

Pajanan NO₂ Bulan Pertama dan Kedua Kehamilan terhadap Bayi dengan Berat Badan Lahir Rendah

Exposure to NO₂ at First and Second Month of Pregnancy in Baby with Low Birth Weight

Bunga Oktora, Dewi Susanna

Departemen Kesehatan Lingkungan Fakultas Kesehatan Masyarakat Universitas Indonesia

Abstrak

Pajanan pencemar udara selama kehamilan berhubungan dengan bayi berat badan lahir rendah (BBLR). Untuk menghubungkan konsentrasi NO₂ dalam udara ambien, telah dilakukan studi ekologi di Jakarta. Konsentrasi NO₂ didapat dari data monitoring BPLHD DKI Jakarta 2009 – 2011, sedangkan kasus-kasus bayi BBLR diperoleh dari Dinas Kesehatan Provinsi DKI Jakarta. Data dianalisis dengan Anova, uji korelasi, dan regresi linier dan berganda. Hasil analisis menunjukkan bahwa konsentrasi NO₂ dalam bulan pertama dan kedua kehamilan berhubungan bermakna dengan BBLR (masing-masing dengan $R = 0,464$, nilai $p = 0,0001$ dan $R = 0,243$, nilai $p = 0,013$). Regresi linier berganda menunjukkan bahwa konsentrasi NO₂ dapat meramalkan 25% kasus BBLR ($R = 0,5$; $R^2 = 0,25$; nilai $p = 0,0001$). Variabel yang paling memengaruhi BBLR adalah pajanan terhadap NO₂ pada bulan pertama gestasi ($B = 259$). Disimpulkan, pajanan NO₂ pada bulan pertama dan kedua kehamilan dan tempat wilayah tinggal berhubungan dengan BBLR, dengan pajanan NO₂ pada bulan pertama kehamilan merupakan faktor utama BBLR.

Kata kunci: Berat badan lahir rendah, gestasi, kehamilan, pajanan NO₂, udara ambien

Abstract

It has been known that exposure to air pollutant during pregnancy was associated with low birth weight. To correlate NO₂ concentration in ambient air with baby with low birth weight (LBW), an ecological study has been carried in Jakarta. NO₂ concentration was obtained from 2009 – 2011 monitoring data (Jakarta BPLHD), while low birth weight data were obtained from Jakarta Provincial Health Office. Anova, correlation, linear and multiple linear regressions were employed to analyze NO₂ concentration with LBW. It showed that NO₂ concentrations during first and second month of pregnancy were significantly correlated with the LBW ($R = 0.464$, p value = 0.0001 and $R = 0.243$, p value = 0.013). Multiple linear regression showed that the concentration of NO₂ in the first and second month of pregnancy

can predict 25% of LBW cases ($R = 0.5$, $R^2 = 0.25$; p value = 0.0001). The most influence variable on LBW is exposure to NO₂ in the first month of gestation ($B = 259$). It is concluded that exposure to NO₂ in the first and second month of pregnancy and city of residence correlated with the LBW, with NO₂ exposure in the first month of pregnancy was the most influencing factor of the LBW.

Keywords: Low birth weight, gestations, pregnancy, NO₂ exposure, ambient air

Pendahuluan

Polusi udara diketahui berhubungan dengan peningkatan angka kematian, termasuk kematian akibat kardiovaskular dan gangguan pernapasan. Orang dengan penyakit kronis ketika dewasa seperti penyakit jantung, sindrom metabolik dan penyakit pernapasan, sangat rentan dengan udara yang tercemar.¹ Pajanan polusi udara tidak hanya berdampak negatif pada orang dewasa dan lanjut usia, tetapi juga terhadap janin dan anak-anak. Bahkan, janin adalah kelompok yang paling rentan terhadap polusi udara karena berada pada usia dini. Berat badan lahir rendah (BBLR), prematuritas, terhambatnya pertumbuhan intrauterin, dan kematian neonatal adalah dampak negatif dari pajanan polusi udara selama kehamilan. BBLR memengaruhi 20 juta bayi di seluruh dunia pada tahun 2004 dengan prevalensi 15,2%.²

BBLR mencakup dua etiologi yang tumpang tindih, yaitu prematuritas dan retardasi pertumbuhan intrauterin (IUGR). Secara khusus, BBLR dihubungkan dengan

Alamat Korespondensi: Bunga Oktora, Departemen Kesehatan Lingkungan FKM Universitas Indonesia, Gd. D Lt. 2 Kampus Baru UI Depok, Hp. 081510255791, e-mail: bunga.oktora@gmail.com

risiko kematian bayi dan anak yang lebih tinggi, penyakit jantung koroner, dan masalah kesehatan lain. Prematuritas tetap menjadi penyebab utama kematian perinatal dan terjadi pada sekitar 4 – 10% kehamilan.⁵ Faktor risiko prematuritas mencakup status sosial ekonomi yang rendah, status pendidikan yang rendah, status perkawinan ibu tidak menikah (*single*), usia ibu yang lebih muda, berat badan ibu rendah, etnis, kebiasaan merokok, dan rumah yang tidak layak, bersama dengan faktor medis seperti induksi, ketuban pecah dini, infeksi, kehamilan bayi kembar, kematian intrauterin, kelainan janin dan rahim dan korioamnionitis.⁴ BBLR dan prematuritas berpengaruh signifikan terhadap mortalitas dan morbiditas bayi (paru-paru dan saraf). Asosiasi ini membentuk dasar “hipotesis Barker” yang menyebutkan bahwa “retardasi pertumbuhan janin akibat kekurangan gizi berdampak struktural dan fisiologis jangka panjang yang memengaruhi individu untuk menderita penyakit kronis di masa dewasa”.⁵

Di Indonesia, data Riset Kesehatan Dasar (Riskesdas) 2007 menemukan proporsi bayi BBLR di Indonesia mencapai 11,5% dan prevalensi di DKI Jakarta 10,6%.⁶ Pada tahun 2010, ditemukan 11,1% bayi lahir dengan berat badan < 2.500 gram. Persentase berat badan lahir kurang dari 2.500 gram tertinggi ditemukan di Nusa Tenggara Timur (19,2%) dan terendah di Sumatera Barat (6,0%), sedangkan di DKI Jakarta terdapat 9,1% kasus BBLR.⁷

Penelitian untuk menunjukkan hubungan paparan polusi udara selama kehamilan dengan BBLR telah dilakukan di beberapa negara. Hubungan antara paparan NO_2 dan BBLR dieksplorasi dalam sebelas penelitian.⁸⁻¹⁸ Hubungan peningkatan risiko BBLR dengan peningkatan paparan NO_2 dilaporkan terjadi pada trimester pertama, trimester kedua, dan selama kehamilan.^{8, 11, 12, 17}

Sampai saat ini, kasus BBLR di Indonesia masih tergolong tinggi, padahal tahap awal kehidupan seorang bayi menentukan kualitas hidup sampai dewasa. DKI Jakarta adalah provinsi dengan tingkat polusi udara yang tinggi, terutama akibat gas pencemar dari alat transportasi, dengan prevalensi kasus BBLR yang juga masih cukup tinggi. Oleh sebab itu, penelitian ini dilakukan untuk membuktikan apakah ada keterkaitan antara paparan NO_2 sebagai salah satu gas pencemar yang dihasilkan oleh gas buang kendaraan bermotor dengan kejadian BBLR.

Metode

Penelitian ini menggunakan desain deskriptif dan studi ekologi adalah kombinasi analisis spasial dan analisis *time-series*. Analisis spasial digunakan untuk melihat distribusi kasus berdasarkan lokasi, sedangkan analisis *time-series* digunakan untuk meneliti waktu kejadian paparan yang dapat menyebabkan BBLR. Hubungan paparan polusi udara selama kehamilan dengan kasus

BBLR diuji dengan korelasi dan regresi. Kasus BBLR dihitung dalam prevalensi kasus setiap bulan, NO_2 dinyatakan dengan konsentrasi rata-rata harian setiap bulan.

Data paparan didapatkan dari pemantauan kualitas udara DKI Jakarta yang dikumpulkan diperoleh Badan Pengendalian Lingkungan Hidup Daerah (BPLHD) Provinsi DKI Jakarta dan Badan Meteorologi, Klimatologi, dan Geofisika (BMKG) Pusat. Data berasal dari 13 titik stasiun pemantauan udara, dengan 1 – 4 titik pemantauan dianggap mewakili kualitas udara satu wilayah kota administrasi. Jumlah kasus dan prevalensi BBLR diperoleh dari Dinas Kesehatan Provinsi DKI Jakarta. Sampel adalah bayi yang lahir dengan berat badan kurang dari 2500 gram pada rentang waktu 1 Januari 2009 sampai 31 Desember 2011 di seluruh wilayah Jakarta Utara, Jakarta Barat, dan Jakarta Pusat.

Hasil

Semua bayi diasumsikan lahir pada usia sembilan bulan kehamilan (Tabel 1). Distribusi dari tahun 2006 sampai 2011 tertera dalam Gambar 1. Gambar 2 menyatakan sebaran secara spasial kasus BBLR tahun 2009 sampai 2011. Hubungan konsentrasi NO_2 setiap bulan dengan BBLR diuji dengan korelasi dan regresi yang dihitung secara kohort retrospektif dari bulan kelahiran, dengan asumsi setiap bayi lahir pada usia kandungan sembilan bulan (Tabel 2).

Setelah korelasi NO_2 dengan BBLR didapat, selanjutnya dibuat model multivariat yang *fit* (cocok, sesuai) untuk memprediksi pengaruh konsentrasi paparan NO_2 selama kehamilan berdasarkan wilayah terhadap (BBLR) di DKI Jakarta (Tabel 3).

Pembahasan

Distribusi konsentrasi rata-rata NO_2 per bulan dari tahun 2006 sampai dengan 2011 (Gambar 2) menunjukkan kecenderungan meningkat dengan puncak tertinggi pada tahun 2009 di hampir semua wilayah. Konsentrasi NO_2 di Jakarta Barat bahkan pernah beberapa kali melampaui baku mutu (tahun 2009, 2010, dan 2011). Untuk wilayah lain, konsentrasi NO_2 masih berada di bawah baku mutu.

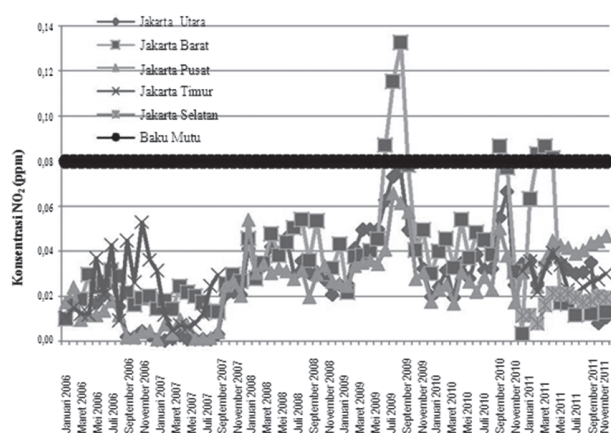
Sejak tahun 2008, konsentrasi NO_2 tertinggi hampir selalu terjadi di Jakarta Barat. Dengan ketinggian 7 m di atas permukaan laut dan luas 129,19 km,² Jakarta Barat beriklim panas dengan curah hujan rata-rata 1.154 mm. Jakarta Barat memiliki prospek yang baik dalam bidang bisnis dengan dibangun beberapa mal dan pusat perbelanjaan. Kondisi ini menjadi salah satu penyebab mobilitas yang tinggi di wilayah ini dengan lalu lintas kendaraan bermotor yang mengemisikan polutan seperti NO_2 . Kepadatan lalu lintas yang tinggi meningkatkan konsentrasi NO_2 di udara, apalagi sering terjadi kemacetan.

Hubungan konsentrasi rata-rata NO_2 dengan BBLR

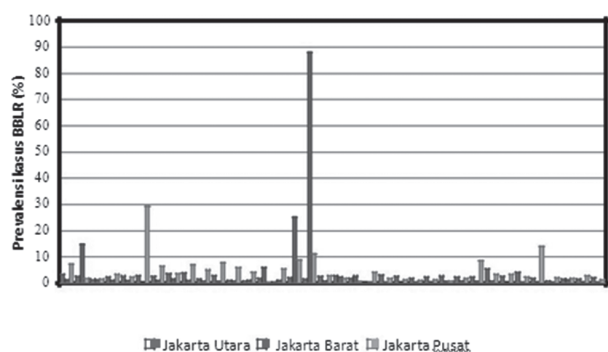
Tabel 1. Konsentrasi Rata-rata NO₂ (ppm) Udara Ambien di DKI Jakarta Menurut Usia Kehamilan 1-9 Bulan dan Kasus Berat Badan Lahir Rendah (BBLR)

Variabel	N ^a	Rata-rata	SD	Minimum	Maksimum
BBLR (%)	104	3,92	9,36341	0,17	88,03
NO ₂ bulan 1	104	0,04034	0,0198587	0,0034	0,1325
NO ₂ bulan 2	104	0,04128	0,0204700	0,0034	0,1325
NO ₂ bulan 3	104	0,04117	0,0208975	0,0034	0,1325
NO ₂ bulan 4	104	0,04144	0,0206167	0,0168	0,1325
NO ₂ bulan 5	104	0,04043	0,0209946	0,0034	0,1325
NO ₂ bulan 6	103	0,04043	0,0207494	0,0034	0,1325
NO ₂ bulan 7	103	0,04013	0,0208207	0,0034	0,1325
NO ₂ bulan 8	102	0,03977	0,0206717	0,0034	0,1325
NO ₂ bulan 9	103	0,04003	0,0215109	0,0034	0,1325

Keterangan : a) Jumlah bulan/kota administrasi yang dipantau



Gambar 1. Distribusi Konsentrasi Rata-rata NO₂ Udara Ambien



Gambar 2. Sebaran Spasial Proporsi Kasus BBLR

hanya signifikan untuk bulan kehamilan pertama (nilai p = 0,0001) dan kedua (nilai p = 0,013). Kategori paling tinggi korelasi konsentrasi NO₂ dengan BBLR hanya sedang (r = 0,464) yang terjadi pada bulan pertama kehamilan. Hubungan NO₂ dengan BBLR ini menjadi lemah (r = 0,243) pada bulan kehamilan kedua, sedangkan pada bulan-bulan kehamilan selanjutnya tidak ada hubungan (nilai p > 0,05). Temuan ini sesuai dengan hasil studi di Vancouver, Canada, bahwa setiap kenaikan

10 ppm pajanan NO₂ selama bulan pertama kehamilan meningkatkan risiko IUGR 5% (setelah disesuaikan dengan faktor-faktor penting ibu, bayi dan lingkungan).¹⁴ Hasil serupa ditemukan di Sydney, Australia, bahwa bahwa setiap peningkatan 1 ppm pajanan NO₂ selama kehamilan menurunkan 1 – 34 g berat lahir bayi.¹⁹ Beberapa studi lain juga menunjukkan asosiasi pajanan NO₂ dengan BBLR, sementara beberapa penelitian lain juga menunjukkan bahwa pajanan NO₂ berhubungan dengan peningkatan risiko SGA (*small for gestational age*).^{2, 8, 11,12}

Implantasi janin dan pembentukan plasenta terjadi selama trimester pertama, sedangkan kenaikan berat badan terjadi terutama selama trimester ketiga. Oleh karena itu, pajanan selama kedua periode menunjukkan kemungkinan gangguan pada berat lahir akhir. Dalam trimester pertama, mutasi genetik dianggap unsur yang paling penting yang menyebabkan kelainan plasenta. Pada trimester kedua dan ketiga, perubahan vaskular yang kompleks dianggap sebagai penyebab utama kelainan plasenta dan *Intrauterine Growth Retardation* (IUGR). Polutan yang ada, bisa berdampak pada kedua dimensi.¹⁰ Beberapa penelitian menemukan hubungan yang signifikan antara polusi udara dan PTB selama awal kehamilan (trimester pertama).^{20, 21}

Beberapa studi menunjukkan bahwa polusi udara dapat memasuki aliran darah dari paru-paru dan dapat disimpan di berbagai organ tubuh melalui transport aktif atau difusi pasif.^{22, 23} Jika polusi udara mencapai plasenta, polutan juga akan menyebabkan peradangan akut pada plasenta, yang kemudian mengakibatkan gangguan pertukaran nutrisi dan oksigen transplasental.⁹ Padahal, minggu pertama kehamilan adalah proses pembentukan sperma dengan sel telur yang memberikan informasi kepada tubuh bahwa telah ada calon bayi dalam rahim. Saat itu janin sudah memiliki segala bekal genetik, sebuah kombinasi unik berupa 46 jenis kromosom manusia. Selama masa ini, yang dibutuhkan hanyalah nutrisi (melalui ibu) dan oksigen. Gangguan transplasental tentu akan memengaruhi proses perkembangan janin.

Pada proses awal perkembangan embrio, kondisi plasenta menjadi salah satu penentu proses pembentukan selanjutnya sampai kelahiran bayi. Kelainan plasenta pada awal kehamilan dapat disebabkan oleh mutasi genetik akibat spesies oksigen reaktif yang berasal dari polusi udara. Konsentrasi NO₂ bisa menjadi salah satu indikator tingginya polusi udara akibat transportasi, yang bisa menunjukkan tingginya kadar polutan lain yang juga bersumber dari emisi kendaraan bermotor, seperti gas karbonmonoksida (CO) dan hidrokarbon. Gas-gas tersebut termasuk penyebab mutasi genetik yang bisa memengaruhi kondisi plasenta.

Pemodelan multivariat yang *fit* (sesuai, cocok) dalam menggambarkan prediksi pengaruh konsentrasi pajanan

Tabel 2. Korelasi dan Regresi Konsentrasi Rata-rata NO₂ Udara Ambien

NO ₂ (ppm)	r	R ²	Persamaan Garis	Nilai p
Bulan ke-1	0,464	0,215	Proporsi BBLR = - 4,911 + 218,808 Y [NO ₂] _{bulan-1}	0,0001
Bulan ke-2	0,243	0,059	Proporsi BBLR = - 0,670 + 111,115Y [NO ₂] _{bulan-2}	0,013
Bulan ke-3	0,005	0,000	-	0,960
Bulan ke-4	0,032	0,001	-	0,745
Bulan ke-5	0,095	0,009	-	0,339
Bulan ke-6	0,066	0,004	-	0,509
Bulan ke-7	0,014	0,000	-	0,889
Bulan ke-8	0,048	0,002	-	0,633
Bulan ke-9	0,017	0,000	-	0,867

Tabel 3. Model Multivariat Pengaruh Paparan NO₂ Selama Kehamilan terhadap Bayi dengan Berat Badan Lahir Rendah (BBLR)

Variabel	Koefisien			ANOVA			R ²	SE
	B	T	Nilai p	F	Nilai p	R		
Konstanta	-8,622	-2,87	0,005	11,099	0,0000	0,5	0,25	8,231
Bulan 1	258,976	4,792	0,001					
Bulan 2	-42,675	-0,815	0,417					
Kota administrasi	1,917							

NO₂ selama kehamilan berdasarkan wilayah terhadap kejadian BBLR di DKI Jakarta. Setelah dilakukan analisis ternyata variabel independen yang masuk model regresi adalah kota administrasi, konsentrasi NO₂ pada bulan pertama kehamilan, dan konsentrasi NO₂ pada bulan ke-2 kehamilan. Model regresi yang diperoleh dapat menjelaskan dan memprediksi 25% variasi variabel prevalensi kasus BBLR. Kemudian pada kotak ANOVA, hasil uji F menunjukkan nilai p = 0,001, berarti pada $\alpha = 5\%$ dapat dinyatakan bahwa model regresi ini cocok (*fit*) dengan data yang ada. Persamaan regresi yang diperoleh adalah prevalensi BBLR = -8,622 + 258,976(NO₂ bulan I kehamilan) - 42,675(NO₂ bulan II kehamilan) + 1,917(kota administrasi).

Semakin besar nilai B semakin besar pengaruhnya terhadap variabel kasus BBLR. Persamaan regresi tersebut menunjukkan bahwa variabel yang paling besar pengaruhnya terhadap kelahiran BBLR adalah paparan NO₂ pada bulan pertama kehamilan.

Pada hasil uji regresi ganda, faktor yang berpengaruh pada kelahiran BBLR adalah konsentrasi NO₂ pada bulan pertama, konsentrasi NO₂ pada bulan kedua kehamilan, dan kota administrasi tempat tinggal, dengan faktor yang paling berpengaruh adalah konsentrasi NO₂ pada bulan pertama kehamilan. Hal ini menunjukkan bahwa paparan NO₂ berpengaruh pada tahap paling awal persiapan rahim dan pembentukan embrio, bahkan mungkin sebelum pembuahan itu terjadi. Paparan pada bulan pertama kehamilan ini berdampak pada proses mutasi genetik yang akan memengaruhi kondisi plasenta. Kondisi plasenta sangat memengaruhi tahap perkembangan janin selanjutnya sampai proses kelahiran karena

plasenta merupakan satu-satunya penghubung antara ibu dan janin dalam proses transport nutrisi dan oksigen.

Kesimpulan

Konsentrasi rata-rata NO₂ tertinggi terjadi di Jakarta Barat tahun 2009, 2010, dan 2011, sedangkan prevalensi kasus BBLR per tahun paling tinggi terjadi di Jakarta Pusat pada tahun 2009 dan 2011 dan di Jakarta Barat pada tahun 2010. Penelitian ini menemukan hubungan yang signifikan antara paparan NO₂ pada bulan pertama (kekuatan hubungan sedang) dan kedua (kekuatan hubungan lemah) kehamilan dengan kejadian BBLR di DKI Jakarta. Paparan NO₂ pada bulan pertama dan kedua kehamilan serta kota administrasi tempat tinggal berhubungan dengan kejadian BBLR. Faktor yang paling berpengaruh terhadap kejadian BBLR adalah paparan NO₂ pada bulan pertama kehamilan.

Saran

Kasus BBLR merupakan suatu kondisi yang didahului oleh banyak faktor risiko seperti nutrisi ibu, paritas, jenis kelamin bayi, status sosial ekonomi, jenis kehamilan (tunggal atau kembar), dan komplikasi selama kehamilan disarankan agar penelitian selanjutnya mempertimbangkan faktor-faktor ini.

Daftar Pustaka

1. Kwon HJ, Cho SH, Nyberg F, Pershagen G. Effects of ambient air pollution on daily mortality in a cohort of patients with congestive heart failure. *Epidemiology*. 2001; 12 (4): 413-9.
2. UNICEF. Child-info: monitoring the situation of children and women. New York: Division of Policy and Practice UNICEF; 2012.

3. Reagan PB, Salsberry PJ. Race and ethnic differences in determinants of preterm birth in the USA: broadening the social context. *Social Science and Medicine*. 2005; 60 (10): 2217-8.
4. Bibby E, Stewart A. The epidemiology of preterm birth. *Neuro Endocrinology Letters*. 2004; 25 (Suppl 1): 43-7.
5. Barker DJ. The origins of the developmental origins theory. *Journal of Internal Medicine*. 2007; 261(5): 412-7.
6. Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. Riset Kesehatan Dasar 2007. Jakarta: Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan, Kementerian Kesehatan RI; 2007.
7. Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. Riset Kesehatan Dasar 2010. Jakarta: Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan, Kementerian Kesehatan RI; 2010.
8. Bell ML, Ebisu K, Belanger K. Ambient air pollution and low birth weight in Connecticut and Massachusetts. *Environmental Health Perspective*. 2007; 115: 1118-24.
9. Bobak M. Outdoor air pollution, low birth weight, and prematurity. *Environmental Health Perspective*. 2000; 108: 173-6.
10. Gouveia N, Bremner SA, Novaes HM. Association between ambient air pollution and birth weight in Sao Paulo, Brazil. *Journal of Epidemiology and Community Health*. 2004; 58: 11-7.
11. Ha EH, Hong YC, Lee BE, Woo BH, Schwartz J, Christiani DC. Is air pollution a risk factor for low birth weight in Seoul? *Epidemiology*. 2001; 12: 643-8.
12. Lee BE, Ha EH, Park HS, Kim YJ, Hong YC, Kim H. Exposure to air pollution during different gestational phases contributes to risks of low birth weight. *Hum Reproduction*. 2003; 18: 638-43.
13. Lin CM, Li CY, Mao IF. Increased risks of term low-birth-weight infants in a petrochemical industrial city with high air pollution levels. *Archives of Environmental Health*. 2004; 59: 663-8.
14. Liu S, Krewski D, Shi Y, Chen Y, Burnett RT. Association between gaseous ambient air pollutants and adverse pregnancy outcomes in Vancouver, Canada. *Environmental Health Perspectives*. 2003; 111: 1773-8.
15. Madsen C, Gehring U, Walker SE, Brunekreef B, Stigum H, Naess O. Ambient air pollution exposure, residential mobility and term birth weight in Oslo, Norway. *Environmental Research*. 2010; 110: 363-71.
16. Maroziene L, Grazuleviciene R. Maternal exposure to low-level air pollution and pregnancy outcomes: a population-based study. *Environmental Health*. 2002; 1: 6.
17. Morello-Frosch R, Jesdale BM, Sadd JL, Pastor M. Ambient air pollution exposure and full-term birth weight in California. *Environmental Health*. 2010; 9: 44.
18. Salam MT, Millstein J, Li YF, Lurmann FW, Margolis HG, Gilliland FD. Birth outcomes and prenatal exposure to ozone, carbon monoxide, and particulate matter: results from the Children's Health Study. *Environmental Health Perspective*. 2005; 113: 1638-44.
19. Mannes T, Jalaludin B, Morgan G, Lincoln D, Sheppard V, Corbett S. Impact of ambient air pollution on birth weight in Sydney, Australia. *Occup Environ Med*. 2005; 62: 524-30.
20. Ballester F, Estarlich M, Iniguez C, Llop S, Ramon R, Esplugues A. air pollution exposure during pregnancy and reduced birth size: a prospective birth cohort study in Valencia, Spain. *Environmental Health*. 2010; 9: 6.
21. Mohorovic L. First two months of pregnancy - critical time for preterm delivery and low birthweight caused by adverse effects of coal combustion toxics. *Early Human Development*. 2004; 80:115-23.
22. Chen L, Yokel RA, Hennig B, Toborek M. Manufactured aluminum oxide nanoparticles decrease expression of tight junction proteins in brain vasculature. *Journal of Neuroimmune Pharmacology*. 2008; 3: 286-95.