

Dizel egzoz partiküllerinin allerjik rinit prevalansı ve patogenezi üzerine etkisi

Effects of diesel exhaust particles on allergic rhinitis prevalence and pathogenesis

Ayşe Bilge ÖZTÜRK¹, Hasan BAYRAM¹

¹ Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Allerjik Hastalıklar Bilim Dalı, Gaziantep, Türkiye

Division of Allergic Disease, Department of Chest Diseases, Faculty of Medicine, Gaziantep University, Gaziantep, Turkey

ÖZET

Epidemiyolojik çalışmalar, son yıllarda prevalansları giderek artan allerjik rinit gibi allerjik hava yolu hastalıkları ile partiküler hava kirliliği arasında bir ilişki olduğunu düşündürmektedir. Partiküler hava kirliliğinin önemli bir fraksiyonunu oluşturan dizel egzoz partikülleri (DEP), maliyetinin düşük olması ve veriminin yüksek olması nedeniyle dizel kullanan motorlu araç sayısındaki artış sonucunda dünyada ve Türkiye’de ciddi bir sorun haline almıştır. DEP, nano ölçekli partiküller (< 0.1 µm) ile daha büyük çaplı partiküllerden oluşmaktadır. DEP’in allerjenik proteinlerin yüzeyine bağlanmasını sağlayarak allerjenlerin hava yollarına ulaşmasında taşıyıcı rol oynadığı ileri sürülmektedir. DEP’in üst hava yolları üzerine olan etkilerinin altında yatan mekanizmaları araştıran çalışmalar, bu partiküllerin total ve spesifik IgE sentezini, allerjene bağlı eozinofilik inflamasyon yanıtını ve allerjen sunumunu artırdığını göstermektedir.

(*Asthma Allergy Immunol 2011;9:123-130*)

Anahtar kelimeler: Dizel egzoz partikülleri, allerjik rinit, allerji, hava kirliliği, inflamasyon

Geliş Tarihi: 12/09/2011 • Kabul Ediliş Tarihi: 10/11/2011

ABSTRACT

Epidemiological studies suggest a relationship between particulate air pollution and prevalence of allergic airway diseases such as allergic rhinitis, whose prevalence is getting increased in recent years. Diesel exhaust particles (DEP), which constitute the main fraction of particulate air pollution, have become a serious problem in Turkey, and worldwide as a result of increased use of diesel motor vehicles due to the low cost and high efficiency. DEP are composed of nanoscaled particles (< 0.1 µm) and larger particles. DEP act as carriers for the transport of allergens into the airways by binding allergenic proteins onto their surfaces. Studies investigating the mechanisms underlying effects of DEP on upper airways have demonstrated that DEP lead to increases in both the synthesis of total and specific IgE, and the response to the allergen-induced eosinophilic inflammation, and allergen presentation.

(*Asthma Allergy Immunol 2011;9:123-130*)

Key words: Diesel exhaust particles, allergic rhinitis, allergy air pollution, inflammation

Received: 12/09/2011 • Accepted: 10/11/2011

GİRİŞ

Endüstri devrimiyle birlikte özellikle batı ülkelerinde önemli bir halk sağlığı sorunu olan hava kirliliği, alınan önlemler sonucunda bu ülkelerde önemli ölçüde geriletilmesine rağmen, bugün özellikle gelişmekte olan ülkelerde ciddi bir halk sağlığı sorununu oluşturmaktadır^[1]. Türkiye’de hava kirliliği özellikle kış aylarında birçok yerleşim yerinde ve kent merkezinde ciddi düzeylere çıkabilmektedir^[2]. Son yıllarda, partiküller maddelerden kaynaklanan hava kirliliğinin önemli bir bileşenini oluşturan dizel egzoz partikül (DEP) kirliliği, maliyetinin düşük olması ve veriminin yüksek olması nedeniyle dizel kullanan motorlu araç sayısındaki artış sonucunda bütün dünyada ciddi bir sorun haline almıştır^[3].

Epidemiyolojik çalışmalar son yıllarda prevalansları giderek artan allerjik hava yolu hastalıkları ile partiküller hava kirliliği arasında bir ilişki olduğunu düşündürmektedir. İnhalasyon yoluyla alınan partiküller hava yollarında depolanmakta ve partikül büyüklüğü, yoğunluğu ve şekli depolanma derecesini etkilemektedir. Büyük partiküller (5-9 µm) büyük hava yollarında kalırken, 1-5 µm çapındaki partiküller küçük hava yollarına, 0.5 µm’nin altındakiler ise alveollere ulaşabilmektedir^[4]. Partikül çapı küçüldükçe yüzey alanı büyümekte, alveollere kadar ulaşan partiküller kan dolaşımına girerek vücudun her yerine ulaşip daha toksik olabilmektedir^[4]. Dizel yakıtların yanması sonucu havaya salınan DEP, elemental karbon çekirdekle beraber yüzlerce kimyasal ve metalin bağlandığı geniş bir yüzey alanına sahiptir ve ≥ 2.5 µm çaplı (PM_{2.5}) büyük partiküllerle birlikte, nano ölçekteki ultra küçük partikülleri (< 0.1 µm) de içermektedir^[5-7]. Küçük boyutları ve geniş yüzey alanı ile DEP pek çok kimyasal ve allerjenik maddeyi yüzeyinde taşıyabilir, hava yollarına kolaylıkla ulaşabilir ve pek çok farklı biyolojik etkiye sebep olabilir.

Bu derlemenin amacı; DEP’in özellikleri, kaynakları hakkında kısaca bilgi vermek ve bu partiküllerin allerjik rinitin morbiditesine etkilerini araştıran epidemiyolojik çalışmalarla, DEP’in allerjik rinit patogeneziindeki rolü ve alt-

ta yatan mekanizmaları araştıran in vivo ve in vitro deneysel çalışmaları gözden geçirerek tartışmaktır.

DİZEL EGZOZ BİLEŞENLERİ ve KAYNAKLARI

Dizel egzoz karışımı yüzlerce gaz ve partikül bileşeninden oluşur. Gaz komponenti CO₂, O₂, NO, NO₂, hava buharı, CO, nitrojen ve sülfür bileşenleri ve sayısız düşük ağırlıklı hidrokarbon bileşiminden oluşur^[7]. Bu gaz hidrokarbon bileşiklerinden toksik olduğu bilinenler; aldehidler (formaldehid, asetaldehid, akrolein vb.), benzen, 1, 3-butadiene ve polisiklik aromatik hidrokarbonlardır^[7]. Dizel egzoz içinde bulunan partiküller, merkezi karbon elementi ve absorbe edilmiş organik bileşiklerle birlikte, az miktarda sülfat, nitrat, metaller ve diğer eser elementleri içerir^[6,7]. Partikül üzerinde bulunan pek çok organik bileşimin toksik ve karsinogenik etkileri vardır^[5]. Dizel egzoz içeriğinin kimyasal yapısı ve partikül büyüklüğü aracın motor ve emisyon tipine ve yakıt içeriğine göre değişmektedir. Partiküller hava kirliliğinin en önemli bileşenini oluşturan DEP, arabalar, lokomotifler, gemiler gibi dizel kullanan motorlu araçlardan kaynaklanmaktadır^[5,6].

DEP’İN ALLERJİK RİNİT PREVALANSINA ETKİSİ

Epidemiyolojik çalışmalar hava kirliliğinin, astım ve allerjik hastalıkların prevalansındaki artışta rol oynayabileceğini düşündürmektedir^[8]. Rinit prevalansı 1950’li yıllarda %5 düzeylerinde bildirilirken, 1990’lı yıllarda bu oran %12’ye, 2000 yılında ise %15’e yükselmiştir^[9,10]. Nazal allerjilerdeki artış özellikle endüstri ülkelerinde belirgin olarak gözlenmektedir^[10]. Tayvan’da yapılan trafik ilişkili hava kirliliğinin okul çocuklarında allerjik rinit üzerine olan etkisini inceleyen bir çalışmada, allerjik rinit prevalansı erkek çocuklarında %28.6, kız çocuklarında ise %19.5 olarak tespit edilmiştir. Allerjik rinit prevalansındaki artış CO, NO ve O₃ artışı ile ilişkilendirilirken, bu ilişki partikül kirliliğindeki artış ile gösterilememiştir^[11]. Diğer yandan, 3061 çocuğun altı yıl süreli atopik has-

talıklar ve allerjik duyarlanma açısından gözlemlendiği bir doğum kohort çalışmasında ise, uzun dönem partikül hava kirliliği maruziyeti ile allerjik astım, allerjik rinit ve allerjik duyarlanma arasında kuvvetli bir ilişki gösterilmiştir. Ana caddelere 50 m'den daha kısa mesafede yaşayan ve PM_{2.5} kirliliğine daha yoğun maruz kalan çocuklarda atopik belirteçler PM_{2.5} yoğunluğu ile pozitif korelasyon göstermiş ve bu çocuklarda allerjik rinit riski 1.5 kat daha yüksek bulunmuştur^[12]. Erişkinlerde yapılan benzer bir çalışmada ise, trafiğin dakikada 10 araçtan fazla aktığı yol alanlarına 100 m'den daha yakın mesafede yaşayan kişilerde allerjik rinit ve astım prevalansı trafiğin yoğun olmadığı (< 10 araç/dakika, 24 saatlik ortalama seviye) yerlerde yaşayanlara göre daha yüksek olarak tespit edilmiştir^[13]. Türkiye'de yapılan bir çalışmada ise, İstanbul gibi kentlerde, yüksek hava kirliliği düzeyleri ile atopi ve allerjik rinit semptom prevalansı arasında pozitif bir ilişki olduğu gözlenmiştir^[14].

DEP ve NAZAL ALLERJİK İNFLAMASYON

Gönüllü gruplar üzerinde yapılan laboratuvar çalışmalarında, DEP ile nazal provokasyon yapılan bireylerin nazal lavaj sıvılarında lenfosit, makrofaj ve nötrofil düzeylerinde yükselme gözlenmiş ve buna bağlı normal T hücreleri tarafından sekrete edilen ve düzenlenen mediyatör (regulated on activation, normal T-cell expressed and secreted, RANTES), makrofaj inflamatuvar protein-1-alfa (MIP-1- α) ve monosit kemoatraktant protein (MCP)-3 artışının da eşlik ettiği görülmüştür^[15]. Bundan başka, 0.3 mg DEP ile nazal provokasyon yapılan sağlıklı sigara içmeyen bireylerin nazal lavaj sıvılarında total IgE düzeyinde artış gözlenmiştir^[16]. Ayrıca, allerjik kişilerde DEP ve allerjen ile provokasyon yapıldığında, bu partiküller allerjen ile ilişkiye girerek allerjene bağlı immün yanıtı artırmış ve tek başına allerjen ile provokasyona göre allerjen spesifik IgE düzeyinde 50 kat artışa sebep olmuştur. DEP tek başına sitokin düzeyinde artışa sebep olmakla birlikte, allerjenle birlikte alındığında Th₂ sitokin profilinde daha belirgin artış ortaya çıkarmıştır^[17]. Akar duyar-

lı kişiler, akar ve DEP ile uyarıldıklarında tek başına akar ile provokasyona göre nazal histamin düzeylerinde üç kat artış göstermektedir. DEP varlığında %20 düzeyindeki intranasal akar allerjeni semptomatik yanıt oluşturabilmektedir^[18]. DEP ayrıca insan epitel hücrelerinde histamin 1 reseptör mRNA artışına neden olmaktadır^[19]. Çalışmalar DEP'in primer duyarlanmada etkili olabileceğine de dikkat çekmektedir. Örneğin; immünojenik neoantijen "keyhole limpet hemocyanin (KLH)" ile tekrarlayan nazal immünizasyon bireylerin nazal lavaj sıvılarında anti-KLH mukozal IgG ve IgA artışına sebep olurken, IgE artışı gözlenmemiştir. Ancak bu kişiler antijen öncesinde DEP'e maruz kaldıklarında, nazal lavaj sıvılarında IL-4, interferon (IFN)- γ artışı ile birlikte ve anti-KLH mukozal IgE artışı görülmektedir^[20]. DEP'in klinik etkileri Tablo 1'de özetlenmiştir.

DENEYSEL HAYVAN ÇALIŞMALARI

Hayvan çalışmalarından elde edilen bulgular in vivo insan çalışmalarını teyid eder niteliktedir. Şöyle ki, intranasal DEP maruziyeti sonrasında serum, akciğer dokusu ve bronkoal-

Tablo 1. Dizel egzoz partiküllerine maruziyetin klinik etkileri

- | |
|---|
| A. Gönüllü sağlıklı gruplar üzerindeki etkiler |
| 1. Üst hava yollarındaki inflamatuvar hücre (lenfosit, makrofaj, nötrofil) sayısında artış |
| 2. Üst hava yollarında sitokin ve kemokin düzeyinde artış (RANTES, MIP-1- α , MCP-3) |
| 3. Üst hava yollarında total IgE düzeyinde artış |
| B. Allerjik rinitli bireyler üzerindeki etkiler |
| 1. Allerjen spesifik IgE düzeyinde artış |
| 2. Nazal histamin düzeyinde artış |
| 3. Daha düşük doz allerjen ile semptomatik yanıt |
| 4. Histamin 1 mRNA artışı |
| C. Primer duyarlanma üzerine etkileri |
| 1. Nazal lavaj sıvılarında IL-4, IFN- γ artışı |
| 2. Primer immünizasyon |

MIP-1- α : Makrofaj inflamatuvar protein-1-alfa, MCP: Monosit kemoatraktant protein, IL: İnterlökin, IFN: İnterferon.

veoler lavaj süpernatantlarında total ve spesifik IgE artışıyla birlikte, IL-4, IL-5 ve granülositmonosit koloni stimüle edici faktör (GM-CSF) seviyelerinde artış gözlenmiştir^[21-23]. Sıçanlarda intranazal ve intratrakeal çimen poleni ve DEP sensitizasyonu akciğerlerde makrofaj ve eozinofil infiltrasyonu sonucu inflamatuvar reaksiyon oluşturmuştur^[24]. Başka bir çalışmada ise, tekrarlayan nazal ovoalbumin allerjen uygulamasıyla duyarlı hale getirilen domuzlarda beş haftalık 0.3 veya 1.0 mg/m³ DEP maruziyeti sonrası nazal sekresyon miktarı ve nazal mukoza eozinofil infiltrasyonu değerlendirilmiş, filtre edilmiş hava inhale edenlere göre DEP'e maruz bırakılan domuzlarda belirgin olarak artmış nazal sekresyon ve nazal mukoza eozinofil infiltrasyonu bulunmuştur^[25]. Kobay domuzlarla yapılan başka bir çalışmada ise, dört haftalık DEP maruziyeti nazal duyarlılıkta artış ve histamine bağlı hapşırık yanıtında artışla sonuçlanmıştır^[26].

DEP'İN HÜCRE DÜZEYİNDEKİ ETKİLERİ

Epidemiyolojik çalışmalar partiküler hava kirliliği ile allerjik hava yolu hastalıklarındaki artış arasında bir ilişki göstermesine rağmen alta yatan mekanizmalar yeterince bilinmemektedir. DEP'in hücre düzeyindeki etki mekanizmalarını araştıran in vitro çalışmalar, bu partiküllerin hidrojen peroksit (H₂O₂) ve süperoksit (O₂⁻) gibi nükleer faktör-kappa B (NF-κB) ve aktivatör protein (AP)-1 transkripsiyon faktörleriyle ilişkili yolları aktive eden bileşiklerini sentezlediklerini göstermişlerdir^[27-30]. Ayrıca, çalışmalarda oksidatif stresin makrofajlarda ve bronş epitel hücrelerinde mitojen-aktive protein kinaz (MAPK) yolunun aktivasyonu gibi fosforilasyona bağımlı sinyal iletim yollarının rol oynadığı proinflamatuvar etkileri başlatabileceği bildirilmiştir^[31-34]. Çalışmalarda, partiküllerin direkt olarak veya epitel hücreleri ve makrofajlar tarafından hücre içine alındıktan sonra oksidan yolları aktive ettikleri gösterilmiştir^[35,36]. Bu yolla NF-κB ve AP-1 gibi transkripsiyon faktörlerini uyararak inflamatuvar mediyatör salınımını artırdıkları, sonuçta yoğun nötrofil ve T lenfosit birikimine neden oldukla-

rı saptanmıştır^[29,37-41]. Son zamanlarda yapılan çalışmalarda, DEP'in nispeten düşük dozlarda serumsuz ortamda oksidatif stresi artırarak ve bu strese duyarlı NF-κB ve MAPK yolunu uyarmak ve p21 ekspresyonunu baskılamak suretiyle hava yolu hücre proliferasyonunu artırdıkları gösterilmiştir. DEP'in bu etkiyi hücre siklusunu hızlandırarak ve apoptozisi baskılayarak gerçekleştirdiği ileri sürülmüştür^[37]. İnsan B hücrelerinin IL-4 ile kültürü, DEP varlığında IgE üretiminde %20-360 artışa sebep olmuştur^[42]. DEP ayrıca insan hava yolu hücrelerinde histamine bağlı IL-8 ve GM-CSF seviyelerinde de artışa sebep olmuştur^[20]. Bir başka çalışmada allerjik bireylerin monositleri DEP ile kültür ortamında çoğaltıldığında IL-8, RANTES ve tümör nekroz faktörü-alfa (TNF-α) üretiminde artış gözlenmiştir^[43].

DEP ve HAVA YOLU EPİTEL HÜCRELERİNDEN MEDİYATÖR SALINIMI

Hava yolu epitel hücreleri, solunum sisteminin ilk savunma bariyerini oluşturmaları, diğer yandan hava yollarının inflamatuvar sürecinde rol oynayan çok sayıda inflamatuvar mediyatörü salgılama kapasiteleri nedeniyle, hava kirliliği ile ilgili çalışmalarda yaygın olarak kullanılmaktadır. İnsan epitel hücrelerinden IL-1β, IL-6, GM-CSF, TNF-α gibi sitokinlerin, RANTES ve IL-8 gibi kemokinlerin ve interseleüler adezyon molekülü (ICAM)-1 gibi adezyon moleküllerinin salınımı çeşitli çalışmalarla gösterilmiştir^[31,32,44]. İnsan bronş epitel hücreleriyle yapılan çalışmalar DEP'in bu hücrelerin silya titreşim frekansını baskıladıklarını, bu hücrelerden IL-8, GM-CSF ve ICAM-1 salınımını artırdıklarını göstermiştir^[31,32]. Astımlıların bronş epitel kültürleriyle yapılan çalışmalarda, düşük dozlarda uygulanan DEP, bu mediyatörlerin düzeyini artırırken, yüksek konsantrasyonlar söz konusu mediyatörlerin salınımını baskılamıştır^[32]. Yazarlar bu bulgulara dayanarak, DEP'in inflamatuvar mediyatörlerin salınımını spesifik olarak modifiye edebileceğini ve astımlıların bu partiküllerin etkilerine daha duyarlı olabileceklerini ileri sürmüşlerdir^[32]. Partiküllerin, solunum yolunun başlangıcını

oluşturan ve inhalasyonla alınan iritanlara en çok maruz kalan, nazal epitel hücreleri üzerindeki etkileri ile ilgili çalışmalar oldukça sınırlıdır. Son zamanlarda yapılan bir çalışmada, DEP ve ≤ 2.5 μm çapındaki partiküller ($\text{PM}_{2.5}$) gibi farklı özellikteki kirleticilerin inflamatuvar parametreler üzerinde farklı etki gösterdikleri bildirilmiştir^[45]. Örneğin; DEP ve $\text{PM}_{2.5}$, nazal epitel hücrelerinde IL-8 ve amphiregülin sekresyonunu artırırken, TNF- α , IL-6 ve GM-CSF salınımı DEP'den etkilenmemiş, ancak $\text{PM}_{2.5}$ bu sitokinlerin salınımını zayıf düzeyde artırmıştır^[45]. Bir başka çalışmada, DEP nazal epitel hücrelerine eozinofil adezyonunu ve eozinofil degranülasyonunu artırmıştır^[19]. DEP maruziyeti sonrası nazal epitel hücrelerinden sitokin salınımını değerlendiren bir çalışmada, altıncı saatte ve 24. saatte GM-CSF salınımında, 48. saatte IL-8 salınımında, 24. saatte ise IL-1 β salınımında anlamlı bir artış gözlenmiştir^[46]. Allerjik rinit ve nazal polip gibi üst solunum yolu patolojisi olan bireylerin nazal epitel hücrelerinin DEP'e nasıl bir yanıt verdikleri literatürde yine sınırlı sayıda çalışmada değerlendirilmiştir. Ev tozu akar duyarlılığı olan ve konka hipertrofi nedeniyle opere edilen hastaların primer nazal epitel hücre kültürleri 5 ng ile 1 $\mu\text{g}/\text{mL}$ arasında değişen dozlarda DEP ve/veya 10 $\mu\text{g}/\text{mL}$ *Dermatophagoides farinea* (*Der f 2*) antijenine maruz bırakılarak incelendiğinde, antijen stimülasyonuna bağlı GM-CSF, IL-8 ve IL-6 düzeyinde anlamlı artış saptanmış; ancak antijen ile birlikte DEP maruziyetinde bu artış gözlenmemekle birlikte DEP'in nazal epitel hücrelerinden HLA-DR ve CD86 ekspresyonunu artırarak antijen sunumunu artırdığı gösterilmiştir^[47]. Yine ev tozu akar allerjik hastalardan elde edilen primer nazal epitel hücre kültürleri DEP ve histamin ile inkübe edilerek IL-8 ve GM-CSF salınımı değerlendirildiğinde, 12 saatlik DEP maruziyeti histamine bağlı IL-8 ve GM-CSF salınımında anlamlı bir artışa yol açmıştır^[20]. Başka bir çalışmada ise, nazal polip dokusundan elde edilen eksplantlar kültüre edilerek 10-100 $\mu\text{g}/\text{mL}$ DEP'e maruz bırakıldığında, DEP'in doz ve zaman bağımlı olarak GM-

CSF ve IL-8 düzeyini artırdığı gösterilmiştir^[34]. DEP'in değişik hücre grupları üzerindeki etkileri Tablo 2'de özetlenmiştir.

ALLERJEN TAŞIYICI OLARAK DEP

Nem düzeyinin atmosferde artışı polen partiküllerini ozmotik şoka sokarak allerjenik proteinleri içeren bir mikropartikül salınımına sebep olmaktadır^[48]. Benzer şekilde polen partiküllerinin DEP ile fiziksel temasının da gövdenin parçalanmasına ve mikropartiküllerin ortaya çıkmasına sebep olduğu, böylelikle DEP'e bağlanan bu allerjenlerin kolaylıkla alt solunum yollarına ulaşabildiği düşünülmektedir^[48]. İn vitro çalışmalarda, DEP'in *Lolium perenne 1* çimen poleni ve huş ağacı poleni (*Bet v1*) allerjenini bağladığı gösterilmiştir^[49,50]. Bu allerjenler DEP yüzeyine bağlanarak agregatlar oluşturmuş ve yıkama sonucu allerjenler DEP yüzeyinden ayrılmamıştır^[49]. Polen partiküllerinin DEP yüzeyinde konsantre bir şekilde taşınabileceği bu çalışmalarla

Tablo 2. Dizel egzoz partiküllerinin hücre düzeyindeki etkileri

A. Epitel hücreleri
1. MAPK, NF- κ B ve AP-1 gibi transkripsiyon faktörlerini uyarak inflamatuvar mediyatör salınımında artış
2. Oksidatif strese artış
3. Hücre proliferasyonunda artış (nispeten düşük dozlar), hücre ölümünde artış (yüksek dozlar!)
4. Silya titreşim frekansında azalma
5. Sitokin, kemokin ve adezyon molekülleri düzeyinde artış (IL-8, GM-CSF, ICAM-1, amphiregülin, IL-1 β)
6. HLA-DR ve CD86 ekspresyonunu artırarak antijen sunumunda artış
B. B hücreleri
1. IgE üretiminde artış
C. Monositler ve makrofajlar
1. IL-8, RANTES ve TNF- α üretiminde artış
2. MAPK yolunun aktivasyonu
D. Eozinofiller
1. Epitel hücrelerine eozinofil adezyonunu ve eozinofil degranülasyonunda artış

IL: İnterlökin, GM-CSF: Granülosit makrofaj koloni stimüle edici faktör, ICAM: İnterselüler adezyon molekülü, IL: İnterlökin, TNF: Tümör nekroz faktörü.

gösterilmiştir^[49,50]. Başka bir çalışmada ise, kedi (*Fel d 1*), köpek (*Can f 1*), *Bet v 1* ve ev tozu akar (*Der p1*) allerjenleri DEP ile üç saat oda havasında inkübe edilmiş ve elektron mikroskopik inceleme sonrası allerjenlerin DEP yüzeyine bağlandığı gözlenmiştir^[51]. DEP'in allerjik hava yolu hastalıkları patogenezi üzerine olan etkileri Şekil 1'de özetlenmiştir.

DEP'İN STEROİD TEDAVİSİNE YANITI

Literatürde bu konuda yapılmış sınırlı sayıda çalışma bulunmaktadır^[52,53]. A-549 hücre dizileriyle yapılan in vitro bir çalışmada, DEP maruziyetinin siklooksijenaz (COX-2) mRNA ekspresyonu ve prostaglandin E₂ (PGE₂) salınımı üzerine etkisi incelenmiştir. Bu çalışmada A-549 hücrelerinin 24 saatlik 50 µg/mL DEP maruziyetinin bu hücrelerde COX-2 gen ekspresyonunu artırdığı ve bu hücrelerden PGE₂ salınımına yol açtığı gösterilmiştir. DEP'in yaptığı bu etkiler 50 pg/mL deksametazon ile baskılanmıştır. Yazarların hücre kültürü çalışmasıyla eş zamanlı yürüttükleri hayvan çalışmasında ise, farelerin bir kısmı 25 mg/kg deksametazon tedavisi sonrası bir kısmı da steroid tedavisi almadan 25 mg/kg dozunda

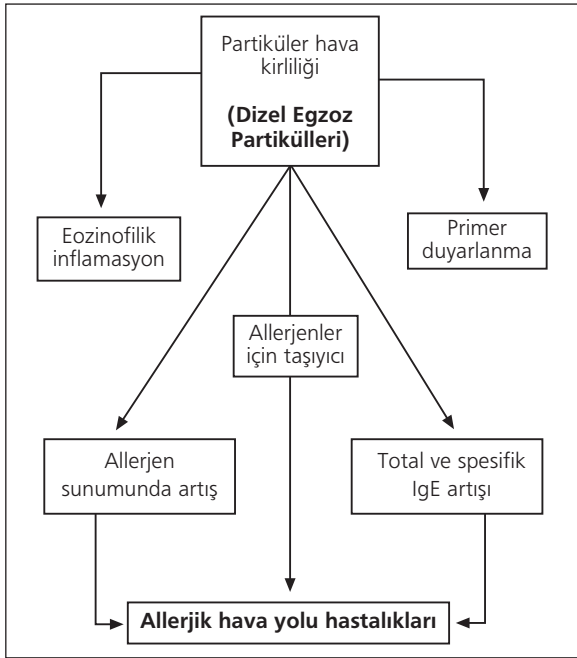
DEP'e beş gün süreli orofarengeal olarak maruz bırakılmış ve akciğer dokusunda COX-2 gen ekspresyonu değerlendirilmiştir. Doku düzeyinde de DEP'in COX-2 gen ekspresyonunu artırdığı, steroid tedavisinin ise COX-2 gen ekspresyonunu azalttığı gösterilmiştir^[52]. Allerjen ve DEP teması sonrası topikal steroid tedavi yanıtının değerlendirildiği klinik çalışmada, bir gruba salin, bir gruba 0.3 mg DEP ve bir gruba da *ragweed* polen allerjeni ile nazal provokasyon yapılmıştır. Provokasyon sonrası ve bir haftalık 200 µg/gün flutikazon propiyonat tedavisi sonrası nazal lavaj sıvısında total IgE, IgA, IgG, IgM, allerjen spesifik IgE ve IgA sekrete eden hücreler, epsilon (ε) mRNA, IL-2, IL-4, IL-5, IL-6, TNF-α, IFN-γ mRNA konsantrasyonu ölçülmüştür.

Topikal steroid tedavisi nazal IgE protein konsantrasyonunda, IgE üreten hücre sayısında, total ε mRNA ve tüm sitokinlerin mRNA düzeyinde bir azalmaya sebep olmuştur. Ayrıca, allerjen provokasyonunun ardından allerjen spesifik IgE ve tüm sitokinlerin mRNA düzeyleri de tedavi sonrası baskılanmıştır. Ancak tedavinin allerjik inflamasyonu baskılayıcı etkisi DEP ile provokasyon sonrasında gösterilememiştir^[53].

Sonuç olarak; literatürdeki veriler DEP'in başta allerjik rinit olmak üzere, allerjik hastalıkların artışında rol oynayabileceğini düşündürmektedir. DEP bu etkilerini muhtemel IgE sentezini, allerjene bağlı eozinofilik inflamasyon yanıtını ve allerjen sunumunu artıran mekanizmalarla gerçekleştirmektedir. Ayrıca, DEP allerjenleri yüzeyine adsorbe ederek hava yollarına taşınmasında rol oynamaktadır. Gelecekte yapılacak çalışmalarda, değişik allerjik hastalık gruplarının DEP'den hangi ölçüde etkilendikleri, DEP'in uzun dönem etkileri ve altta yatan mekanizmalar araştırılmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Bayram H, Dikensoy Ö. Hava kirliliği ve solunum sağlığına etkileri. *Tuberk Toraks* 2006;54:80-9.
2. Bayram H. Türkiye'de hava kirliliği sorunu: Nedenleri, alınan önlemler ve mevcut durum. *Toraks Dergisi* 2005;6:159-65.



Şekil 1. Dizel egzoz partiküllerinin allerjik hava yolu hastalıkları patogenezi üzerine olan etkileri.

3. Salvi SS, Frew A, Holgate S. Is diesel exhaust a cause for increasing allergies? *Clin Exp Allergy* 1999;29:4-8.
4. Yang W, Peters JI, Williams RO. Inhaled nonoparticles. A current review. *Int J Pharm* 2008;356:239-47.
5. Nel AE, Diaz-Sanchez D, Ng D, Hiura T, Saxon A. Enhancement of allergic inflammation by the interaction between diesel exhaust particles and the immune system. *J Allergy Clin Immunol* 1998;102:539-54.
6. Hesterberg TW, Long CM, Bunn WB, Sax SN, Lapin CA, Valberg PA. Non-cancer health effects of diesel exhaust: a critical assessment of recent human and animal toxicological literature. *Crit Rev Toxicol* 2009;39:195-227.
7. Environmental Protection Agency (EPA). Health Assessment Document For Diesel Engine Exhaust- EPA 2002. Erişim tarihi: Mayıs 2002. Available from: <http://www.epa.gov/airtoxics/diesel/final.pdf>
8. Heinrich J, Wichmann HE. Traffic related pollutants in Europe and their effect on allergic diseases. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2004;4:341-8.
9. Nihlén U, Greiff L, Montnémerly P, Löfdahl CG, Johansson A, Persson C, et al. Incidence and remission of self-reported allergic rhinitis symptoms in adults. *Allergy* 2006;61:1299-304.
10. Brozek JL, Bousquet J, Baena-Cagnani CE, Bonini S, Canonica GW, Casale TB, et al. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) guidelines: 2010 revision. *J Allergy Clin Immunol* 2010;126:466-76.
11. Lee YL, Shaw CK, Su HJ, Lai JS, Ko YC, Huang SL, et al. Climate, traffic-related air pollutants and allergic rhinitis prevalence in middle-school children in Taiwan. *Eur Respir J* 2003;21:964-70.
12. Morgenstern V, Zutavern A, Cyrys J, Brockow J, Koletzko S, Kramer U, et al; GINI Study Group; LISA Study Group. Atopic diseases, allergic sensitization, and exposure to traffic-related air pollution in children. *Am J Respir Crit Care Med* 2008;177:1331-7.
13. Lindgren A, Strohm E, Nihlén U, Montnémerly P, Axmon A, Jakobsson K. Traffic exposure associated with allergic asthma and allergic rhinitis in adults. A cross-sectional study in southern Sweden. *Int J Health Geogr* 2009;8:25.
14. Keles N, Ilicali C. The impact of outdoor pollution on upper respiratory diseases. *Rhinology* 1999;36:24-7.
15. Diaz-Sanchez D, Jyrala M, Ng D, Nel A, Saxon A. In vivo nasal challenge with diesel exhaust particles enhances expression of the CC chemokines RANTES, MIP-1alpha, and MCP-3 in humans. *Clin Immunol* 2000;97:140-5.
16. Diaz-Sanchez D, Dotson AR, Takenaka H, Saxon A. Diesel exhaust particles induce local IgE production in vivo and alter the pattern of IgE messenger RNA isoforms. *J Clin Invest* 1994;94:1417-25.
17. Diaz-Sanchez D, Tsien A, Fleming J, Saxon A. Combined diesel exhaust particulate and ragweed allergen challenge markedly enhances human in vivo nasal ragweed-specific IgE and skews cytokine production to a T helper cell 2-type pattern. *J Immunol* 1997;158:2406-13.
18. Diaz-Sanchez D, Penichet-Garcia M, Saxon A. Diesel exhaust particles directly induce activated mast cells to degranulate and increase histamine levels and symptom severity. *J Allergy Clin Immunol* 2000;106:1140-6.
19. Tereda N, Hamano N, Maesako KI, Hiruma K, Hohki K, Suzuki K, et al. Diesel exhaust particulates upregulate histamine receptor mRNA and increase histamine-induced IL-8 and GM-CSF production in nasal epithelial cells and endothelial cells. *Clin Exp Allergy* 1999;29:52-9.
20. Diaz-Sanchez D, Garcia MP, Wang M, Jyrala M, Saxon A. Nasal challenge with diesel exhaust particles can induce sensitization to a neoallergen in the human mucosa. *J Allergy Clin Immunol* 1999;104:1183-8.
21. Nilsen A, Hagemann R, Eide I. The adjuvant activity of diesel exhaust particles and carbon black on systemic IgE production to ovalbumin in mice after intranasal instillation. *Toxicology* 1997;124:225-32.
22. Takano H, Yoshikawa T, Ichinose T, Miyabara Y, Imakawa K, Sagai M. Diesel exhaust particles enhance antigen-induced airway inflammation and local cytokine expression in mice. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;156:36-42.
23. Riedl M, Diaz-Sanchez D. Biology of diesel exhaust effects on respiratory function. *J Allergy Clin Immunol* 2005;115:221-8.
24. Steerenberg PA, Dormans JA, van Doorn CC, Middelborg S, Vos JG, van Loveren H. A pollen model in the rat for testing adjuvant activity of air pollution components. *Inhal Toxicol* 1999;11:1109-22.
25. Kobayashi T. Exposure to diesel exhaust aggravates nasal allergic reaction in guinea pigs. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;162:352-6.
26. Kobayashi T, Ikeue T, Ikeda A. Four-week exposure to diesel exhaust induces nasal mucosal hyperresponsiveness to histamine in guinea pigs. *Toxicol Sci* 1998;45:106-12.
27. Sagai M, Saito H, Ichinose T, Kodama M, Mori Y. Biological effects of diesel exhaust particles. In vitro production of superoxide and in vivo toxicity in Mouse. *Free Radic Biol Med* 1993;14:37-47.
28. Hiura TS, Kaszubowski MP, Li N, Nel AE. Chemicals in diesel exhaust particles generate reactive oxygen radicals and induce apoptosis in macrophages. *J Immunol* 1999;163:5582-91.
29. Nel AE, Diaz-Sanchez D, Li N. The role of particulate pollutants in pulmonary inflammation and asthma: evidence for the involvement of organic chemicals and oxidative stress. *Curr Opin Pulm Med* 2001;7:20-6.

30. Jimenez LA, Thompson J, Brown DA, Rahman I, Antonicelli F, Duffin R, et al. Activation of NF-kappaB by PM(10) occurs via an iron-mediated mechanism in the absence of IkappaB degradation. *Toxicol Appl Pharmacol* 2000;166:101-10.
31. Bayram H, Devalia JL, Sapsford RJ, Ohtoshi T, Miyabara R, Sagai M, et al. The effect of diesel exhaust particles on cell function and release of inflammatory mediators from human bronchial epithelial cells in vitro. *Am J Respir Cell Mol Biol* 1998;18:441-8.
32. Bayram H, Devalia JL, Khair OA, Abdelaziz MM, Sapsford RJ, Sagai M, et al. Comparison of ciliary activity and inflammatory mediator release from bronchial epithelial cells of nonatopic nonasthmatic subjects and atopic asthmatic patients and the effect of diesel exhaust particles in vitro. *J Allergy Clin Immunol* 1998;102:771-82.
33. Li N, Wang M, Oberley TD, Sempf JM, Nel AE. Comparison of the pro-oxidative and proinflammatory effects of organic diesel exhaust particle chemicals in bronchial epithelial cells and macrophages. *J Immunol* 2002;169:4531-41.
34. Ohtoshi T, Takizawa H, Okazaki H, Kawasaki S, Takeuchi N, Ohta K, et al. Diesel exhaust particles stimulate human airway epithelial cells to produce cytokines relevant to airway inflammation in vitro. *J Allergy Clin Immunol* 1998;101:778-85.
35. Stearns RC, Paulauskis JD, Godleski JJ. Endocytosis of ultrafine particles by A549 cells. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2001;24:108-15.
36. Beck-Speier I, Dayal N, Karg E, Maier KL, Roth C, Ziesenis A. Agglomerates of ultrafine particles of elemental carbon and TiO₂ induce generation of lipid mediators in alveolar macrophages. *Environ Health Perspect* 2001;109(Suppl 4):613-8.
37. Bayram H, Ito K, Issa R, Ito M, Sukkor M, Chung KF. Regulation of human lung epithelial cell numbers by diesel exhaust particles. *Eur Respir J* 2006;27:705-13.
38. Pourazar J, Mudway IS, Samet JM, Helleday R, Blomberg A, Wilson SJ, et al. Diesel exhaust activates redox-sensitive transcription factors and kinases in human airways. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2005;289:L724-30.
39. Koike E, Hirano S, Shimojo N, Kobayashi T. cDNA microarray analysis of gene expression in rat alveolar macrophages in response to organic extract of diesel exhaust particles. *Toxicol Sci* 2002;67:241-6.
40. Timblin CR, Shukla A, Berlinger I, Berube KA, Churg A, Mossman BT. Ultrafine airborne particles cause increases in protooncogene expression and proliferation in alveolar epithelial cells. *Toxicol Appl Pharmacol* 2002;179:98-104.
41. Brunekreef B, Holgate ST. Air pollution and health. *Lancet* 2002;360:1233-42.
42. Takenaka H, Zhang K, Diaz-Sanchez D, Tsien A, Saxon A. Enhanced human IgE production results from exposure to the aromatic hydro-carbons from diesel exhaust: direct effects on B-cell IgE production. *J Allergy Clin Immunol* 1998;95:103-15.
43. Fahy O, Hammad H, Senechal S, Pestel J, Tonnel AB, Wallaert B, et al. Synergistic effect of diesel organic extracts and allergen Der p 1 on the release of chemokines by peripheral blood mononuclear cells from allergic subjects: involvement of the map kinase pathway. *Am Respir Cell Mol Biol* 2000;23:247-54.
44. Calderon MA, Devalia JL, Prior AJ, Sapsford RJ, Davies RJ. A comparison of cytokine release from epithelial cells cultured from nasal biopsy specimens of atopic patients with and without rhinitis and nonatopic subjects without rhinitis. *J Allergy Clin Immunol* 1997;99 (1 Pt 1):65-76.
45. Auger F, Gendron MC, Chamot C, Marano F, Dazy AC. Responses of well-differentiated nasal epithelial cells exposed to particles: role of the epithelium in airway inflammation. *Toxicol Appl Pharmacol* 2006;215:285-94.
46. Boland S, Baeza-Squiban A, Fournier T, Haucine O, Gendron MC, Chevrier M, et al. Diesel exhaust particles are taken up by human airway epithelial cells in vitro and alter cytokine production. *Am J Physiol* 1999;276(4 Pt 1):L604-13.
47. Takiwara R, Pawankar R, Yamagishi S, Takenaka H, Yagi T. Increased expression of HLA-DR and CD86 in nasal epithelial cells in allergic rhinitis: antigen presentation to T cells and up-regulation by diesel exhaust particles. *Clin Exp Allergy* 2007;37:420-33.
48. Bartra J, Mullol J, del Cuvillo A, Dávila I, Ferrer M, Jauregui I, et al. Air pollution and allergens. *J Invest Allergol Clin Immunol* 2007;17(Suppl 2):3-8.
49. Knox RB, Suphioglu C, Taylor P, Desai R, Watson HC, Peng JL, et al. Major grass pollen allergen Lol p 1 binds to diesel exhaust particles: implications for asthma and air pollution. *Clin Exp Allergy* 1997;27:246-51.
50. Henricsson S, Westerholm R, Nilsson S, Berggeren B. Chemical characterization of extractable compounds found in the coating of birch pollen (*Betula*) pollen. *Grana* 1996;35:179-84.
51. Ormstad H, Johansen BV, Gaarder PI. Airborne house dust particles and diesel exhaust particles as allergen carriers. *Clin Exp Allergy* 1998;28:702-8.
52. Ahn EK, Yoon HK, Jee BK, Ko HJ, Lee KH, Kim HJ, et al. COX-2 expression and inflammatory effects by diesel exhaust particles in vitro and in vivo. *Toxicol Lett* 2008;176:178-87.
53. Diaz-Sanchez D, Tsien A, Fleming J, Saxon A. Effect of topical fluticasone propionate on the mucosal allergic response induced by ragweed allergen and diesel exhaust particle challenge. *Clin Immunol* 1999;90:313-22.