

Hava Kirliliğinin Akut İnme Prognozu Üzerine Etkileri / Effects of Air Pollution on Acute Stroke Prognosis

Atilla İlhan, Songül Turgut, Gamze Akı

İnönü Üniversitesi Turgut Özal Tıp Merkezi Nöroloji Anabilim Dalı, MALATYA

ÖZET

Bilimsel Zemin: Hava kirliliğini kardiyovasküler hastalıklar için bir risk faktörü olduğu bilinmesine karşın inme ile ilişkili yeterli veri henüz yoktur. Çalışmamızda akut inme olgularında inme sıklığı ile hava kirliliği arasındaki ilişki araştırıldı.

Yöntem: Ocak 2000 ve Aralık 2003 yılları arasında akut inme tanısı alan olguların kayıtları retrospektif olarak değerlendirildi. Aynı döneme ait hava kirliliği verileri Malatya Çevre Müdürlüğü'nden elde edildi. Bu kayıtlar saatlik olarak ölçüm yapan 3 ayrı istasyondan elde edilen havadaki partikül değerlerini ve kükürt dioksit değerlerini içermektedir.

Sonuçlar: Hava kirliliği değerleri ile akut inmeden kaynaklanan ölüm arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki gözlenirken bu durum iskemik ve hemorajik alt gruplarda gözlenmedi. Kasım-Nisan ayları arasındaki hava kirliliği değerleri ve akut inme kaynaklı ölüm arasında yine anlamlı bir artış gözlemlendi.

Tartışma: Bu bulgular, hava kirliliği ile akut inme kaynaklı ölüm arasında anlamlı bir ilişki olduğunu ve hava kirliliğinin serebrovasküler sistemde oluşturabileceği akut patofizyopatolojik mekanizmaları desteklemektedir.

ABSTRACT

Effects of Air Pollution on Acute Stroke Prognosis

Background and Purpose: Air pollution is known to be associated with cardiovascular disease, but little is known about the relation of stroke occurrence. We investigated the association between acute stroke incidence and air pollution.

Methods: Files of the acute stroke patients between January 2000 and December 2003 were investigated retrospectively. Air pollution data were provided from the Department of the Environment (Malatya) for the same period. Exposure measurements were taken from 3 monitoring sites, which provide hourly measurements of total suspended particles and sulfur dioxide.

Results: The effects of air pollutants on acute stroke mortality were statistically significant, whereas this was not the case for its subgroups (ischemic and hemorrhagic). We observed significant increased incidence for acute stroke mortality during November-April months besides increment in total suspended particulates and sulfur dioxide concentrations.

Conclusions: These findings indicate that air pollutants are significantly associated with acute stroke mortality, which suggests, air pollution induced the acute pathophysiological process in the cerebrovascular system.

Key words: air pollution, stroke, incidence, mortality

Anahtar Kelimeler: hava kirliliği, inme, insidans, mortalite

Yazışma Adresi: Doç.Dr. Atilla İLHAN
İnönü Üniversitesi Turgut Özal Tıp Merkezi Nöroloji ABD 44069 MALATYA
Tel: 0422 341 06 60 - 4903 ailhan@inonu.edu.tr

Dergiyeye Ulaşma Tarihi/Received: 12.02.2005
Revizyon İstenme Tarihi/Sent for revision: 12.02.2005
Kesin Kabul Tarihi/Accepted: 16.02.2005

GİRİŞ

Hava kirliliğinin solunum yolları ve kalp damar hastalıkları sıklığı ve prognozu üzerine olumsuz etkileri bilinmektedir. Epidemiyolojik çalışma verilerinin meta-analizi sonuçları havadaki partikül miktarındaki artışın nispi mortalite riskinde artışla birlikte olduğunu göstermiştir.⁽¹⁾ Bu birlikteliğin mekanizmaları net olmamakla birlikte çeşitli faktörlerin etkili olabileceği düşünülmektedir. Yapılan çalışmalarda hava kirliliğinde artışın plazma viskozitesinde günlük değişikliklere yol açtığı bildirilmiştir.⁽²⁾ Ayrıca hava kirliliğinin arttığı dönemlerde kalp atım hızında artış olmaktadır.⁽³⁾ Bu hemodinamik değişikliklerin kalp damar hastalıklarında olduğu gibi serebrovasküler hastalık sıklığında artışa neden olabileceği ve mortaliteyi arttırabileceği düşünülebilir. Bu çalışmamızda, hava kirliliğinin inme prognozu ve sıklığı üzerine olası etkilerini araştırdık.

YÖNTEM

Bu çalışmaya İnönü Üniversitesi, Turgut Özal Tıp Merkezi Acil Servis'imize başvuran, Nöroloji servisimiz ve yoğun bakım ünitemizde, Ocak 2000-Mayıs 2003 yılları arasında takip edilen, yalnızca Malatya ili içerisinde başvuran, klinik ve görüntüleme yöntemleri ile serebrovasküler hastalık tanısı alan, toplam 469 hasta alındı. Tüm olgularda inme tanısı uygun anamnez ve klinik bulguların yanı sıra bilgisayarlı beyin tomografisi (BBT) verileri yardımıyla kondu. Olguların hepsinin en az bir BBT görüntülemesi vardı. İlk BBT'de bulgusu olmayan iskemik olgularda tanı bir gün sonra alınan kontrol BBT ile kesinleştirildi. İskemik ve hemorajik inme ayırıcı tanısı yine BBT ile yapıldı. Subaraknoid kanama tanısı alan olgular çalışmaya dahil edilmedi. Tüm olguların retrospektif olarak arşiv verileri taranarak atağın oluş günü, demografik

bilgileri ve prognozları tesbit edildi. İlimize ait yine aynı dönemlere ait günlük hava kirliliği verileri İl Çevre Sağlığı Müdürlüğü'nden sağlandı. Hava kirliliğine ait veriler ilimizdeki 3 ayrı merkez tarafından kaydedilen, havadaki partikül miktarı ve kükürt dioksit (SO₂) oranlarından oluşmaktadır. Mevcut veriler istatistiksel olarak karşılaştırılarak inme sıklığı ve prognozu ile hava kirliliği verileri (SO₂, partikül miktarı) ve eşlik eden risk faktörlerinin etkileri arasındaki ilişki değerlendirildi.

SONUÇLAR

Olgulara ait demografik veriler Tablo 1'de görülmektedir. Tüm inme olguları 469 kişiydi ve

Tablo 1. Olguların demografik özellikleri

		İskemik	Hemorajik	Genel
n		329	140	469
Yaş (ortalama±SD)		63.8±12.8	63.8±12.6	63.8±12.5
Cinsiyet	Kadın	155	74	229
	Erkek	174	66	240
HT	Var	143	65	208
	Yok	186	75	261
DM	Var	70	23	93
	Yok	259	117	376
KOAH	Var	14	6	20
	Yok	315	134	449
Prognoz	Yaşayan	271	95	366
	Ex	58	45	103

bunun %30'u hemorajik, %70'i ise iskemik olgulardan oluşmaktaydı. İlginç olarak inme alt gruplarının ve genel inme olgularının yaş ortalamaları benzerdi. Genel inme olguları ve iskemi alt grubunda erkek cinsiyet ağırlıklı iken hemoraji grubunda kadın cinsiyet ağırlıklıydı. Mortalite hemoraji grubunda iskemi grubuna göre belirgin olarak daha fazlaydı (%47'ye karşılık %21). İnme olgularının atağın olduğu gündeki hava kirliliği ortalama değerleri tablo 2'de görülmektedir. Buna göre; gerek genel olgular arasında gerekse iskemi ve hemoraji olguları arasında istatistiksel farklılık

Tablo 2. Olguların atağın oluş günündeki SO₂ ve partikül değerleri ortalamaları. Tüm olgular genel olarak değerlendirildiğinde ve iske-mi-hemoraji olgular arasında istatistiksel farklılık gözlenmezken, yalnızca yaşayan ve ex olgular değerlendirildiğinde genelde partikül değerleri açısından anlamlı istatistiksel farklılık mevcuttu (41.9±44.1 e karşılık 52.8±57.6, p=0.041). SO₂ değerleri ise anlamlı olmamakla birlikte farklılık göstermekteydi (62.3±63.3 e karşılık 74.7±70.8, p=0.08)

		İskemik	Hemorajik	Genel
Genel	SO ₂	66.1±68.7	62.6±56.0	65.0±12.5
	Partikül	45.1±49.2	42.3±43.4	44.3±47.5
Yaşayan	SO ₂	64.6±67.3	55.9±49.9	62.3±63.3
	Partikül	42.9±45.7	39.2±39.2	41.9±44.1
Ex	SO ₂	73.1±75.2	76.8±65.2	74.7±70.8
	Partikül	55.7±62.6	49.0±50.9	52.8±57.6

gözlenmedi. Olgular yalnızca yaşayan ve ex olan olgular olarak değerlendirildiğinde yine iske-mi-hemoraji alt grupları arasında anlamlı farklılık gözlenmezken, genel inme olguları arasında havadaki partikül değerleri ex olan olgularda istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha fazlaydı (41.9±44.1'e karşılık 52.8±57.6, p=0.041). SO₂ değerleri ise anlamlı olmamakla birlikte ex olan olgularda biraz daha yüksekti (62.3±63.3'e karşılık 74.7±70.8, p=0.08).

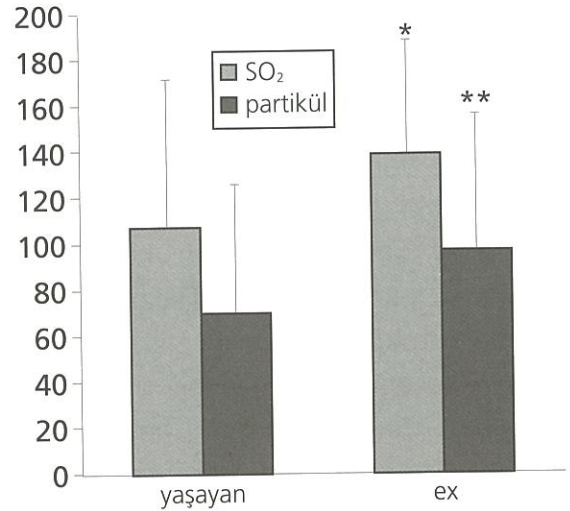
Hava kirliliğinin daha yoğun olduğu Kasım-Nisan ayları döneminde tüm inme olgularının %49'unun, diğer aylarda ise %51'inin atak

Tablo 3. Hava kirliliğinin yoğun olduğu Kasım-Nisan aylarına ait SO₂ ve partikül değerleri açısından inme tiplerine göre olguların karşılaştırılması. İnme alt tipleri ve genel inme olgular arasında istatistiksel farklılık saptanmadı.

	İskemik (n=158)	Hemorajik (n=70)	Genel (n=228)
SO ₂	116.6±69.7	105.9±49.7	113.3±64.3
Partikül	77.2±54.9	69.7±47.3	74.9±52.7

geçirdiği gözlendi (Tablo 3). Yine bu aylar için tüm inme olguları ve alt grupların karşılaştırılmasında SO₂ ve havadaki partikül değerleri açısından olgular arasında farklılık gözlenmedi. Ancak bu olgulara ait ortalama hava kirlilik değerleri prognoz yönünden karşılaştırıldığında; atak sonrası ve/veya yatış döneminde ölümlerle sonuçlanan olgularda yaşayanlara göre hem SO₂ değerlerinin hem de

partikül değerlerinin daha yüksek olduğu gözlendi (sırasıyla p=0.002 ve p=0.001) (Şekil 1). Özgeçmişinde KOAH, DM, HT bulunan olgular ile olmayanlar arasında inme geçirme sıklığı yönünden istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı (veriler gösterilmemiştir).



Şekil 1. Kasım-Nisan aylarına ait yaşayan ve ex olan olgulara ait ortalama SO₂ ve partikül değerleri. Gerek SO₂ gerekse partikül değerlerinin ex olan olgularda yaşayan olgulara göre anlamlı olarak yüksek olduğu gözlendi.

*: p=0.002
**: p=0.001

TARTIŞMA

Kükürt dioksit bilinen en eski ve en önemli hava kirletenidir. Havadaki SO₂ konsantrasyonu fosil türü yakıtların kullanımının artması, motorlu taşıtların çoğalması ve endüstrileşme ile artmaktadır. Geçmiş yıllarda atmosferdeki yüksek konsantrasyonlardaki SO₂'ye bağlı olarak toplu insan ölümleri bildirilmiştir. İlk olarak bildirilen raporda, 1930 yılında Belçika, Meuse bölgesindeki halkın çelik, çinko, cam fabrikalarından kaynaklanan 2600 mgr/m³ yoğunluğundaki SO₂'e üç gün boyunca maruz kaldığı rapor edilmektedir.⁽⁴⁾ Bu zaman sürecinde kardiyopulmoner kökenli

nedenlerden toplam 63 kişi ölmüştür. 26 Ekim 1948'de, Pennsylvania'nın Donora kasabasındaki benzer bir olayda da 23 kişi hayatını kaybetmiştir.⁽⁵⁾ Bu güne kadarki en çok sayıda ölümün yaşandığı olay ise 5-8 Aralık 1952'de Londra'da yaşanmıştır.⁽⁶⁾ Üç gün boyunca 38030 mgr/m³ SO₂ konsantrasyonuna maruz kalan bölge halkından toplam 4000 kişi hayatını kaybetmiştir.

Kükürt dioksit bilinen en eski hava kirletenlerinden olduğundan hakkında yapılmış çok çalışma vardır. Yapılan ilk çalışmalar çok yüksek konsantrasyonlardaki SO₂ ile yapılmıştır. Bu çalışmalarda SO₂'nin hava yollarında hücre hasara neden olduğu ve sonrasında goblet hücrelerinde proliferasyona yol açtığı görülmüştür. Bu bulgu yüksek dozlarda SO₂'nin laboratuvar hayvanlarında bronşit ve hava yolları hasarı oluşturulmasında kullanılmasına neden olmuştur.⁽⁷⁾ Hayvan modellerinde artmış hava partikül miktarının ateroskleroz progresyonunu uyardığı⁽⁸⁾ ve motorsiklet egzoz gazlarındaki partiküllerin endotel bağımlı damar gevşemesini baskıladığı bildirilmiştir.⁽⁹⁾

Yüksek konsantrasyondaki SO₂'ye uzun süreli maruziyet hayatı tehdit edicidir. Bakır madenlerinde çalışan işçilerde, ocaktaki patlama sonucunda burun ve boğazlarında yanma, nefes almada zorluk, ağır hava yolu obstrüksiyonu bildirilmiştir. Solunum ile alınan SO₂ solunum sisteminde kolayca sülfürik aside hidrate edilir. Sülfürik asid daha sonra bisülfite ve sülfite dönüşmektedir.⁽¹⁰⁾ SO₂ ya da metabolitlerinin (bisülfite, sülfite) neden olduğu toksisite hakkında çok az bilgi vardır. Fakat mekanizmanın sülfür oksidasyonu işlemi sırasında oluşan sülfür ve oksijen merkezli serbest radikallerin neden olduğu hücre, doku ve organlara yönelik oksidatif hasardan

kaynaklandığı sanılmaktadır.^(11,12) SO₂ tarafından oluşturulan serbest radikaller nükleik asitlerde hasar oluşturabilir⁽¹³⁾ ve mutasyonlara neden olabilir.⁽¹⁴⁾ Ayrıca oluşan bu serbest radikaller hücrenin yapısındaki protein ve lipitlerle reaksiyona girebilir.⁽¹⁵⁾ Pek çok çalışmada SO₂ inhalasyonunun fare ve guinea pig beyinlerinde lipid peroksidasyonunu artırdığı gösterilmiştir.^(16,17) Lipid peroksidasyonunun hücre membranının fonksiyonları ve yapısı üzerine yıkıcı etkisi bilinmektedir. Lipid peroksidasyonunun ardından mitokondrilerde şişme ve oksidatif fosforilasyonda azalma olmaktadır.⁽¹⁸⁾ Lizozomlardan hidrolitik enzimlerin salınımı, endoplazmik retikulumda değişiklikler de tanımlanmıştır.⁽¹⁹⁾ Lipid peroksidasyonu normal yaşlanma, diyabet, ateroskleroz ve norodejeneratif hastalıklar gibi pek çok hastalığın gelişiminde rol oynadığına inanılmaktadır.^(20,21)

Çalışmamızda; hava kirliliği parametrelerinden SO₂ değerlerinin HT, DM, KOAH gibi risk faktörleriyle birlikte inme sıklığında belirgin bir etkisinin bulunmamasına rağmen, partikül miktarı ile anlamlı ilişkisinin olduğu gözlemlendi. Buna göre havada partikül miktarının arttığı dönemlerde inme sıklığında artış saptandı. Yine mortalite açısından iskemi veya hemoraji olguları arasında farklılık yoktu. Literatürde inme sıklığı ve hava kirliliği arasında anlamlı ilişki bulunduğu dair çalışmalar bulunmakla birlikte hava kirliliği parametrelerinin hangisinin daha etkili olduğu konusunda çelişkili bulgular rapor edilmektedir. Hong ve ark. havadaki partikül miktarındaki artış ile hemorajik inmeden çok, iskemik inme mortalitesinde artış olduğunu bildirmiştir.⁽²²⁾ Yine aynı grubun yapmış olduğu başka bir çalışmada da özellikle iskemik inme mortalitesi üzerine hava kirliliği parametrelerinin etkisi yinelenmiştir.⁽²³⁾ Bu

çalışmada da hemorajik inme mortalitesinde anlamlı bir artış gözlenmemiştir. Hoek ve ark. 2001 yılında Hollanda'da yapmış oldukları bir çalışmada, gaz yapıdaki hava kirliliği ajanlarının inme mortalitesi ile çok yakın ilişkili olduğunu göstermiştir.⁽²⁴⁾ Maheswaran ve ark. İngiltere Sheffield bölgesinde yapmış oldukları çalışmada; 1994-1998 yılları arasında 45 yaş üstü toplam 5122 inme kaynaklı acil servis başvurusu ve 2979 inme nedeni ölüm saptamışlardır.⁽²⁵⁾ İnme mortalitesi üzerine hava kirliliği parametrelerinin etkileri değerlendirildiğinde (havadaki partikül miktarı, karbon monoksit ve nitrojen oksitler) inme mortalitesinin yoğun hava kirliliği ile anlamlı olarak arttığını gözlemlemişlerdir. Sonuç olarak Sheffield bölgesindeki inmeye bağlı ölümlerin %11'inin hava kirliliği ile ilişkili olduğunu bildirmişlerdir. Çalışmamızda ise, yalnızca partikül miktarı ile inme sıklığı arasında anlamlı ilişki bulundu. Bu durum batı toplumlarında, genellikle yakıt olarak doğaya dost yakıt türlerinin (doğal gaz gibi) kullanılması ve bunlarında partikül miktarında artışa yol açmamasından kaynaklanabilir. İlimizde ise yakıt olarak genellikle kömür ve fuel-oil tipi yakıtlar tercih edilmektedir. Bu tip yakıtların yakılması durumunda havadaki partikül miktarı da bariz şekilde artacaktır. Yine ülkemizde yaşanan ekonomik kriz nedeniyle, daha ucuz olmasından dolayı kömürün ısınmada daha çok tercih edilmesi de bu durum için bir rol oynayabilir. Ayrıca, hava kirliliğinin özellikle havaların soğuk olduğu Kasım-Nisan aylarında olduğu düşünülecek olursa bu sonuçların aslında şaşırtıcı olmadığı söylenebilir. Biz bu nedenle olgularımızı Kasım-Nisan aylarındaki olgular şeklinde yeniden düzenlemeyi uygun bulduk. Sonuçta bu dönem içerisinde mortalite açısından yüksek SO₂ ve partikül değerlerinin inme prognozu için önemli birer parametre olduğunu gözledik. Çalışmamızda bazı

çalışmalarda belirtildiği gibi iskemik inme sıklığı ve mortalite ile hava kirliliği verileri arasında anlamlı ilişki gözlemlenmedi. Bu sonucun çalışmamızın yaklaşık iki yıllık bir süreyi içermesi ve daha az hasta popülasyonunda çalışmamızla ilişkili olabileceğini düşünüyoruz.

Sonuç olarak; artmış hava kirliliği inme için potansiyel bir risk faktörü oluşturabilir. Bu nedenle hava kirliliğine yol açabilecek yakıt kullanımından kaçınmak, doğaya dost yakıtları tercih etmek, gelişebilecek hastalıklardan korunma açısından da önem kazanmaktadır. Koruyucu hekimlik açısından hava kirliliğinin yoğun olduğu dönemlerde beyin damar, kalp ve solunum yolları hastalıkları yönünden riskli bireylerin mecbur kalmadıkça dışarı pek çıkmamaları ve özellikle bu dönemlerde antiagregan ilaç kullanımlarında daha dikkatli davranmaları öğütünebilir.

KAYNAKLAR

1. Pope CA III, Bates DV, Raizenne ME. Health effects of particulate air pollution: time for reassessment. *Environ Health Perspect* 1995;103:472-480.
2. Peters A, Doring A, Wichmann HE, Koenig W. Increased plasma viscosity during an air pollution episode: a link to mortality? *Lancet* 1997;349:1582-1587.
3. Gold DR, Litonjua A, Schwartz J, Lovett E, Larson A, Nearing B, Allen G, Verrier M, Cherry R, Verrier R. Ambient pollution and heart rate variability. *Circulation* 2000;101:1267-1273.
4. Nemery B, Hoet PHM, Nemmar A. The Meuse Valley fog of 1930: an air pollution disaster. *Lancet* 2001;357:704-8.
5. Helfand WH, Lazarus J, Theerman P. Donora, Pennsylvania: an environmental disaster of the 20th century. *Am J Public Health* 2001;91(4):553.
6. Logan WPD. Mortality in the London fog incident. *Lancet* 1953;1:336-8.
7. Kodovanti VP, Jackson MC, Ledbetter AD, Richards JR, Gardner SY, Watkinson WP, Campen MJ, Costa DL. Lung injury from intratechal and inhalation exposures to residual oil fly ash in rat model of monocrotaline-induced pulmonary hypertension. *J Toxicol Environ Health* 1991;57:543-563.
8. Suwa T, Hogg JC, Quinlan KB, Ohgami A, Vincent R, van Eeden SF. Particulate air pollution induces progression of atherosclerosis. *J Am Coll Cardiol* 2002;39:935-942.
9. Cheng YW, Kang JJ. Inhibition of agonist-induced vasoconstriction and impairment of endothelium-dependent vasorelaxation by extract of motorcycle exhaust particles in vitro. *J Toxicol Environ Health A* 1999;57:75-87.

10. Ziqiang Meng. Oxidative damage of sulfur dioxide on various organs of mice: sulfur dioxide is a systemic oxidative damage agent. *Inhalation Toxicology* 2003;15:181–195.
11. Etlik O, Tomur A, Kutman MN, Yörükán S, Duman O. The effects of sulfur dioxide inhalation and antioxidant vitamins on red blood cell lipoperoxidation. *Environ. Res* 1995;71:25–28.
12. Gümüslü, S., Akbas, H., Alicigüzel, Y., Avsar, A., Küçükataý, V., Yargıçođlu, P. Effects of sulfur dioxide inhalation on antioxidant enzyme activities in rat erythrocytes. *Ind. Health* 1998;36:70–73.
13. Meng Z, Zhang B, Ruan A, Sang N, Zhang J. Micronuclei induced by sulfur dioxide inhalation in mouse bone-marrow cells in vivo. *Inhal. Toxicol* 2002;14:303–309.
14. Hayatsu H, Miller RC Jr. The cleavage of DNA by the oxygen-dependent reaction of bisulfite. *Biochem. Biophys. Res. Commun* 1972;46:120–124.
15. Reist M, Jenner P, Halliwell B. Sulphite enhances peroxynitrite-dependent α -antiproteinase inactivation. A mechanism of lung injury by sulphur dioxide? *FEBS Lett.* 1998;423:231–234.
16. Haider SS, Hasan M, Hasan SN, Khan SR, Ali SF. Regional effects of sulfur dioxide exposure on the guinea pig brain lipids, lipid peroxidation and lipase activity. *Neurotoxicology* 1981;2: 443–450.
17. Yargıçođlu P, Avsar A, Gümüslü S, Billmen S, Ođuz Y. Age-related alterations in antioxidant enzymes, lipid peroxide levels, and somatosensory-evoked potentials: Effect of sulfur dioxide. *Arch. Environ. Contam. Toxicol* 1999;37:554–560.
18. Utsumi K, Yamamoto G, Inaba K. Failure of Fe²⁺-induced lipid peroxidation and swelling in the mitochondria isolated from ascites tumor cell. *Biochim. Biophys. Acta* 1965;105:368–371.
19. Wills ED, Wilkinson AE. Release of enzymes from lysosomes by irradiation and the relation of lipid peroxide formation to enzyme release. *Biochem. J* 1966;99:657–666.
20. Beal MF. Mitochondrial dysfunction in neurodegenerative diseases. *Biochim. Biophys. Acta* 1998;1366:211–223.
21. Baynes JW. Role of oxidative stress in development of complications in diabetes. *Diabetes* 1991;40:405–412.
22. Hong YC, Leem JH, Ha EH, Christiani DC. PM₁₀ exposure, gaseous pollutants, and daily mortality in Incheon, South Korea. *Environ Health Perspect* 1999;107:873–878.
23. Hong YC, Lee JT, Kim H, Kwon HJ. Air pollution: a new risk factor in ischemic stroke mortality. *Stroke* 2002;33:2165–9.
24. Hoek G, Brunekreef B, Fischer P, van Wijnen J. The association between air pollution and heart failure, arrhythmia, embolism, thrombosis, and other cardiovascular causes of death in a time series study. *Epidemiology* 2001;12:355–357.
25. Maheswaran R, Haining RP, Brindley P, Law J, Pearson T, Fryers PR, Wise S, Campbell MJ. Outdoor Air Pollution and Stroke in Sheffield, United Kingdom: A Small-Area Level Geographical Study *Stroke* 2005;36:239–243.