının gastrointestinal yolla olacak çevresel etkilenimin azaltılmasında önemli katkıları olacağı görülmektedir. Söz gelimi laktobasillus artımının bağırsakta kanserojenik etki önemli katkıları olacağı görülmektedir. Söz gelimi laktobasillus artımının bağırsakta kanserojenik etki yapabilen bazı kimyasallara karşı önemli bir koruyucu etki sağladığı yolunda görüşler de bulunmaktadır. (1)

KAYNAKLAR

1. Tarcher, Alyce Bezman, Principles and Practice of Environmental Medicine, Penum Medical Book Company, New York and London, 1991.
2. Moeller, D. W. Environmental Health, Harvard University Press, Cambridge, London, England, 1992.
3. Güler, Ç. Çevre ve Sağlık Üzerine Etkileri, Sağlık, Toplum ve Çevre Bülteni, 1, 3, 3-8, Mart 1991.
4. Güler, Ç. Çevre ve Sağlık, Tıbbi Dokümantasyon Merkezi Yayınları, ISBN - 975 - 7431 -01. x, Ankara, 1992
5. Güler, Ç. Çevre Hekimliği, Sağlık, Toplum ve Çevre Bülteni, 4, 37, 1-8, Ocak 1994.
6. Scheweizer, J, Winter, H. Keratin biosynthesis in normal mouse epithelia and in squamose cell carcinoma, J. Biol chem., 258,13268,1983.
7. Winter, H., Sshweizer J. Keratin synthesis in normal mouse epithelia and in squamous cell carcinomas: Evidence in tumors for masked RNA species coding for high molecular weight keratin polypeptides. Proc Natl acad Sci USA 80: 6480, 1983.
8. Meek, R.L., Lonsdale-Eccles J.D., Dale, B.A. Epidermal filaggrin in synthesized on a large messenger ribonucleic acid as a high-molecular-weight precursors. Biochemistry 22, 4867,1983.
9. Downing D., T., Stewart, M.E., Wertz, P.W. et al, Skin lipids, Comp. Biochem, physiol, 4, 673, 1983.
10. Streilein, J.W. Skin associated lymphoid tissue (SALT), origins and functions, J. invest Dermatol 80,12s, 1983.
11. Garstein, R.D., Lowy, A., greene, M.I. Epidermal antigen presenting cells in activation of supression, Identification of a new functional type of ultraviolet radiation-resistant epidermal cell J Immunol, 132, 563, 1984.
12. Luger, T.A., Stadler, B.m., Katz, S.I. Et al, Epidermal cell (keratinocit) derived thymocyte activating factor (ETAF), J. immunol 127, 1493,1981.
13. Hershey P, Haran, G., Hasic, E. Et al, alteration of T cell subsets and induction of supressor T cell activity in normal subjects after exposure to sulight, J. immunol 131, 171,1983.
14. Franz, R.T. on the relevance of invitro data, J Invest Dermatol, 64,190,1975.
15. Marzulli, F.n., Maibach, H.I., The hexachlorophene story, Maibach H.I. (ed) animal Models in Dermatology, Churchill Livingstone, edinburgh, 1975.

16. Pramanik, A.k, Hansen, R.C., transcutaneous gamma benzene hexaghloride absorption and toxicity in infants and children, *Arc Dermatol* 115,1224,1979.
17. Bickers, D.r., Kappas, A., alvares A.P. Differences in ducibility of hpeatic and cutaneous drug metabolizing enzymes and chytocrome P-450 by polychlorinated biphenyls and 1, 1, 1, -trichloro- 2, 2, bis (p-chlorophenyl) ethane (DDT) *J Pharmacol ExpTher* 188, 300, 1974.
18. Akin, F. J., Norred, F.P., Factors affecting measurement of rayl hydroxylase activity in mouses kin, *J invest Dermatol* 67, 709,1976.
19. Bickes, D.r., Kappas, A. The skin as a site of chemical metabolism, gram, t. E. (ed) *Metabolism of the Drugs and Other Foreign Compounds*, SP Medical Scientific Books, Newyork, 1980.
20. Pohl, R.J., Philpott R.n., Fouts, J. r. chytocrome P-450 content and mixed function oxidase activity in microsomes isolated from mouse skin, *Drug Metab Dispos*, 4, 442, 1976.
21. Aharonson, E. F., Menkes, H., Gurtner, G. Et al, Effect or respiratory air flow rate on removal of soluble vapors by nose, *Physiol* 37, 654,1974.
22. Dalhamm, T.Mucous flow and ciliary activity in the trachea of healthy rats expose to respiratory irritant gases, *Açta Physiol Scand* 36, 1, 1956.
23. Dalhamm, T. Studies on the effect of sulfur dioxide on ciliary activity in rabbit trachea in vivo and in vitro and on the respiratory capacity of the nasal cavity, *Am. Rev. Respir Dis* 93, 566, 1961.
24. Daniele R.P., Dauber, J.H., Altose, M.D. et al: Lymphocytic studies in asymptomatic sigarete smokers. *Am. Rev. Respir, Dis*, 116, 977, 1977.
25. Gardner, D.E., Holzman, R.S., Coffin, D.L effect of nitrogen dioxide on pulmonary cell population *J. Bacteriol* 98, 1048, 1069.
26. Valand, S.b., Acton, J.P., Myrvik, Q.N., Nitrogen dioxide inhibition of viral-induced resistance in alveolar monocytes, *arch Environ Health*, 20, 303, 1970.
27. Garner, D.e., Pfitzer, E.A., christian L.T. et al, Loss of protective factor for alveolar macrophages, when exposed to ozone, *arch Intern Med*, 127,1078, 1971.
28. Hurst, D.j., Coffin, D.L., ozone effects on lysosomal hydrolases of alveolar macrophages, *Arch. Intern Med.* 127, 1059, 1971.
29. Hurst, D.J., Gardner, D.E., Coffin, D.L., Effect of ozone on acid hydrolases of alveolar macrophages, *Arch. Intern Med.* 127, 1059, 1971.
30. Miller, S. Ehrlich R, Susceptibility to Respiratory infections of ozone exposed to ozone, *J. infect Dis*, 103,145,1958.

31. Purvis, M.R., Miller, S., Ehrlich R., Effect of Atmospheric pollutants on susceptibility to respiratory infections, *J. infect Dis*, 109, 238, 1961.
32. Camner, C, Philipson, K., Arvidsson, T. Withdrawal of cigarette smoking, A study of tracheobronchial clearance, *Arch environ Health*, 26, 90, 1973.
33. Lourenco, L.V., Klimer, M.F., Borowski, C.J. Deposition and clearance of 2 particles in the tracheobronchial tree of normal subjects: Smokers and nonsmokers. *clin invest* 50, 1411, 1971.
34. Green, G.M., Carolin, D. The Depressant effect of cigarette smoke on the in vitro antibacterial activity of alveolar macrophages, *N. Engl. J. Med.* 276, 422, 1967.
35. Low, R.B., Effects of acrolein on in vitro protein biosynthesis and substrate transport by rabbit pulmonary alveolar macrophages, *Am Rev Respir Dis*, 111, 924, 1975.
36. Kilburn, Kaye, H. Pulmonary Responses to Gases and particles, Last, J. m., Wallace, R.B. Maxcy-Rosenau-Last Public Health And Preventive Medicine, Appleton Lange, Newyork, 1992.
37. Kilburn, K.H., A hypothesis for pulmonary clearance and its implications, *Am. Rev. Resp. Dis* 98, 449-463, 1968.