

# Mesleki Etkenlere Bağlı Gelişen KOAH

Nurhayat YILDIRIM

*İstanbul Üniversitesi, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, İstanbul*

KOAH akciğerlerin; havayollarını, damarlarını ve intertisyumunu tutan progresif nitelikte, hastaların bir çoğunda sistemik komponenti de bulunan ataklarla seyreden, ölümcül, ancak önlenebilir ve tedavi edilebilir inflamatuvar bir hastalıktır. Hastaların çok büyük bir bölümünde etyolojik faktör aktif ya da pasif sigara içimidir.

Elli yıldan beri bilinmesine rağmen özellikle son 10 yıl içinde sigara dışı nedenlerle oluşan KOAH ile ilgili çok sayıda yayın tıp literatüründe yerini aldı. İç ortam ve dış ortam kirlenmeleri, iş ortamındaki toz ve zararlı dumanlar, çocukluk çağında geçirilen tekrarlayan alt solunum yolu enfeksiyonları, geçirilmiş tüberküloz enfeksiyonu, kronik astım, kötü sosyo-ekonomik koşullar, kötü beslenme, intrauterin gelişme kusuru sigara dışı KOAH nedenleri olarak sayılabilir.<sup>1</sup>

KOAH'a neden olan sigara dışı faktörler

Mesleki maruziyet

- Tahıl çiftçiliği; tahıl unları, organik ve inorganik tozlar
- Hayvan yetiştiriciliği; organik tozlar, amonyak, hidrojen sülfid,
- Toz maruziyeti; kömür madenciliği, sert taş madenciliği, tünel kazıncılığı, betonarme işletmeciliği, inşaat işçiliği, altın madenciliği, demir ve çelik üretimi, biriket-tuğla üretimi,
- Kimyasallara maruziyet; plastik, tekstil, kauçuk endüstrisi, deri işçiliği, gıda üretim işçiliği,
- Kirlenici "Pollutant" maruziyeti; kamyon ve taşımacılığı, otomobil yapımı ve onarımı,

İç ortam kirlenmeleri ("pollution")

- Odun, mangal kömürü, diğer bitkisel yakacaklar, hayvansal gübreler (tezek),
- Kömür dumanı  
Bu materyeller; karbon monoksit, nitrojen dioksit, sülfür oksitler, formaldehit, polisiklik organik materyel, benzopiren içerirler.

Dış ortam kirlenmeleri ("pollution")

- Partiküllü materyel (<10µm ve özellikle <2.5µm olan partiküller),
- Nitrojen dioksit,

- Karbon monoksit

*Geçirilmiş akciğer tüberkülozu hikayesi,*

*Çocuklukta geçirilmiş tekrarlayan alt solunum yolu enfeksiyonları*

*Kronik astım*

*Kötü sosyo-ekonomik koşullar,*

*Eğitimsizlik ya da yetersiz eğitim koşulları,*

*Kötü beslenme.*

## Mesleki Maruziyet

Epidemiolojik veriler KOAH hastalarının %19'unun iş yerinde maruz kalınan zararlı gaz ve partiküllerden kaynaklandığını göstermektedir.<sup>2</sup> Başka çalışmalarda gaz, duman, solventlere maruz kalanlarda; solunum fonksiyonlarında bozulma prevalansı %12 ile %55 (ortalama %18), kronik bronşit prevalansı %4-%24 olduğunu göstermiştir.<sup>3,4</sup>

Mesleki alanda sıklıkla karşılaşılan "pollutan"lar; sülfür oksit/sülfür dioksit, nitrojen oksit/nitrojen dioksit, karbon monoksit/karbon dioksit, amonyak, kurşun, organik kirlenmeler, partiküllerdir. Sülfür oksit/sülfür dioksitler en çok kömür ve gaz yağının yandığı iş yerlerinde, nitrojen oksit/nitrojen dioksit yüksek ısıda yapılan yakma işlemlerinde serbestleşir. Trafik yoğun olduğu ana arterlerdeki temel kirlenmeler nitrojen oksitlerdir. Trafikte önemli kirlenmelerden birisi de kurşundur. Asya, Orta Doğu, Güney Amerika, Doğu Avrupa'da halen taşıtlarda kullanılan yakıtlarda kurşun varlığını sürdürmektedir. Karbon monoksit, doğal gaz, kömür, odun yakılmasında, amonyak tarım işletmelerinde, organik ve inorganik kirlenmeler, kurşun ve partiküllü materyel endüstri ortamında bulunur. Partikül miktarı 10µm büyüklüğündeki partiküller nasal kavitede ve orofarenkste çöker. 2.5µm büyüklüğündeki partiküller akciğerlere ve bronşlara ulaşır.

Tarım alanında çalışanlar; hayvan yetiştiricileri, çiftçilerde maruz kaldıkları zararlı gaz ve partiküller nedeniyle KOAH gelişebilir. Çiftçilerde nonspesifik havayolu darlığı (postbronkodilatör FEV1/FVC<%70), KOAH gelişme riski %7.7 bulunmuştur. Hayvan yetiştiriciliği yapan

Norveçli çiftçilerde de KOAH gelişme riski hububat yetiştiricilerine göre %40 daha fazla bulunmuştur.<sup>1</sup> Bu farklılıkları belirleyenler ortamdaki amonyak, hidrojen sülfür, inorganik ve organik tozların miktarıdır.

Uzun süreli kömür, altın madenlerinin tünellerinde, karayolu tünellerinin yapımında, biriket üretim alanlarında çalışanlarda, solunan partikül miktarı sürekli 10000µg/m<sup>3</sup> ise KOAH meydana gelme şansızlığı yüksektir.<sup>1</sup> Partikül miktarı ile akciğerlerde meydana gelen patolojik bulgular arasında ciddi ilişki bulunmuştur.<sup>5,6</sup> Kömür ve sert kaya madenciliğinde çalışanlarda özellikle amfizem (santr lobuler) ve kronik bronşit komponentlerinden oluşan KOAH meydana gelme şansızlığı yüksektir.<sup>1</sup> Kömür ve sert kaya madenciliği yapanlarda KOAH nedeniyle ölümler artmaktadır.<sup>7,8</sup>

İnşaat sektörü çalışanları toz, α-quartz, yağ buharı ve nitrojen dioksit maruz kalırlar. Tünel işi çalışanları da benzer zararlı gaz ve partiküllere maruz kalırlar. Tünel delinirken, kayalar dinamitlenirken çalışanlar sert kaya tozlarına maruz kalırlar. Bu iş yerlerinde genelde ağır iş makineleri kullanılır. Bu makinelerden karbon monoksit, nitrojen oksitler, hidrokarbonlar ve çeşitli gaz ve partiküller çalışma alanına serbestleşir. Bu çalışma alanlarında serbestleşen α-quartz akım kısıtlamasına sebep olan ana elemandır.<sup>9,10</sup> Nitrojen dioksit ve çeşitli gaz yağ buharlarına maruz kalanlarda hava yollarında inflamasyon söz konusudur.<sup>11-14</sup> Tünel işçileri ve tünel inşaat çalışanlarında yapılan bir çalışmada maruz kalınan α-kuars, yağ buharı ve nitrojen oksit ile ilgili total toz, solunabilen partikül miktarı ölçülmüş ve yaklaşık 9 yıl boyunca FEV1 de meydana gelen yıllık azalma izlenmiştir. Tünellerde çalışanların ortalama 1.2-3.6 mg/m<sup>3</sup> solunabilen partiküle ve 0.019-0.044 mg/m<sup>3</sup> α-kuars partikülüne maruz kaldığını ve sigara içmeyen ve toza maruz kalmayanlarda yıllık FEV1 kaybı 25 mL/yıl, sigara içen, toza maruz kalmayanlarda 35 mL/yıl ve tünel çalışanlarında 50-63 mL/yıl bulunmuştur. Solunabilen gaz ve partiküller ve özellikle α-kuars partiküller akım kısıtlaması ve progresif solunum fonksiyon kaybı yaratmaktadır.<sup>15</sup>

Tekstil, plastik, kauçuk, deri işlemeciliği, taşımacılık, gıda üretimi, otomobil tamiri gibi iş yerlerinde çalışanlarda KOAH meydana gelme riski yüksektir. Bu işyerlerinde çalışan sigara içmeyenlerde KOAH riski %19, sigara içenlerde %31 seviyesindedir.<sup>2</sup>

Garaj ve madenlerde kronik dizel gazlarına ya da iritan gaz ve buharlara maruz kalanlarda KOAH prevalansı artar.<sup>2</sup>

Marangozlarda; odun tozuna, cila materyeline maruz kalmanın sonucu olarak KOAH meydana gelmekte ve KOAH nedeniyle ölümler daha yüksek olmaktadır.<sup>16,17</sup>

## Patogenez

Mesleki çalışma koşullarında maruz kalınan toz ve gazlara maruziyetin hangi mekanizmalarla KOAH meydana getirdiği net değildir.

KOAH'ın zararlı gaz ve partiküllere bağlı olarak geliştiği tanımında da belirtilmiştir. Kişilerin meslekleri nedeniyle

le maruz kaldıkları zararlı gazlar ve partiküller havayollarında inflamatuvar olayları başlatabilir. Nitrojen dioksit ve çeşitli gaz yağ buharlarına maruz kalanlarda hava yollarında inflamasyon söz konusudur.<sup>11-14</sup> Karbon partikülleri, sülfatlar, nitrat ve metal partikülleri inflamatuvar hücrelerin hava yolu duvarında artmasına sebep olur. İnflamasyon havayolu lümeninin daralmasına yol açar. İnflamasyonun başlattığı olaylar bronş düz kasının kasılabilirliğini artırır havayolu iç çapının olumsuz etkilenmesine yol açar. Deneysel olarak çelik üretim tesisinin zararlı gaz ve partiküllerine maruz bırakılan ratlarda BAL da IL-8 ve total hücre sayısının arttığı gösterilmiştir. Maruziyet azaldığında da BAL'da IL-8 ve total hücre sayısı azalmıştır.<sup>32,33</sup>

KOAH olgularında havayollarında başlayan inflamasyon interstisyumda değişikliklere sebep olur. İnterstisyuma taşınan inflamasyon, inflamatuvar hücrelerden serbestleşen oksidanlar, proteazlar, obstrüksiyona sekonder gelişen aşırı havalanma ile birleşince destrüksiyon ortaya çıkar. Havayolu hastalığı ve alveoler destrüksiyon KOAH'nın fizyopatolojik sonuçlarının ortaya çıkmasına sebep olur.

Zararlı gaz ve partiküllere maruz kalan kişilerin silier aktivitesi bozulur, epitelyum hasarının tamiri yavaşlar, partiküllerin ve özellikle alveole erişen solunabilen "fine- <2-3µm," ultra fine- <0.1µm" partiküllerin temizlenmesi yavaşlar. Partiküllere maruz kalan mukozanın uyarılabilirliği artar ve daha geçirgendir. Kadınların havayolu reaktivitesi daha belirgindir.<sup>21</sup> Bu zeminde zararlı gaz ve partiküllerin etkisi ile daha da artan havayolu duyarlılığı obstrüksiyonun ortaya çıkmasını kolaylaştırır.

Toza maruz kalmış kişilerin otopsi materyelinde küçük havayollarında fibroz saptanmıştır. Mineral tozlarının yarattığı skar ve fibroz havayolu değişikliklerinin sorumlusu olduğu düşünülmüştür.<sup>18-20</sup>

## Kliniği

Hastaların büyük bölümünde sigaraya bağlı KOAH olgularında olduğu gibi kronik öksürük, balgam çıkartma, nefes darlığı yakınmaları mevcuttur. Sigarada içen hasta grubunda meslek hastalığı tanısı daha geç konur.

Tanı KOAH olgularında olduğu gibi spirometrik olarak FEV1/FVC<%70 olması ile konur. Meslek astımından ayırmak için reversibilite yapılması uygunsa da KOAH olgularında da reversibilite olabileceği, zaman içinde reversibl olgunun irreversibl, irreversibl olgunun reversibl hale geleceği de akılda tutulmalıdır.

Radyolojik tetkiklerde aşırı havalanma bulguları ve eğer mevcut ise pnömokonyoza ait bulgular birlikte izlenir.

Fizik muayenede obstrüksiyonun derecesi ile uyumlu olarak yaygın ekspiryum uzaması, wheezing, sessiz akciğer bulgusu saptanabilir.

Mesleki risk nedeniyle KOAH saptanan kişiler solunumsal nedenlerle sık olarak hekime başvururlar, dispne nedeniyle aktiviteleri azalmıştır, işlerini kaybederler, kendi başlarına günlük yaşamlarını sürdüremezler, solunumsal ve kardiyak nedenlerle sık olarak acile başvururlar,

hastaneye aynı nedenlerle sık yatmaları gerekir, sağlık kaynaklarını kullanırlar. Solunumsal ve kardiyak nedenlerle ölürler. Kardiyak nedenler önceliklidir. Solunumsal nedenler ikincildir.

## KOAH'na Sebep Olan Diğer Nedenler

### İç Ortam Kirliliği

BİOMASS YAKACAKLAR (odun, mangal kömürü, diğer bitkisel yakacaklar, hayvansal dung, tezek).

Dünyada evişi yapanların %50 si ve "rural household"ların %90 enerji kaynağı olarak biomass (odun, charcoal, diğer bitkisel yakacaklar, hayvansal dung, tezek) ve kömür kullanılmaktadır. Dünyada 1 milyar insan sigara içerken, dünyanın yarısı bu tip yakacakları ısınma ve yemek pişirme amaçlı kullanımından doğan zararlı gaz ve partiküllere maruz kalmaktadır. Geri kalmış ve gelişmekte olan ülkelerde; Çin, Hindistan, Türkiye, Latin Amerika ülkeleri, Afrika'nın birçok ülkesinde sigara kadar bu çeşit toz ve gazlar toplumu ve özellikle kadınları etkilemektedir. Amerika'da New Mexico'da yapılan bir çalışmada odun dumanına maruz kalan kadın ve erkeklerde KOAH gelişme şansızlığı %75 bulunmuştur. Sigara dışı risk faktörleri gelişmekte olan ülkeler kadar, gelişmiş ülkelerinde sorunu olmayı sürdürmektedir.<sup>1</sup>

Biomass yakacaklar KOAH ile birlikte solunumsal açıdan tekrarlayan akut solunum yolu infeksiyonlarına, çocuklarda wheezingli çocuk sorununa yol açmaktadır.

Ülkemizde bu konuda yapılmış sorunu aydınlatmaya, sorunun boyutlarını kanıtlamaya yönelik ciddi çalışmalar vardır. Ekici ve arkadaşları sigara içmemiş, biomass maruziyetine maruz kalan kadınlarda KOAH prevalansını %23 olarak saptamışlardır.<sup>22</sup> Sezer, Akkurt ve arkadaşları 30 yıl süreyle biomass dumanına maruz kalan kadınlarda KOAH olma şansızlığının 6.6 kat, "environmental" sigara dumanına maruz kalan kadınlarda 4.5 kat arttığını saptamışlardır.<sup>23</sup> Ülkemizde bu konuda yapılmış benzer sonuçlar elde edilmiş çalışma söz konusudur.<sup>24-27</sup>

Maruz kalınan zararlı gaz, duman ve partiküller tipi, maruziyet süresi meydana gelen değişiklikleri belirler. Aerodinamik çapı  $<10\mu\text{m}$  ( $\text{PM}_{10}$ ) olan partiküller havayollarına erişir. Karbon monoksit, nitrojen dioksit, sülfür dioksit, formaldehit, polisiklik organik maddeler (benzopyrene) bu büyüklükte olan kirleticilerdir. WHO güvenli olarak maruz kalınabilecek ortalama "pollutan" miktarını  $150\mu\text{g}/\text{m}^3$   $\text{PM}_{10}/24$  saat olarak belirledi. Birçok kirli havası olan dünya kentinde  $\text{PM}_{10}$  konsantrasyonu  $300-500\mu\text{g}/\text{m}^3$  civarındadır.<sup>1</sup>

Gelişmekte olan ve geri kalmış ülkelerde evlerdeki oda sayısı sınırlıdır. Isınma ve yiyecek pişirmek için kullanılan mekan genellikle aynı yerdir. Havalandırma kötüdür. Bu mekanlarda yemek pişirirken ve ısınırken zararlı gaz ve partiküllere maruz kalan annelerin çocukları düşük ağırlıklı doğarlar, düşük doğum ağırlığı KOAH gelişimi için önemli bir faktördür. Doğum sonrası bu ortamda büyüyen çocukların akciğer gelişimi ve solunum fonksiyonlarının gelişimi düşük seyredir. Çocuklar ve genç

erişkinlerde üst ve alt solunum yolu infeksiyonu sık olur. Alt solunum yolu infeksiyonları gelişmekte olan ve geri kalmış ülkelerin çocuk ölümlerinin en önemli nedenidir. Bu infeksiyonları atlatan çocuklarda akciğer gelişimi ile ilgili yaşlarda iyi değildir. Özellikle kötü beslenmede söz konusu ise bu durum daha da ağırlaşabilir.

### Dış Ortam Kirliliği

Solunabilir partikül, toksik gaz ve dumanların arttığı, solunum için riskli hale geldiği kentlerde yaşayan, trafiğin yoğun olduğu caddelerde oturan ve çalışanlarda yada açık havada çalışanlarda KOAH meydana gelme riski yüksektir. Postacılar, şöförler, trafik polisleri, ülkemizde motosiklet ile kuryecilik yapanlar kent havasında artmış olan solunabilen partikül ve gazlara maruz kalırlar. Bu kişilerin solunum fonksiyon parametreleri bu işi yapmayan kişilere göre daha düşüktür. Kirli havası olan kentlerde solunum nedeni, kardiovasküler nedeni ve KOAH nedeni ölümler artmıştır. Kirli hava solunumsal nedeni doktor başvurularını artırır. Yoğun trafiğin bulunduğu caddelerde yaşayanlarda FEV1 ve FVC özellikle kadınlarda olmak üzere daha düşük bulunmuştur.<sup>28-30</sup>

### Akciğer Tüberkülozu

Tüberküloz infeksiyonu fibroz ve havayolu inflamasyonu ile seyredir. Havayolu inflamasyonu, havayollarının duyarlılığının artmasına sebep olur. Tanı konma süresi gecikir ve tedaviye geç başlanırsa, akciğerlerde tüberkülozun radyolojik yaygınlığı, balgamın miktarı fazla olur, havayolu inflamasyonu ve havayolu obstrüksiyonu daha belirgin hale gelir. Tüberküloz geçirenlerde KOAH prevalansı %28-68 arasındadır.<sup>1</sup>

Dünyada 2 milyar kişinin tüberküloz bakterisi ile enfekte olduğunu ve her yıl yaklaşık 9 milyon yeni olgunun katıldığı düşünülürse, %30 luk bir KOAH prevalansı büyük bir KOAH hasta riski demektir. Bu özellikle gelişmekte olan ülkeler için büyük bir sosyal ve ekonomik yük getirmektedir.<sup>1</sup>

### Kronik Astım

Astım inflamatuvar, değişken, hiperreaktif havayolu obstrüksiyonu ile karakterizedir. Astımda havayollarında "remodelling" söz konusudur. Astımlı olgularda progresse eder. Yetersiz tedavi edilen kronik astım olguları ve şiddetli astım olgularının havayolu duvar değişiklikleri KOAH olgularına benzemektedir. Havayolu duvarında nötrofiller artmıştır. İnflamasyonda ayrıca IL-8, proteaz ve oksidanlar da artmıştır. Beş yıl boyunca izlenen yeni tanı almış astım olgularının bir grubunda başlangıçta akım hızının düşük olduğu, astımı olmayanlara göre daha hızlı progresse ettiği gözlenmiştir. Aynı olguların 15. yıldaki izlemlerinde de benzer şekilde progresyonun sürdürüğü doğrulanmıştır.

Sigara gibi kronik astımda, bu hastalarda KOAH meydana gelme şansızlığını arttırmaktadır. Yirmi yıllık bir izlemde aktif, semptomatik astımlıların astımlı olmayan kişilere göre 12.5 kez daha fazla KOAH olma şansızlığı taşıdığı gösterilmiştir.<sup>1,31</sup>

## Sosyoekonomik Durum

Sosyoekonomik koşullar adeta yukarda saydıklarımızın tümünü içermektedir. Annenin kötü koşullarda yaşamasına sekonder düşük doğum ağırlıklı doğum, iç ortamda biomass kullanımı, iç ortam havasında solunabilir zararlı gaz ve partikül miktarının yüksek olması, beslenme koşullarının ve özellikle çalışılan iş ortamı koşullarının varlığı bu ortamlarda yaşayanlarda KOAH oluşma riskini arttırır. Bu kişilerin solunum fonksiyonları benzer yaş ve etnik gruptaki kişilerden düşüktür.<sup>1</sup>

## Kaynaklar

1. Salvi SS, Barnes PJ. Chronic obstructive pulmonary disease in non-smokers. *Lancet* 2009;374:733-743.
2. Hnizdo E, Sullivan PA, Bang KM, et al. Chronic obstructive pulmonary disease and employment by industry and occupation in the US population: a study of data from the third National Health and Nutrition Examination Survey. *Am J Epidemiol* 2002;156:738-746.
3. Viegi G, Di Pede C. Chronic obstructive lung disease and occupational exposure. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2002;2:115-121.
4. Becklake MR. Occupational exposure: evidence for a causal association with chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis* 1989;140:S85-S91.
5. Becklake MR, Irwig L, Kielkowski D, et al. The predictor of emphysema in South Africa goldminers. *Am Rev Respir Dis* 1987;135:1234-1241.
6. Hnizdo E, Sluis-Cremer GK, Abromowits JA. Emphysema type in relation to silica dust exposure in South Africa goldminers. *Am Rev Respir Dis* 1991;143:1241-1247.
7. Bergdahl IA, Toren K, Eriksson K, et al. Increased mortality in COPD among construction workers exposed to inorganic dust. *Eur Respir J* 2004;23:402-406.
8. Cocco D, Taylor AN. Coal mining and COPD: a review of evidence. *Thorax* 1998;53:398-407.
9. Humerfelt S, Eide GE, Gulsvik A. Association of years of occupational quartz exposure with spirometric airflow limitation in Norwegian men aged 30-46 years. *Thorax* 1998;53:649-655.
10. Maimberg P, Hedenstroem H, Sundblad BM. Changes in lung function of granite crushers exposed to moderately high silica concentration: a 12 year follow up. *Br J Ind Med* 1993;50:726-731.
11. Blomberg A, Krishna MT, Bocchino V, et al. The inflammatory effects of 2 ppm NO<sub>2</sub> on airways of healthy subjects. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;156:418-427.
12. Blomberg A, Krishna MT, Helleday R, et al. Persistent airway inflammation but accommodated antioxidant and lung function responses after repeated daily exposure to nitrogen dioxide. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;159:536-543.
13. Swensen K, Hilt B. Lung function disturbance and chest x ray abnormalities among marine engineers. *Am J Ind Med* 1999;35:590-594.
14. Massin N, Bohadana AB, Wild P, et al. Airway responsiveness, respiratory symptoms, and exposures to soluble oil mist in mechanical workers. *Occup Environ Med* 1999;53:748-752.
15. Ulvestad B, Bakke B, Eduard W, et al. Cumulative exposure to dust causes accelerated decline in lung function in tunnel workers. *Occup Environ Med* 2001;58:663-669.
16. Robinson CF, Petersen M, Sieber WK, et al. Mortality from carpenters union members employed in the US construction or wood product industries, 1987-1990. *Am J Ind Med* 1996;30:674-694.
17. Sjögren B, Carstensen J, Hörte L-G, et al. Occupation and pulmonary emphysema. *Cen Eur Occup and Environ Med* 1996;2:379-386.
18. Chung A, Wright JL. Small airway lesions in patients exposed to on-asbestos mineral dusts. *Hum Pathol* 1983;14:688-693.
19. Chung A, Wright JL, Wiggs B, et al. Small airways disease and mineral dust exposure: prevalence, structure and function. *Am Rev Respir Dis* 1985;131:139-143.
20. Bergdahl IA, Toren K, Eriksson K, et al. Increased mortality in COPD among construction workers exposed to inorganic dust. *Eur Respir J* 2004;23:402-406.
21. Yunginger JW, Reed CE, O'Conner EJ, et al. A community-based study of the epidemiology of asthma. Incidence rate. 1964-1983. *Am Rev Respir Dis* 1992;146:888-894.
22. Ekici A, Ekici M, Kurtipek E, et al. Obstructive airway disease in women exposed to biomass smoke. *Environ Res* 2005;99:93-98.
23. Sezer H, Akkurt I, Gülen N, et al. A case-control study on the effect of exposure to different substances on the development of COPD. *Ann Epidemiol* 2006;16:59-62.
24. Sungu YS, Çınar Z, Akkurt I, et al. Sister-chromid exchange frequency in women who were exposed to biomass in a village in central Anatolia. *Turkish Respir J* 2001;2:26-28.
25. Özbay B, Uzun K, Arslan H, et al. Functional and radiological impairment in women highly exposed to indoor biomass fuels. *Respirology* 2001;6:255-258.
26. Kara M, Bulut S, Tas F, et al. Evaluation of pulmonary change due to biomass fuels using high-resolution computed tomography. *Eur Radiol* 2003;13:2372-2377.
27. Kiraz K, Kart I, Demir R, et al. Chronic pulmonary disease in rural women exposed to biomass fumes. *Clin Invest Med* 2003;26:243-248.
28. Kan H, Heiss G, Rose KM, et al. Traffic exposure and lung function in adults; the atherosclerosis risk in communities study. *Thorax* 2007;62:873-879.
29. Sekine K, Shima M, Nitta W, et al. Long-term effects of exposure to automobile exhaust on the pulmonary function of female adults in Tokyo. *Occup Environ Med* 2004;61:350-357.
30. Schşkowski T, Sugiri D, Ranft U, et al. Long-term air pollution exposure and living close to busy roads are associated with COPD in women. *Respir Med* 2005;6:152.
31. Silva GE, Sherrill DL, Guerra SG, Barbee RA. Asthma as a risk factor for COPD in a longitudinal study. *Chest* 2004;126:59-65.
32. Dye JA, Lehmann JA, McGee JK, et al. Acute pulmonary toxicity of particulate matter filter extract in rats: coherence with epidemiologic studies in Utah Valley residents. *Environ Health Perspect* 2001;109:395-403.
33. Ghio AJ, Devlin RB. Inflammatory lung injury after bronchial instillation of air pollution particles. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;164:704-708.