



# HAVA KİRLİLİĞİ VE COVID-19

## Air pollution and COVID-19

Çağlar FİDAN<sup>1</sup> , Recep AKDUR<sup>1</sup> 

### Özet

Yeni Koronavirüs Hastalığı-2019 hızla dünyaya yayılmış ve büyük bir halk sağlığı sorunu olarak, sosyal ve ekonomik zararlara neden olmuştur. Risk faktörleri; sosyodemografi, tıbbi durum ve çevresel maruziyetler şeklinde gruplandırıldığında; çevresel risk faktörlerinden biri de hava kirliliğidir; nüfusun COVID-19 patogenezinin duyarlılığının artmasında önemli rol oynayabileceği düşünülmektedir. Sokağa çıkma yasağı gibi insan hareketliliğini kısıtlayan önlemlerin; yemek, eğlence, endüstri, madencilik, ulaşım ve ticaret faaliyetlerinin azalması dikkate alındığında hava kirlenmelerinin emisyonu üzerinde azaltıcı etki gösterebileceği öngörülebilmektedir. Hava kalitesi değerlendirilirken kullanılan ana kirlenme parametrelerinin artışlarının bulaş, hastalığın seyri ve sonuçları üzerinde, viral iletimde kolaylaştırıcı olduğu, solunum ve kardiyovasküler hastalık riskini arttırdığı çalışmalarda gösterilmiştir. COVID-19 için R0 katsayısı hesaplanırken kullanılan faktörlerin incelenmesinde hava kirliliğinin; temas oranı, bulaş yolu, enfekte dönem üzerinde etkileri olduğu görülmektedir. Yüksek partikül madde konsantrasyonuna uzun süreli maruziyet ile kardiyovasküler hastalık riskleri de artmış olan bazı insanlar yüksek kan basıncı nedeniyle tedavi almaktadır. Angiotensin Converting Enzyme (ACE2), bazı korona virüsler için hücrelere giriş noktası görevini üstlenir. Yüksek kan basıncını tedavi etmek için kullanılan ACE inhibitörleri ve anjiyotensin reseptör blokerlerinin (ARB'lerin) ikisinin de ACE2 miktarını arttırdığı ve bu nedenle koronavirüs enfeksiyonlarının şiddetini arttırabileceği gösterilmiştir. Profesyonel toplumlar standart ACE inhibitörü ve ARB tedavisine devam edilmesini önermektedir. Kısıtlamaların uygulanması ile genel olarak faaliyet kaynaklı kirlenmelerin miktarının azalması ve bu süreçte insanların hava kirlenmelerine maruz kalmalarının da azalmasından dolayı etkili halk sağlığı müdahaleleri yapılmalıdır. Sağlık profesyonellerince; hava kirliliğini önlemeye yönelik kanıt temelli çalışmalar yapılmalı ve paylaşılmalıdır.

**Anahtar kelimeler:** COVID-19, halk sağlığı, hava kirliliği, koronavirüs, partikül madde.

### Abstract

COVID-19 has spread rapidly around the world and has caused socio-economic damage as a major public health problem. Risk factors; when grouped as sociodemographic, medical condition, and environmental exposures; one of the environmental risk factors is air pollution; It is thought that it may play an important role in increasing the sensitivity of the population to the pathogenesis of COVID-19. Measures that restrict human mobility, such as a curfew; considering the decrease in food, entertainment, industry, mining, transportation, and trade activities, it can be predicted that air pollutants may have a reducing effect on their emissions. Studies have shown that increases in the main pollutant parameters used when assessing air quality are a facilitator of transmission, the course, and results of the disease, viral transmission, and an increase in the risk of respiratory and cardiovascular diseases. In the examination of the factors used in calculating the R0 coefficient for COVID-19, air pollution; is seen that it has effects on contact rate, transmission route, and the infected period. Some people who also have an increased risk of cardiovascular disease with long-term exposure to a high concentration of particulate matter receive treatment for high blood pressure. The angiotensin-converting enzyme acts as an entry point into cells for some coronaviruses. ACE inhibitors and ARB used to treat high blood pressure have both been shown to increase the amount of ACE2 and therefore may increase the severity of coronavirus infections. Professional societies recommend continuing standard-ACEinhibitor and ARB therapy. Effective public health interventions have been made because the implementation of restrictions generally reduces the amount of activity-related pollutants, and in the process also reduces people's exposure to air pollutants. By health professionals; evidence-based studies should be conducted and shared to prevent air pollution.

**Keywords:** COVID-19, public health, air pollution, coronavirus, particulate matter.

1- Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Halk Sağlığı Ana Bilim Dalı, Ankara, Türkiye

**Sorumlu Yazar / Corresponding Author:** Arş. Gör. Dr. Çağlar FİDAN

e-posta / e-mail: drcaglarfidan@gmail.com

**Geliş Tarihi / Received:** 21.12.2021, **Kabul Tarihi / Accepted:** 10.02.2022

**ORCID:** Çağlar FİDAN: 0000-0001-6125-6200, Recep AKDUR: 0000-0002-9766-1117

**Nasıl Atıf Yapırım / How to Cite:** Fidan Ç, Akdur R. Hava Kirliliği ve COVID-19. ESTÜDAM Halk Sağlığı Dergisi. 2022;7(2):369-79.

## Giriş

Yeni Korona virüs (SARS-CoV-2) etkenli COVID-19 hastalığı, ilk olarak 2019 yılı sonunda Çin'in Hubei Eyaleti'nin başkenti Wuhan'da tanımlandı. Hızla yayılıp pandemi niteliği kazanarak dünya çapında sosyal ve ekonomik zararlara neden oldu. Hastalığın etkeninin özellikleri ve risk faktörleri araştırılmakta olup bulunacak sonuçlara göre kontrol altına alma çalışmaları yapılmaktadır (1).

COVID-19 risk faktörleri araştırılmaktadır;

Birçok araştırmaya konu olan risk faktörleri; demografik, sosyal, sağlık riski, tıbbi faktörler ve çevresel maruziyetler şeklinde gruplandırılmıştır:

Demografik risk faktörleri; yaş, cinsiyet ve etnik köken, olarak tanımlanmıştır.

Sosyal risk faktörleri; eğitim, konut tipi, hanedeki birey sayısı, ortalama hane geliri, meslek olarak tanımlanmıştır. Kişiye özgü/davranışsal ve kişisel sağlığa ilişkin risk faktörleri; sigara kullanma durumu, alkol kullanma durumu, vücut kitle indeksi, komorbiditeler (kanser, kardiyovasküler hastalık, hipertansiyon, diyabet, solunum hastalığı ve otoimmün hastalık) olarak tanımlanmıştır.

Çevresel risk faktörleri; iklim özellikleri, 10 veya 2,5 mikrometreden (PM<sub>10</sub>, PM<sub>2,5</sub>) daha küçük çaplı partiküller, nitrojen oksitlere (NO<sub>x</sub>) maruziyet ve çevresel bu maddelere maruziyet seviyeleri olarak tanımlanmıştır (2).

Çevresel risk faktörlerinden biri de hava kirliliğidir ve nüfusun COVID-19 patogenezinin olan duyarlılığının artmasında önemli bir rol oynayabileceği düşünülmektedir (1).

Çok sayıda kesitsel ve boylamsal çalışmanın bulguları, hava kirliliğinin kardiyovasküler sistem üzerindeki, özellikle partikül madde için olumsuz etkilerinin altını çizmiştir, ancak kanıt düzeyi farklı sağlık sonuçları için hala değişiklik göstermektedir. Ayrıca çalışmalar, hava kirliliğinin; kardiyovasküler sistem sağlık tehlikelerinin, solunum sistemi tehlikelerinden daha yüksek ilişki düzeyine sahip olduğunu

göstermektedir. Kardiyovasküler mortalite, hastaneye yatış, iskemik kalp hastalıkları, miyokard enfarktüsü ve felç için mevcut kanıtlar güçlü olarak kabul edilebilirken, kalp yetmezliği için olanlar oldukça orta düzeydedir. Kardiyak otonomik dengenin hava kirliliğine bağlı kısa vadeli değişimine ilişkin kanıtlar yeterli olarak kabul edilebilirken, uzun vadeli etkiler hala belirsizdir. Aynı şekilde, hava kirliliğine bağlı aritmilere ilişkin heterojen bulgular da bu konuda şu anda kesin bir sonuca varılmasına izin vermemektedir. Çok sayıda çalışma, hem kısa hem de uzun süreli hava kirliliğine maruz kalmanın artan kan basıncına katkıda bulunduğu, vasküler homeostazı bozabileceği, endotelial disfonksiyona neden olabileceği ve aterosklerotik lezyonların ilerlemesini desteklediği gözlemini desteklemektedir. Bu etkiler, hava kirliliğine maruz kalma ile ilişkili ölümcül olaylar için makul biyolojik açıklamalar sağlar. Kısa süreli maruz kalma, sağlıklı bireyler üzerinde önemli bir risk oluşturmayabilir, ancak duyarlı popülasyonlarda ölümcül olayların öncüsü olarak kabul edilebilir (3).

İklim değişikliği, hava kirliliği ve hava kirliliğine bağlı sağlık etkileri arasındaki ilişkilerin araştırıldığı bir derlemede ise; ozon, partikül madde konsantrasyonlarını modelleyen ve farklı iklim senaryoları altında ortaya çıkacak olan gelecekteki sağlık etkilerini hesaplayan çalışmalarda iklim değişikliği nedeniyle, ozon ve ince parçacıkla ilgili ölümlerin artması beklenmektedir; ancak sonuçlar bölgeye, varsayılan iklim değişikliği senaryosuna nüfus ve arka plan emisyonları gibi diğer faktörlere göre farklılık göstermektedir. Sonuçlar, büyük ölçüde kullanılan iklim değişikliği senaryosuna ve nispeten yüksek belirsizlikle gelecekteki hava kirliliği emisyonlarının tahminlerine bağlıdır. Çalışmalar öncelikle mortaliteye odaklanmıştır; morbidite üzerindeki etkilerine ilişkin projeksiyonlara ihtiyaç vardır şeklinde belirtilmiştir (4).

Kirli hava insan sağlığı için önemli bir tehdit oluşturmaktadır. Partikül maddeye

(PM) ve zararlı gazlara maruz kalma, alerjiler ve obstrüktif akciğer hastalığı dahil olmak üzere kardiyovasküler ve solunum yolu hastalıklarına katkıda bulunur. Hava kirliliği ayrıca kanser ve azalan yaşam beklentisi ile bağlantılı olabilir. PM alımının farelerde ve insanlarda bağırsak mikrobiyotasında patolojik değişikliklere neden olduğu gösterilmiştir. Kirlilik ile ilişkili mikrobiyotanın insan sağlığı üzerindeki etkileri hakkında daha az şey bilinmektedir. Yakın tarihli birkaç çalışma, kentsel ve kırsal hava örneklerinin, stratosferin ve uzun mesafelerde taşınabilen kum parçacıklarının mikrobiyomlarının yanı sıra kapalı ortamların havasını tanımladığını göstermiştir. Mevcut veriler, bakteriyel patojenlerin, sağlıklı insanları enfekte etmek için önemli bir risk oluşturamayacak kadar seyrek ve havada kısa ömürlü olduğunu göstermektedir. Bununla birlikte, havadaki mantar sporları alerjileri ve astımı şiddetlendirebilmektedir. Fajlar dahil virüsler hakkında çok az bilgi mevcuttur ve gelecekteki çalışmaların insan sağlığı üzerinde henüz bilinmeyen bir etkisi olan bilinen ve yeni virüsleri tespit etmesi muhtemeldir. Ayrıca, son mikrobiyom ve virome çalışmalarında çeşitli deneysel protokoller kullanılmıştır. Bu nedenle, çalışmalar arasında daha iyi karşılaştırmalara izin vermek için standartlaştırılmış metodolojiler gerekli olacaktır. Hava kirliliği, SARS (şiddetli akut solunum sendromu) koronavirüs (SARS-CoV) enfeksiyonlarının daha ciddi sonuçlarıyla ilişkilendirilmiştir. Bu, özellikle Çin, Kuzey İtalya ve İran'daki ciddi SARS-CoV-2 salgınlarına katkıda bulunmuş olabilir. Hava kirliliğine maruz kalma için tanımlanan başlıca sağlık sorunlarına muhtemelen PM neden olmaktadır ve esas olarak hava yollarını ve kardiyovasküler sistemi etkilemekle birlikte hem PM<sub>10</sub> hem de PM<sub>2,5</sub> göz tahrişlerine, alerjilere ve rinite neden olabilmektedir. Küresel olarak, hava kirliliği, kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH) kaynaklı ölümlerin çoğuna ve akciğer kanseri, iskemik kalp hastalığı, inme ve kardiyovasküler hastalıklardan

kaynaklanan ölümlerin büyük oranlarına katkıda bulunmaktadır. PM ayrıca kanser ve diğer hastalıklarla ilişkili ağır metalleri de taşıyabilmektedir. Yakın tarihli çalışmalarda PM<sub>10</sub> ile solunum yolu hastalıkları nedeniyle hastaneye yatışlar arasında bir korelasyon tanımlamıştır PM<sub>2,5</sub>, akciğer dokusuna daha büyük partiküllere göre daha derine ulaşabilmektedir. PM'ye uzun süreli maruz kalma, akciğer kanserine dönüşebilen KOAH da dahil olmak üzere kronik hastalık risklerinin artmasıyla ilişkilendirilmiştir. Yapılan çalışmalarda ortaya çıkan kanıtlardan dolayı, PM<sub>2,5</sub> ve tip 2 diyabet, azalmış bilişsel işlevler, dikkat eksikliği/hiperaktivite bozukluğu, otizm ve nörodejeneratif hastalıklar arasında nedensel ilişkiler olduğunu düşündürmektedir. PM<sub>2,5</sub> ayrıca erken doğum, düşük doğum ağırlığı ve ani bebek ölümü sendromuyla da bağlantılı olabilmektedir. Ultra ince nanopartiküller (PM<sub>1</sub> ve PM<sub>0,1</sub>) deriye, kan damarlarına ve lenfatik sisteme nüfuz edebilir ve böylece tüm vücuda dağılılabılır; ayrıca hücre içi olarak da hareket edebilmektedir. Bununla birlikte, nanopartiküllerin, nörodejeneratif bozukluklar, kanser, kronik yorgunluk sendromu ve kardiyovasküler ve gastrointestinal hastalıklar ile ilişkili olan oksidatif stresi indüklediği bulunmuştur. Ayrıca, son zamanlarda yapılan bir kohort çalışmasında ultra ince nanopartiküllere maruz kalma kardiyovasküler hastalıklarla da ilişkilendirilmiştir. Dünya çapında, her yıl yaklaşık 3,3 milyon insan dış ortam hava kirliliğinden ve ek olarak yaklaşık 3,8 milyon kişi, çoğunlukla açık ateşle yemek pişirmenin yaygın olduğu gelişmekte olan ülkelerde ev kirliliği nedeniyle ölmektedir. Bu insanların %27'si pnömoniden, %20'si KOAH'tan, %8'i akciğer kanserinden ve %45'i kardiyovasküler hastalıklar nedeniyle ölmektedir. Batı ülkelerinde, PM<sub>2,5</sub>'e maruz kalma nedeniyle ortalama yaşam süresinin 8,3 ay azaldığı tahmin edilmektedir (5). Hava kirliliğine neden olan ince partikül maddeler (PM 2,5), azot dioksit (NO<sub>2</sub>) ve ozon (O<sub>3</sub>), solunum, kardiyovasküler ve

bağışıklık sistemi işlev bozukluğu ve bozulmasına yol açarak, oksidatif stres ve enflamasyon geliştirerek, insan vücudunda hem doğrudan hem de dolaylı olarak, sistemik bir etkiye sahiptir. Epidemiyolojik kanıtlar sınırlı olmakla birlikte, COVID-19 ile en yakından ilişkili insan korona virüs hastalığı olan şiddetli akut solunum sendromunun (SARS) patlak vermesine ilişkin önceki bulgular, Çin popülasyonunda hava kirliliği ve SARS vaka-ölüm oranı arasında pozitif ilişkiler olduğunu ortaya koymuştur. Çin'de 213 şehirde yapılan analizler ile COVID-19 vakalarındaki geçici artışların hava kirliliği ile ilişkili olduğunu göstermiştir. Bu nedenle, hava kirliliği uzun

süre maruz kalma hasta prognozu üzerinde zararlı bir etkiye sahip olabileceği düşünülebilir (1). COVID-19 salgını sırasındaki bulaşı engellemek, yayılımı azaltmak amacıyla uygulanan; insan hareketliliğini kısıtlayan sokağa çıkma yasağı ve karantina uygulamaları yemek, eğlence endüstrisi, madencilik, ulaşım ve ticaret faaliyetlerinin yavaşlaması ile dış ortamda aktif nüfusun azalması da dikkate alındığında hava kirliliğini azaltıcı etki gösterebileceği öngörülebilmektedir ve bu konuda yapılan çalışmalar incelenmelidir. Bu derlemenin amacı, hava kirliliği ve COVID-19 arasındaki ilişkiyi literatür doğrultusunda incelemektir.

## Gereç ve Yöntem

Derleme olarak tasarlanan bu çalışmada; yıl sınırlaması yapılmadan Google Scholar ve Pubmed veri tabanlarında konu ile ilgili anahtar kelimeler kullanılarak literatür ile veritabanları taranmış ayrıca ve ek olarak National Center for Biotechnology Information (NCBI) U.S; National Library of

Medicine, European Society of Cardiology (ESC), European Medicines Agency (EMA), American College of Cardiology (ACC); kurum ve kuruluşlarının rehberleri ve web sitelerinde yer alan dokümanlar incelenmiştir.

## Bulgular

### Partikül Madde (PM)'nin COVID-19'un Bulaşmasında Olası Rolü

Son zamanlarda yapılan bazı çalışmalarda, virüslerin popülasyondaki yayılmasına PM kirliliğinin etkisi ile ilgili olarak, COVID-19'un bulaşmasında yüksek ve hızlı bir artış gösteren dünyanın farklı alanlarının daha yüksek bir hava kirliliği seviyesi ile ilişkili olup olmadığını incelenmiştir. Dünyada, çok sayıda enfekte insanın bulunduğu üç alan vardır: bunlar pandeminin başladığı Çin, İtalya ve ABD; bu ülkelerin üçünün de ortak özelliği çok yüksek düzeyde PM hava kirlenmelerinin olmasıdır. Araştırmacıların hava kirliliği ve COVID-19'un bulaşmasında olası bir korelasyonu incelemek için bu alanlara odaklanmasının nedeni budur (6).

### PM'nin Bakteriyel ve Viral İletimde Rolü

Hava, mikrobiyal maddelerin dolaşımını sağlayan araçlardan biridir. Bitkiler ve hücresel fragmanlar, bakteriler, mantarlar, virüsler, parazitler ve sporlar bioaerosolün bileşenleri olabilir. Atmosferik PM, birçok virüs için bir taşıyıcı veya bir taşıma vektörü olarak işlev görür. Bu nedenle PM, kalıcılığına uygun bir mikroçevre yarattığı için aerosolde yayılan virüsün etkinliğini arttırmış olabilir. PM<sub>10</sub> ve PM<sub>2,5</sub> solunabilir ve kirlenici partiküllere ek olarak ilişkili mikroorganizmalar da solunur. Son çalışmalar ayrıca mikrobiyal topluluk kompozisyonu ve konsantrasyonunun partikül konsantrasyonu ve boyutundan önemli ölçüde etkilendiğini göstermektedir (6).

2017 yılında Ciencewicki ve Jaspers, hava kirliliği ve solunum yolu viral enfeksiyonları ile ilgili olarak, bazı kentsel alanlarda yüksek düzeyde partiküler madde (PM) ile kardiyovasküler ve solunum koşullarına bağlı mortalite arasında pozitif bir ilişki olduğunu gösteren epidemiyolojik analizler yapmışlardır. Bu bağlamda havada yaygın bulunan ve yüksek düzeyde PM'ye maruz kalmanın, solunum yolu viral enfeksiyonlarına karşı konak bağışıklığını değiştirebileceği düşünülmüştür (7).

SIMA'nın (Società Italiana di Medicina Ambientale) yakın tarihli bir çalışması, Kuzey İtalya'nın bazı bölgelerinde bulaşıcı virüsün yüksek yayılımının hava kirliliği koşullarına bağlı olabileceğini bildirmiştir. Atmosferik PM, hava akışlarında virüslerin hayatta kalmasını saatlerce veya günlerce kolaylaştıran bir alt katmana sahiptir. Aslında SARS-CoV-2, yüksek lokal bağıl nem olduğunda aktifleştirme oranlarını kolaylaştırırken sıcak iklim koşullarında inhibe olmuştur. Bu araştırma, COVID-19'dan en fazla etkilenen İtalyan Kuzey Bölgelerinin de yüksek miktarda atmosferik partikül maddeye sahip olanlar olduğunu göstermektedir (PM<sub>10</sub> ve PM<sub>2,5</sub>). Yüksek PM konsantrasyonu ile yüksek yayılma ve mortalite oranı arasında bir korelasyon görülebildiği saptanmıştır (7).

### **PM, Enflamasyon ve Oksidatif Stres**

Çok sayıda epidemiyolojik çalışma, solunum hastalıkları da dahil olmak üzere birçok nedenden dolayı kirlilik seviyeleri ile hastaneye yatışlar arasında bir ilişki olduğunu göstermiştir. Birkaç viral hastalığın ölüm hızında da bir artış gözlenmiştir. Bu nedenle, bulaşta PM rolünü analiz etmenin yanı sıra, kirleticilere maruz kalmanın bu hastalıkların duyarlılığını ve şiddetini nasıl artırabildiğini anlamak önemlidir. Daha önce tartışıldığı gibi, PM'nin PM<sub>2,5</sub> ve daha küçük boyutlu parçacıkların (solunabilir parçacıklar) tekrar tekrar solunması akciğer sağlığına zarar verir. Solunabilir partikül maddeye uzun süre maruz kalmak sistemik hasara neden olabilir. Solunum yolu hücreleri PM'nin ilk hedefi olduğu kadar solunum yolu virüslerinin de ilk hedefidir, bu nedenle

denekler uzun süre PM'ye maruz kalırsa patojenler zaten tehlikeye girmiş hücreleri daha kolay istila edecektir. PM'ye maruz kaldıktan sonra hem insanlarda hem de deneysel modellerde akciğerlerde iki mekanizmanın indüklendiği gösterilmiştir. Oksidatif stres; bu kirleticilere maruz kalmak, hücrelere zarar veren indükleyici serbest radikallerin üretimini indükler. Enflamasyon; PM, bağışıklık yanıtının aktivasyonunu indükler ve böylece hücre, enflamatuar bir duruma girer (6).

### **PM, COVID-19 ve Enflamasyon**

Hücreler üzerindeki PM etki mekanizmalarından birinin, IL8 veya IL6 gibi interlökinlerin üretimi ile enflamatuar bir durumu tetiklemek olduğunu gözlemlenmiştir. Bu nedenle, zaman içinde PM'ye en fazla maruz kalan deneklerin COVID-19 enfeksiyonunu takiben sitokin fırtınasına sebep olarak patolojinin daha karmaşık bir seyrine yatkın olduğu varsayılıyor. Bu varsayım, Lombardiya gibi COVID-19, PM konsantrasyonu ve diğer bazı kirliliğin yüksek mortalite oranı arasındaki pozitif korelasyonu açıklayabilir (2). Ayrıca ABD'de de hava kirliliğine maruz kalma ve COVID-19 mortalitesi konusunda yapılan ülke çapındaki kesitsel bir çalışmada PM<sub>2,5</sub> 'teki sadece 1 ug/m bir artışın COVID-19 ölüm oranındaki %8'lik bir artış (%95 güven aralığı) ile ilişkili olduğu ve bu sonucun istatistiksel olarak da anlamlı olduğu bulunmuştur. Buradan da anlaşılacağı üzere; PM<sub>2,5</sub>'e uzun süreli maruz kalmada, PM miktarındaki küçük bir artış, COVID-19 kaynaklı ölüm hızında büyük bir artışa yol açmaktadır (8).

### **PM, COVID-19 ve ACE2 Arasındaki İlişki**

Partikül maddeye uzun süre maruz kalmak sistemik hasara neden olabilir, kardiyovasküler hastalık riskleri de artmış olan bazı insanlar yüksek kan basıncı nedeniyle tedavi almaktadır. ACE inhibitörleri ve anjiyotensin reseptör blokerleri (ARB'ler) yüksek kan basıncını tedavi etmek amacıyla kullanılmaktadır. Anjiyotensin dönüştürücü enzim 2 veya kısaca ACE2; akciğerler, arterler, kalp, böbrekler ve bağırsaklardaki



hücrelerin dış yüzeyine (hücre zarına) bağlı bir enzimdir. ACE2, damar daraltıcı olan anjiyotensin II hormonunun anjiyotensin (1-7)'ye hidrolizini hızlandırarak kan basıncının düşmesini sağlar. Ayrıca ACE 2, bazı koronavirüsler için hücrelere giriş noktası görevini üstlenir (9-13).

Kemirgenler üzerinde yapılan çalışmalarda, yüksek kan basıncını tedavi etmek için kullanılan ACE inhibitörleri ve anjiyotensin reseptör blokerlerinin (ARB'lerin) her ikisinin de ACE2 miktarını arttırdığı ve bu nedenle koronavirüs enfeksiyonlarının şiddetini arttırabileceğini göstermiştir. (14, 15). Buna karşın, birçok profesyonel topluluk ve düzenleyici kurum ise, standart ACE inhibitörü ve ARB tedavisine devam edilmesini önermektedir (16-18).

### **NO<sub>2</sub>, O<sub>3</sub> ve COVID-19**

Kentsel Hava Kirliliği ABD'de COVID-19 Olgu-Ölüm ve Ölüm Oranlarını Artırabilir konulu makalede, NO<sub>2</sub> ye uzun süreli maruz kalma arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif ilişki bulunmuştur. Kentsel trafikle ilgili bu hava kirleticisine uzun süre maruz kalmak, ciddi COVID-19 sonuçları için önemli bir risk faktörü olabilir diye düşünülmüştür. Tarihsel olarak yüksek NO<sub>2</sub> seviyelerine sahip yoğun kirlenmiş bölgelerde yaşayanları COVID-19'dan korumak için halk sağlığı önlemlerini hedeflemek gerektiği vurgulanmıştır (1).

İtalya'da yer seviyesindeki ozon (O<sub>3</sub>) ve nitrojen dioksit (NO<sub>2</sub>) ile COVID-19 arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi çalışmasında; Milano'nun yoğun metropol bölgesinde yayılan SARS-CoV-2 üzerindeki en bol bulunan gaz halindeki hava kirleticileri O<sub>3</sub> ve NO<sub>2</sub>'nin etkisi değerlendirilmiştir. Amacı, İtalya'nın Milano metropol bölgesinde hava kirliliği ve iklim faktörlerinin COVID-19 salgını üzerinde oynadığı etkileri araştırmak olan bu çalışmada; bu değişkenlerin COVID-19 hızlı yayılımı ve ölümü üzerindeki etkilerini değerlendirmek için, ana yüzey gaz kirleticilerinin zaman serisi verileri (O<sub>3</sub> ve NO<sub>2</sub>), Gezegen Sınır Katmanı (PBL) özellikleri ve Ocak-Nisan 2020 çalışma dönemi boyunca meteorolojik değişkenler,

COVID-19 doğrulanmış toplam vakalar, günlük yeni pozitif vakalar ve toplam ölümler ile birlikte incelenmiştir (19).

Yer seviyesindeki hava kirliliğinin, enfeksiyonların hızlı yayılması üzerindeki olası etkileri hakkında ek kanıt sağlamak için Ocak-Nisan 2020 döneminde temel hava gazı kirleticilerinin (ozon ve nitrojen dioksit) verileri ile, iklim ve salgın verileri kapsamlı bir zaman serisi analizi kullanılarak; COVID-19'un günlük ortalama hava bağıl nemi ve yağış oranı ile ters bir korelasyon gösterdiği, kuru havanın; devam eden viral difüzyonu desteklediğini ve hava sıcaklığı ile pozitif korelasyon sergilediği gösterilmiştir. Bu sonuçlar ılık mevsimin COVID-19'un yayılmasını durdurmayacağı hipotezini desteklenmiştir. Ayrıca, O<sub>3</sub>, NO<sub>2</sub>'ye kronik veya kısa süreli maruz kalmanın; muhtemel virüs veya bakteri taşıyıcıları olarak partikül madde veya diğer hava kirleticileri, insan bağışıklık sistemi ve şiddetli solunum yolu enfeksiyonlarının patogeneğinde hızlı bulaşma üzerinde önemli bir olumsuz etkiye sahiptir.

Milano'da COVID-19 pandemi dönemi, yer seviyesindeki günlük ortalama O<sub>3</sub> konsantrasyonlarında 2,25 oranında önemli bir artışa neden olurken, günlük ortalama NO<sub>2</sub> konsantrasyonları %64,7 oranında düşüş göstermiştir. O<sub>3</sub> ve NO<sub>2</sub>'nin önemli etkileri; COVID-19 viral enfeksiyonunun solunum semptomları ve bağışıklık sistemlerinin zayıflaması, yaş veya cinsiyet faktörlerinin yanı sıra Milano şehrinin Lombardiya, Po-Valley koşullarının spesifik iklimi ve kendine özgü jeomorfolojisi ile açıklanabilir.

Bulaşıcı ajanın bir rezervardan duyarlı bir konağa hava yoluyla yayılmasında dış ve iç mekan aerosollerine bağlanma mekanizmaları ile dahil olup olmadığı net değildir. Koronavirüsün hava yoluyla bulaşmasının olası nedenlerinin gerçek bir şekilde anlaşılması; enfeksiyonla başa çıkmada önleyici stratejiler geliştirmek amacıyla hastanelerde ve toplumda uygun ve etkili kontrol yöntemlerinin geliştirilmesi ve seçilmesi için bunların bilinmesi çok önemlidir (19).

## İnsan Hareketliliğini Kısıtlayan Sokağa Çıkma Yasağı/Karantina Faaliyetlerinin Hava Kirleticileri Üzerindeki Etkisi

Çin hükümeti, 23 Ocak'tan itibaren Wuhan ve çevresindeki şehirlere kademeli olarak sıkı bir tecrit uygulayarak, bazı işletme ve hafif endüstriler kapatılmış, yemek ve eğlence endüstrileri ise geçici olarak kapatılmış, uçuşlar, trenler ve toplu taşıma askıya alınmıştır. Hastalığın yayılmasını azaltmanın yanı sıra, karantina önlemlerinin ek sağlık yararları da olabilir.

Trafik kirliliği, azot monoksit (NO), karbon monoksit (CO), karbondioksit (CO<sub>2</sub>), dizel-egzoz partikülleri ve ozon (O<sub>3</sub>), azot dioksit (NO<sub>2</sub>), fiziksel ve kimyasal işlemlerle oluşan ikincil aerosoller üretir, fren aşınması, lastik aşınması ve asılı partiküllerden (eser metaller gibi) kaynaklanan kirleticiler de hava kirliliğine sebep olmaktadır. Trafığe bağlı hava kirliliği ile erken ölüm arasında dikkate değer bir ilişkinin varlığı, yüksek trafik kirliliğine sahip bölgelerde yaşayanlarda solunum ve kardiyovasküler hastalık riskini arttırmıştır. Motorlu taşıtlardan, özellikle de kamyon ve otobüslerden kaynaklanan emisyonların azaltılması, önemli sağlık yararları sağlayabilir. Asya Oyunları'ndan önce ve sonra Busan kentinde hastane ziyaretleri üzerine yapılan bir araştırma, arka arkaya 14 gün boyunca trafik akışı kontrolünün astımlı çocukların hastaneye yatış oranındaki önemli düşüşle ilişkili olduğunu göstermektedir. Buna ek olarak, karantinadan sonra endüstriyel faaliyetlerdeki azalma, bazı çevresel ve sağlık etkilerini de beraberinde getirir. Endüstriyel olmayan bölgelere kıyasla, sanayi bölgelerinde yaşayanlar daha sık hırıltılı solunum, göğüste sıkışma, nefes darlığı, hipertansiyon, kalp hastalıklarına sahiptir. Wuhan, gelişmiş bir ulaşım sistemi ve çok sayıda motorlu taşıt ile Çin'in mega kenti ve ulusal merkezi olup, Orta Çin'in ulaşım ve ticaret merkezidir. Merkezi ısıtma ve kimya endüstrisinin eksikliğinden dolayı, elektrik santralleri gibi kömürle çalışan işletmelerden kaynaklanan emisyonlar ve çevre kırsal biyokütle yakma faaliyetlerinden taşınan kirliliğin yanı sıra, hava kalitesini etkileyen en önemli kirlilik kaynağından araç emisyonları sorumludur. COVID-19 şehir

karantinasının Wuhan kentindeki hava kalitesi üzerindeki etkisi raporunda, Wuhan'daki karantinadan bir ay önce ve sonra hava kalitesindeki değişim incelenmiştir ve ilgili dönemler ile karşılaştırılmıştır. İnce partikül madde (PM<sub>2.5</sub>), PM<sub>10</sub>, SO<sub>2</sub>, NO<sub>2</sub>, CO ve O<sub>3</sub> dahil olmak üzere Devlet Kontrol İstasyonu tarafından izlenen altı hava kirleticinin gerçek zamanlı konsantrasyonları analiz edilmiş ve karantinanın etkileri karşılaştırılmıştır. Wuhan Şehrinin AQL'si (Hava Kalitesi İndeksi) önemli ölçüde azalmıştır. NO<sub>2</sub> Wuhan'da azalmıştır, ancak O<sub>3</sub> önemli ölçüde artmıştır ve Hubei Eyaleti de aynı eğilimi göstermiştir. Wuhan'daki mobil kaynak emisyon oranının yerel kirlilik katkısı azalmıştır (20).

## Temel Üreme Sayısı R<sub>0</sub>, COVID-19

Temel üreme sayısı R<sub>0</sub>, tamamen duyarlı bir popülasyonda bir vakanın üreteceği ikincil vakaların sayısıdır. Enfeksiyöz dönemin süresine, bir temas sırasında duyarlı bir kişiyi enfekte etme olasılığına ve birim zaman başına temas edilen yeni duyarlı bireylerin sayısına bağlıdır. Bu nedenle R<sub>0</sub>, farklı bulaşıcı hastalıklar için önemli ölçüde değişebilir, aynı zamanda farklı popülasyonlarda aynı hastalık için de değişebilir. Salgın teorisinin temel eşik sonucu, salgınların ve endemik seviyelerin kalıcılığını birden büyük temel üreme sayılarıyla ilişkilendirir. R<sub>0</sub>'ın büyüklüğü, bir popülasyondan bir salgını önlemek veya bir enfeksiyonu ortadan kaldırmak için gerekli olan çaba miktarını belirlemeye izin verdiği için, belirli bir popülasyonda belirli bir hastalık için R<sub>0</sub>'ı tahmin etmek çok önemlidir (21).

## COVID 19 için R<sub>0</sub> katsayısı

Temel üreme oranı veya temel üreme hızı olarak da adlandırılan temel üreme sayısı (R<sub>0</sub>), bulaşıcı ajanların bulaşıcılığını veya bulaşabilirliğini tanımlamak için kullanılan epidemiyolojik bir ölçümdür (22).

R<sub>0</sub> katsayısı hesaplanmasında bazı önemli faktörler vardır: Enfekte Dönem, Temas Oranı, Bulaşım Yolu.

Bu noktada R<sub>0</sub> katsayısı karmaşık bir matematiksel modellemenin sonucu ortaya

çıkan bir sayı olsa da COVID-19 pandemisi ve hava kirliliği birlikte değerlendirildiğinde;  $R_0$  katsayısı hesaplanırken kullanılan faktörler ile etkileşiminin incelenmesinde:

Temas oranı ve nüfus ilişkilendirildiğinde; hava kirliliğinin de olarak nüfusu fazla olan yerlerde daha yüksek oranda olduğu birçok çalışmada saptanmıştır.

Bulaş yolu da solunum ve damlacık yoluyla olan SARS-CoV-2 gibi direkt fiziksel temas gerektirmeyen enfeksiyon etkenlerinde kalabalık sosyal ortamlarda yanlışlıkla bulaş ve daha çok insana bulaş

ihtimalini de kolaylaştırmaktadır. Yine hava kirliliği de nüfusu fazla olan yerlerde daha yüksek olmasının yanında ayrıca hava kirliliğinin bileşenlerinden partikül maddelerin viral iletimde, taşınmada da rol oynadığı kolaylaştırıcı olduğu birçok çalışmada gösterilmiştir.

SARS-CoV-2 virüsü ile enfekte dönem faktörü dikkate alındığında; karantina uygulamaları; insan hareketlerinin ve endüstriyel faaliyetlerin kısıtlanması ile hava kirliliğini azaltıcı yönde etki yapmıştır.

## Tartışma

Hava kirliliği ve COVID-19 ilişkisi ele alındığında; hava kalitesi değerlendirilirken kullanılan ana kirletici parametrelerin artışlarının bulaş, hastalığın seyri ve sonuçları üzerinde etkisi incelendiğinde özellikle viral bulaşta kolaylaştırıcı olduğu birçok çalışmada gösterilmiştir. Ayrıca hava kirliliği ve COVID-19 ilişkisi özellikle de PM özelinde incelendiğinde viral bulaşı kolaylaştırmanın yanı sıra enfeksiyon ve oksidatif stres, ACE2 arası ilişkiler birçok mekanizma üzerinden COVID-19 salgınınun negatif tarafları üzerinde dikkate alınması gereken önemli pozitif yönde ilişkili bir faktör olduğu gösterilmiştir. Hava kirliliği ve COVID-19 ilişkisinde önemli ikinci konu salgın kapsamında alınan insan hareketliliği ve faaliyetlerinin azalmasına yönelik alınan önlemlerin sonucunda hava kalitesi değerlendirilmesinde kullanılan ana kirletici parametrelerin (PM, CO, NO<sub>2</sub>, O<sub>3</sub>) de azalış eğiliminde olduğu birçok çalışmada; NO<sub>2</sub> yarı yarıya azalmıştır. PM azalmış, ancak çok daha düşük bir oranda azalmıştır daha düşük azalmanın nedenleri hala bilinmemektedir. O<sub>3</sub> konsantrasyonları ise bazı çalışmalarda azalırken, bazı çalışmalarda %50'ye kadar artmıştır. O<sub>3</sub> seviyeleri üç olası birleşik nedenin bir sonucu olarak belirgin bir şekilde artmıştır. İlk olarak, VOC'lerle (uçucu organik bileşikler) sınırlı bir ortamda (Avrupa'nın çoğu kentsel alanında olduğu gibi) NOx'in azalması, esas olarak NOx ile sınırlı olan kırsal-bölgesel arka plandaki duruma

karşı, kentsel O<sub>3</sub>'ün artmasına neden olmuştur. İkinci olarak (NO + O<sub>3</sub> = NO<sub>2</sub> + O<sub>2</sub>) konsantrasyon eşitliği sebebiyle O<sub>3</sub> te artış olmuş olabilir. Üçüncü olarak, Şubat'tan Nisan'a kadar güneşlenme ve sıcaklıkların olağan artışı O<sub>3</sub>'te bir artışa yol açmıştır (23).

Toplumda, hava kirliliğinin nedeni olabileceği düşünülen komorbiditeler (kardiyovasküler hastalık, kronik akciğer hastalığı, hipertansiyon, kanser vb.) ile COVID-19 mortalite hızını artırmaktadır. Salgın yayılım özellikleri dikkate alındığında COVID-19 gibi solunum ve damlacık yoluyla bulaş olan hastalıklarda hızlı yayılım gösterilmektedir. Nüfusun fazla olduğu yerlerde bulaş ihtimalinin/riskinin daha fazla olması ile vaka sayısı yüksekliği tarama, sağlık hizmetlerine erişim ve hizmetlerin sunumunda zorluklara yol açmaktadır. Dolayısıyla tedavi alımını da güçleştirmektedir. Böylece olgu fatalite hızı da artmaktadır. Olgu fatalite hızı; sosyodemografik yapıda yaş dağılımı bakımından daha yaşlı nüfusa sahip ülkelerde daha yüksek olması beklenmektedir. Sosyoekonomik yönden gelişmiş olan ülkelerde ortalama yaşam yılı beklentisi artmıştır, bu ülkelerde başka nedenlere bağlı veya hava kirliliğine uzun süreli maruziyete bağlı kronik hastalıklara sahip olma ihtimali olan yaşlı nüfusun yüksek olması beklenmektedir. Ayrıca sosyoekonomik yapı ile bağlantılı olarak, gelişmişlik düzeyi arttıkça endüstriyel/iş



faaliyetleri de artmaktadır. Bu faaliyetlerin çok olması insanlar arası etkileşimi yani temas olasılığını da artırabilmektedir. Olgu fatalite hızı; ülke gelişmişlik düzeyi sosyoekonomik faaliyetleri, nüfus yoğunluğu, sosyoekonomik bir başka faktör olan yaş,

yaş ile birlikte artan kronik hastalığa sahip olma durumu, hava kirliliğinin neden olduğu kronik hastalığa sahip olma durumunun birlikte değerlendirildiği çalışmalar planlanmalıdır.

## Sonuç ve Öneriler

Salgın sırasında uygulanan kısıtlama ve karantina uygulamaları ile trafik kaynaklı ve endüstriyel faaliyet kaynaklı kirleticiler miktar olarak azalmakla birlikte insanların bu kirleticilere maruz kalması da azalmıştır. Birçok çalışma ile saptanan hava kirleticilerin salgın üzerindeki negatif etkileri dikkate alındığında; kısıtlamaların uygulanması ile genel olarak kirleticilerin miktarının azalması ile aynı zamanda bu süreçte insanların hava kirleticilerine maruz kalmalarının da azalmasından dolayı olumsuz etkiler minimuma indirilmeye

çalışılarak etkili bir halk sağlığı müdahalesi yapılmıştır. Hava kirliliği ve COVID-19 arasındaki ilişkiyi araştıran ve gösteren çalışmalar bulunmasına rağmen sağlık profesyonellerinin bu konuya yönelik dikkatinin çekilmesi ile hem girişimlerin ve müdahalelerin kliniklerde kullanılabilmesi için hem de hava kirliliği sebeplerinin önlenmesine yönelik yapılacak toplumsal farkındalık çalışmalarına katkı için farklı kanıt temelli çalışmalara ihtiyaç olduğu düşünülmektedir.

## Kaynaklar

1. Liang D, Shi L, Zhao J, Liu P, Schwartz J, Gao S, et al. Urban Air Pollution May Enhance COVID-19 Case-Fatality and Mortality Rates in the United States. [cited 2021 May 14]. doi:10.1101/2020.05.04.20090746.
2. Chadeau-Hyam M, Bodinier B, Elliott J, Whitaker MD, Tzoulaki I, Vermeulen R, et al. Risk factors for positive and negative COVID-19 tests: a cautious and in-depth analysis of UK biobank data. [cited 2022 Jan 24]. Available from: <https://academic.oup.com/ije/article/49/5/1454/5894660>
3. Schulz AH, Karrasch S, Bölke G, Cyrus J, Hornberg C, Pickford R, et al. Atmen: Luftschadstoffe und Gesundheit-Teil II Breathing: Ambient Air Pollution and Health-Part II. doi:10.1055/a-0895-6494.
4. Orru H, Ebi KL, Forsberg B. The Interplay of Climate Change and Air Pollution on Health. 2017.
5. Moelling K, Broecker F. Air Microbiome and Pollution: Composition and Potential Effects on Human Health, Including SARS Coronavirus Infection. 2020. doi:10.1155/2020/1646943.
6. Comunian S, Dongo D, Milani C, Palestini P. Air Pollution and COVID-19: The Role of Particulate Matter in the Spread and Increase of COVID-19's Morbidity and Mortality. Available from: [www.mdpi.com/journal/ijerph](http://www.mdpi.com/journal/ijerph)
7. Martelletti L, Martelletti P. Air Pollution and the Novel COVID-19 Disease: a Putative Disease Risk Factor. doi:10.1007/s42399-020-00274-4.
8. Wu X, Nethery RC, Sabath MB, Braun D, Dominici F. Exposure to air pollution and COVID-19 mortality in the United States: A nationwide cross-sectional study [Internet]. medRxiv. 2020 [cited 2021 May 14]. Available from: [/pmc/articles/PMC7277007/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/277007/)
9. ACE2 anjiyotensin dönüştürücü enzim 2 [Homo sapiens (insan)] - Gene - NCBI [Internet]. [cited 2021 May 14]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/59272>
10. Hamming I, Timens W, Bulthuis MLC, Lely AT, Navis GJ, van Goor H. Tissue distribution of ACE2 protein, the functional receptor for SARS coronavirus. A first step in understanding SARS pathogenesis. *Journal of Pathology*. 2004 Jun;203(2):631-7.
11. Donoghue M, Hsieh F, Baronas E, Godbout K, Gosselin M, Stagliano N, et al. A Novel Angiotensin-Converting Enzyme-Related Carboxypeptidase (ACE2) Converts Angiotensin I to Angiotensin 1-9 [Internet]. 2000. Available from: <http://www.circresaha.org>.
12. Keidar S, Kaplan M, Gamliel-Lazarovich A. ACE2 of the heart: From angiotensin I to angiotensin (1-7). 2006; Available from: <https://academic.oup.com/circres/article/73/3/463/367423>
13. Wang W, Mckinnie SMK, Farhan M, Paul M, Mcdonald T, Mclean B, et al. • Online Data Supplement Key Words: angiotensin-converting enzyme 2 ■ apelin 17 ■ blood pressure ■ computer-based model ■ enzyme kinetics ■ ischemia reperfusion injury ■ pyr-apelin 13 Angiotensin-Converting Enzyme 2 Metabolizes and Partially Inactivates Pyr-Apelin-13 and Apelin-17 Physiological Effects in the Cardiovascular System Renin-Angiotensin System. 2016; Available from: <http://hyper.ahajournals.org/lookup/suppl/>
14. Nicholls J, Peiris M. Good ACE, bad ACE do battle in lung injury, SARS [Internet]. Vol. 11. 2005. Available from: <http://www.nature.com/naturemedicine>
15. Diaz JH. Hypothesis: angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers may increase the risk of severe COVID-19. 2020. Available from: <https://academic.oup.com/jtm/article/27/3/taaa041/5809509>

16. ESC Hipertansiyon Konseyi'nin ACE -İnhibitörleri ve Anjiyotensin Reseptör Engelleyicileri Üzerine Konum Beyanı [Internet]. [cited 2021 May 14]. Available from: [https://www.escardio.org/Councils/Council-on-Hypertension-\(CHT\)/News/position-statement-of-the-esc-council-on-hypertension-on-ace-inhibitors-and-ang](https://www.escardio.org/Councils/Council-on-Hypertension-(CHT)/News/position-statement-of-the-esc-council-on-hypertension-on-ace-inhibitors-and-ang)
17. European Medicines Agency | [Internet]. [cited 2022 Jan 24]. Available from: <https://www.ema.europa.eu/en>
18. HFSA / ACC / AHA Beyanı Kaygıları Ele Alıyor: COVID-19'da RAAS Antagonistlerini Kullanma-American College of Cardiology [Internet]. [cited 2021 May 14]. Available from: <https://www.acc.org/latest-in-cardiology/articles/2020/03/17/08/59/hfisa-acc-aha-statement-addresses-concerns-re-using-raas-antagonists-in-COVID-19>
19. Assessing the relationship between surface levels of PM<sub>2,5</sub> and PM<sub>10</sub> particulate matter impact on COVID-19 in Milan, Italy | Elsevier Gelişmiş Okuyucu [Internet]. [cited 2021 May 14]. Available from: <https://reader.elsevier.com/reader/sd/pii/S0048969720333453?token=E64BDD14C87B59E2E9EA065F2D04AED0979FCA45E6706CD61AA58B353CC071B32FB1E0BBB2461901975436C027CA4412&originRegion=eu-west-1&originCreation=20210514125930>
20. Lian X, Huang J, Huang R, Liu C, Wang L, Zhang T. Impact of city lockdown on the air quality of COVID-19-hit of Wuhan city. *Science of the Total Environment*. 2020 Nov 10;742:140556.
21. Dietz K. The estimation of the basic reproduction number for infectious diseases. *Statistical Methods in Medical Research* [Internet]. 1993 Jul 2 [cited 2022 Jan 24];2(1):23-41. Available from: [https://journals.sagepub.com/doi/10.1177/096228029300200103?url\\_ver=Z39.88-2003&rfr\\_id=ori%3Arid%3Acrossref.org&rfr\\_dat=cr\\_pub++0pubmed](https://journals.sagepub.com/doi/10.1177/096228029300200103?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori%3Arid%3Acrossref.org&rfr_dat=cr_pub++0pubmed)
22. Delamater PL, Street EJ, Leslie TF, Yang YT, Jacobsen KH. Complexity of the Basic Reproduction Number ( $R_0$ ). *Emerging infectious diseases* [Internet]. 2019 Jan 1 [cited 2022 Jan 24];25(1):1-4. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30560777/>
23. Tobías A, Carnerero C, Reche C, Massagué J, Via M, Minguillón MC, et al. Changes in air quality during the lockdown in Barcelona (Spain) one month into the SARS-CoV-2 epidemic. *Science of the Total Environment*. 2020 Jul 15;726:138540.