

مواجهه مادران با آلودگی هوا و ناهنجاریهای جنینی

مروارید ایرانی (PhD)^۱، علی پاک فطرت (MSc)^۲، طلعت خدیوزاده (PhD)^{۳*}

۱- کمیته تحقیقات دانشجویی، دانشکده پرستاری و مامایی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران

۲- گروه بهداشت محیط، بیمارستان ۵۵۰ ارتش، مشهد، ایران

۳- مرکز تحقیقات مراقبت پرستاری و مامایی، دانشکده پرستاری و مامایی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران

دریافت: ۹۷/۳/۷، اصلاح: ۹۷/۹/۱۴، پذیرش: ۹۷/۹/۱۹

خلاصه

سابقه و هدف: ناهنجاری های مادرزادی از علل اصلی مرگ و میر نوزادان است. از آنجاییکه شناسایی علت ایجاد ناهنجاری از عوامل مهم در پیشگیری از ناهنجاری ها است، لذا مطالعه حاضر با هدف بررسی رابطه بین مواجهه مادران با آلودگی هوا و ناهنجاری های جنینی، به روش مرور سیستماتیک انجام شد.

مواد و روش ها: این مطالعه مرور سیستماتیک تاثیر آلودگی هوا بر ناهنجاری های مادرزادی، جستجوی مقالات با استفاده از کلید واژه های آلودگی هوا، ناهنجاری های مادرزادی و معادل انگلیسی آنها در مجلات فارسی و انگلیسی زبان نمایه شده در Google scholar, Pubmed, Scopus, SID, Iranmedx در سال های ۲۰۱۸-۲۰۰۰ انجام شد.

یافته ها: از بین ۲۴۵ مقاله یافت شده تعداد ۲۸ مقاله مورد بررسی قرار گرفت که نتایج مطالعات نشان می دهد مواجهه مادران با آلودگی هوا، به خصوص در سه ماه اول بارداری باعث افزایش ناهنجاری های جنینی می شود. ارتباط بین آلودگی هوا با ناهنجاری های قلبی و فک-دهان تأیید شده است. سطوح بالای آلاینده های هوا مانند اکسیدنیترژن، دی اکسید گوگرد، ذرات جامد، مونوکسیدکربن و اوزون با ناهنجاری های قلبی مانند (تترالوژی فالوت، نقص دیواره بین بطنی، نقص دیواره بین دهلیزی، مجرای باز شریانی، تنگی دریچه ریوی)، لب شکری با یا بدون شکاف کام و برخی ناهنجاری های ساختاری دیگر مانند نقایص سیستم عصبی، آمفالوسل و اوروژنیتال همراه است.

نتیجه گیری: نتایج مطالعه حاضر نشان می دهد مواجهه با آلودگی هوا در دوران بارداری باعث افزایش میزان ناهنجاری های قلبی و فک-دهان می شود.

واژه های کلیدی: آلودگی هوا، ناهنجاری های مادرزادی، نقایص مادرزادی، مواجهه مادران.

مقدمه

امروزه آلودگی هوا یکی از نگرانی اصلی سلامت عمومی است. با توجه به افزایش شهرنشینی، مصرف گازهای صنعتی و حمل و نقل با وسایل نقلیه میزان آلودگی هوا نیز رو به افزایش است و تاثیر آلودگی هوا روی سلامت انسان به یک معضل جهانی تبدیل شده است (۱). شایعترین آلاینده های هوا شامل اکسید نیترژن (NO_2)، دی اکسید گوگرد (SO_2)، ذرات جامد (PM)، مونوکسید کربن (CO) و اوزون (O_3) می باشد. نتایج مطالعات مختلف نشان می دهد این آلاینده ها با بیماری های تنفسی مانند آسم و بیماری های مزمن انسدادی ریه (۲-۴)، سرطان ریه (۵)، بیماری های قلبی (۶)، ناباروری همراه است (۷و۸). اگر چه آلودگی هوا تمامی گروه های سنی را تحت تاثیر خود می دهد اما جنین در حال رشد، نوزادان و مادران باردار جزو گروه های با آسیب پذیری بیشتر در اثر مواجهه شدن با آلودگی هوا هستند. بطوریکه نتایج مطالعات نشان می دهد مواجهه مادران باردار با آلودگی هوا با محدودیت رشد داخل رحمی، وزن کم هنگام تولد، زایمان زودرس و پره اکلمپسی ارتباط دارد (۹-۱۱). براساس مطالعات انجام شده شیوع کلی ناهنجاری مادرزادی در بدو تولد ۲/۶ درصد گزارش شده است و این شیوع ناهنجاری در پسران (۶۳ درصد) بیشتر از دختران (۳۶ درصد) می باشد (۱۲و۱۳). ناهنجاری های مادرزادی علت ۲۰ درصد مرگ و میر کودکان زیر یکسال و ۲۵ درصد موارد بستری شدن آنان در

بیمارستان را تشکیل می دهد (۱۴). از طرفی تشخیص ناهنجاری ها با طیف وسیعی از واکنشهای روانشناختی و عاطفی در خانواده همراه است (۱۵و۱۶). علت ناهنجاری های جنینی در ۴۰ تا ۶۰ درصد موارد ناشناخته است. تخمین زده می شود عوامل مولتی فاکتوریال مثل تماس با عوامل زیست محیطی از عوامل ایجاد کننده نقایص مادرزادی هنگام تولد باشند (۱۷). مطالعات نشان داده اند که بین قرار گرفتن مادر در هوای آلوده و خطر ناهنجاری های جنینی ارتباط وجود دارد؛ به گونه ای که با افزایش آلودگی هوا، خطر ناهنجاری های جنینی نیز افزایش می یابد (۱۸) مطالعه Agay-Shay و همکاران نشان داد که افزایش گرد و غبار هوا، سبب افزایش ناهنجاری های قلبی ناشی از آن می شود (۱۹). نتایج سایر مطالعات نیز نشان دهنده افزایش شیوع ناهنجاری های جنینی مانند ناهنجاری های قلبی، شکاف کام، لب شکری، ناهنجاری های سیستم عصبی، آمفالوسل و ناهنجاری های سیستم اوروژنیتال در صورت تماس مادر با آلاینده های هوا است (۲۰-۴۶). پیش از این مطالعاتی درباره شیوع ناهنجاری در ایران و منطقه انجام شده است ولی با توجه به تغییرات بهداشتی و افزایش عوامل زیان آور محیطی در سالهای اخیر لزوم انجام مطالعات در این زمینه بیشتر از گذشته مشخص می شود. از طرف دیگر درمان و نوتوانی معلولیت ناشی از ناهنجاری مادرزادی هزینه

این مقاله حاصل طرح تحقیقاتی به شماره ۹۷۰۷۳۹ دانشگاه علوم پزشکی مشهد می باشد.

* مسئول مقاله: دکتر طلعت خدیوزاده

آدرس: مشهد، دانشگاه علوم پزشکی، دانشکده پرستاری و مامایی، گروه مامایی. تلفن: ۰۵۱-۳۸۵۹۱۵۱۱

E-mail: khadivzadeht@mums.ac.ir

هنگفتی را به جامعه تحمیل می‌کند. لذا شناخت و پیشگیری از بروز ناهنجاری‌های مادرزادی به مراتب با صرفه تر می باشد. همچنین باتوجه به این که ایران یکی از مناطق در معرض آلودگی و گرد و غبار است و مطالعه ای که به زبان فارسی به بررسی مطالعات انجام شده و جمع بندی منظم آنها در زمینه آلودگی هوا و ناهنجاری‌های جنین پرداخته باشد در جستجوی انجام شده یافت نشد، لذا مطالعه حاضر با هدف جمع بندی منظم از مطالعات انجام شده در رابطه با مواجهه مادران با آلودگی هوا و ناهنجاری‌های جنینی، به روش مرور سیستماتیک انجام شد.

مواد و روش ها

این مطالعه مروری پس از تصویب در کمیته اخلاق دانشگاه علوم پزشکی مشهد با کد اخلاق IR.MUMS.NURSE.REC.1397.050 انجام شد. در این مرور سیستماتیک، تأثیر آلودگی هوا بر ناهنجاری جنینی مورد بررسی قرار

گرفت. با استفاده از کلمات کلیدی فارسی گرد و غبار، آلودگی هوا، سلامت انسان و ناهنجاری جنین مقالات منتشر شده از سال ۲۰۰۰ تا ۲۰۱۸ میلادی جستجو گردید. علت انتخاب این بازه زمانی دسترسی به کلیه مقالات انجام شده در این زمینه می باشد و با توجه به اینکه اولین مطالعه در زمینه آلودگی هوا و ناهنجاریها در سال ۲۰۰۲ انجام شده است مطالعات از بازه زمانی قبل از آن یعنی سال ۲۰۰۰ مورد بررسی قرار گرفت. برای دستیابی به مقالات انگلیسی از کلمات کلیدی air birth, human health, Congenital abnormality, pollutants defect استفاده شده و کلیه مقالات مرتبط موجود در پایگاه های اطلاعاتی Google scholar, Pubmed, Scopus, SID, Iranmedx, Magiran, IranDoc بررسی شدند. پژوهشگر در ابتدا تمام مقالات مرتبط با آلودگی هوا و ناهنجاری جنین را جمع آوری و پس از اتمام جستجو، لیستی از چکیده مقالات تهیه کردند. در این مرحله تمام مقالاتی که در عنوان آنها "آلودگی هوا" و "ناهنجاری جنینی" ذکر شده بود، وارد لیست شدند (جدول ۱).

جدول ۱. مشخصات مقالات بررسی شده در این مطالعه

نویسنده (سال) (رفرنس)	کشور	نوع مطالعه (تعداد نمونه ها)	زمان جمع‌آوری داده ها	ارزیابی مواجهه	دوره بارداری	متغیرهای کنترل شده	یافته های اصلی
Ritz (۲۰۰۲) (۲۰)	آمریکا (کالیفرنیا)	مورد - شاهد (۷۵۴۰۳۰ تولد) ۳۱۲۱ مورد و ۹۳۵۷ کنترل	۱۹۹۳-۱۹۸۷	میانگین ۲۴ ساعته آلودگی هوا شامل NO ₂ , PM ₁₀ , CO, O ₃ در ۱۶ کیلومتری نزدیکترین ایستگاههای هواشناسی	سه ماهه اول، دوم، سوم بارداری و سه ماه قبل از بارداری	سن، نژاد و تحصیلات مادر؛ جنس نوزاد؛ فصل لقاح؛ مراقبت های دوران بارداری؛ وضعیت تاهل؛ سایر آلاینده های هوا	ارتباط معنی دار بین مواجهه در ماه دوم بارداری با CO و O ₃ و نقص دلیزی، بطنی، نقایص درجه ای، نقایص عروقی شریان آئورت و ربوی دیده شد.
Gilboa (۲۰۰۵) (۲۱)	آمریکا (تگزاس)	مورد - شاهد (۶۰۷۵۰۰ تولد) ۱۷۱۹ مورد و ۳۶۶۷ کنترل	۲۰۰۰-۱۹۹۷	میانگین ساعتی و روزانه آلاینده های NO ₂ , SO ₂ , PM ₁₀ , CO, O ₃ در فاصله ۸ تا ۵۴ کیلومتری از ایستگاههای هواشناسی	هفته ۳ تا ۸ بارداری	سن، نژاد، و تحصیلات مادر؛ جنس نوزاد؛ فصل لقاح؛ مراقبت های دوران بارداری؛ وضعیت تاهل؛ استعمال دخانیات؛ پارتیتی؛ وضعیت ازدواج؛ بیماری	ارتباط معنی دار بین مواجهه با SO ₂ و نقص دیواره بطنی و دهلیزی؛ CO با نترالوژی فالوت؛ و PM ₁₀ با نقص دیواره دهلیزی وجود داشت
Kim (۲۰۰۷) (۲۲)	کره (سئول)	کوهورت (۱۵۱۴ تولد) ۱۴ مورد ناهنجاری ساختاری در ۱۵۱۴ تولد	۲۰۰۴-۲۰۰۱	میانگین غلظت PM ₁₀ از نزدیکترین ایستگاههای هواشناسی	سه ماهه اول، دوم، سوم بارداری	سن و تحصیلات مادر؛ جنس نوزاد؛ فصل تولد؛ شاخص توده بدنی؛ رتبه تولد؛ استعمال دخانیات	ارتباط معنی دار بین PM ₁₀ و ناهنجاریهای مادرزادی وجود داشت.
Hwang (۲۰۰۸) (۲۳)	تایوان	مورد - شاهد (۷۲۱۲۸۹ تولد) ۶۵۳ مورد و ۶۵۳۰ کنترل	۲۰۰۳-۲۰۰۱	میانگین ماهانه مواجهه با NO ₂ , SO ₂ , PM ₁₀ , CO, O ₃ در ۷۲ ایستگاه هواشناسی	سه ماهه اول بارداری	سن مادر؛ جنس نوزاد؛ تراکم جمعیت؛ پارتیتی؛ فصل لقاح؛ سن بارداری	ارتباط معنی دار بین O ₃ و لب شکری وجود داشت.
Rankin (۲۰۰۹) (۲۴)	انگلیس	مورد - شاهد (۲۴۲۲۶۸ تولد) ۲۷۹ مورد و ۱۵۰۰ کنترل	۱۹۹۰-۱۹۸۵	میانگین مواجهه روزانه با SO ₂ و دود سیاه از تمام ایستگاههای هواشناسی در ۱۰ کیلومتری محل زندگی مادران	سه ماهه اول بارداری	وزن نوزاد؛ جنس نوزاد	ارتباط معنی دار بین دود سیاه و ناهنجاریهای سیستم عصبی وجود داشت
Strickland (۲۰۰۹) (۲۵)	آمریکا	کوهورت (۷۱۵۵۰۰ تولد) ۳۳۲۸ مورد با ناهنجاری قلبی عروقی	۲۰۰۳-۱۹۸۶	میانگین غلظت روزانه NO ₂ , SO ₂ , PM ₁₀ , CO, O ₃ در یکی از ایستگاههای هواشناسی مرکزی	هفته ۳ تا ۷ بارداری	-	ارتباط معنی دار بین PM ₁₀ و مجرای باز شریانی وجود داشت.
Hansen (۲۰۰۹) (۲۶)	استرالیا	مورد - شاهد (۱۵۰۳۰۸ تولد) به ازای هر مورد ناهنجاری قلبی و شکاف کام پنج مورد کنترل	۲۰۰۴-۱۹۹۷	میانگین غلظت مواجهه با NO ₂ , SO ₂ , PM ₁₀ , CO, O ₃ در ۱۸ مرکز هواشناسی به شعاع حداکثر ۳۰ کیلومتری از شهر	هفته ۳ تا ۸ بارداری	سن مادر؛ جنس نوزاد؛ وضعیت ازدواج؛ تاریخ اولین روز آخرین قاعدگی؛ وضعیت اقتصادی - اجتماعی؛ فاصله از مراکز کنترل هواشناسی؛ فصل لقاح؛ وضعیت تاهل؛ استعمال دخانیات	ارتباط معنی دار بین آلودگی هوا و ناهنجاریهای جنینی وجود نداشت

Dolk (۲۰۱۰) (۳۷)	انگلیس	کوهورت (۷۵۹۹۹۳تولد) تعداد ۹۰۸۵ مورد ناهنجاری کروموزومی و غیر کروموزومی	۱۹۹۹- ۱۹۹۱	متوسط غلظت سالانه NO ₂ , PM ₁₀	میانگین مواجهه سالانه در سال ۱۹۹۶	سن مادر؛ وضعیت اقتصادی - اجتماعی	ارتباط معنی دار بین SO ₂ با تترالوژی فالوت؛ و PM ₁₀ با مفالوسل وجود داشت.
Marshall (۲۰۱۰) (۲۸)	آمریکا (نیوجرسی)	مورد-شاهد (۶۹۰۰۰۰تولد) ۷۷۰ مورد لب شکری با یا بدون شکاف کام	۲۰۰۳- ۱۹۹۸	میانگین غلظت مواجهه با SO ₂ , NO ₂ , CO, PM ₁₀ , PM _{2.5} , O ₃ در ایستگاههای هواشناسی به فاصله ۱۳ تا ۲۰ کیلومتری	هفته ۳ تا ۷ بارداری	سن مادر؛ نژاد؛ فصل لقاح؛ استعمال دخانیات والکل	ارتباط معنی دار بین آلودگی هوا و ناهنجاریهای جنینی وجود نداشت
Dadvand (۲۰۱۱) (۳۹)	انگلیس	مورد - شاهد (۴۴۳۵۵تولد) ۲۷۱۳مورد با ناهنجاری قلبی و ۹۹۷۵ کنترل	۱۹۹۶- ۱۹۸۵	میانگین غلظت هفته ایبود سیاه و SO ₂ از ۵۶ مرکز هواشناسی	هفته ۳ تا ۸ بارداری	سال تولد؛ جنس نوزاد؛ وضعیت اقتصادی - اجتماعی؛ درجه شهری بودن؛ فصل لقاح	ارتباط معنی دار بین مواجهه مادر با دود سیاه و ناهنجاریهای اتصالی قلب دیده شد.
Dadvand (۲۰۱۱) (۳۰)	انگلیس	مورد - شاهد (۳۵۶۷۷تولد) ۲۱۴۰مورد با ناهنجاری قلبی و ۱۴۲۵۶ کنترل	۲۰۰۳- ۱۹۹۳	میانگین غلظت هفته ای SO ₂ , NO ₂ , CO, PM ₁₀ , NO, O ₃ از نزدیکترین ایستگاههای هواشناسی در میانگین فاصله ۸ تا ۱۲ کیلومتری	هفته ۳ تا ۸ بارداری	سال تولد؛ جنس نوزاد؛ وضعیت اقتصادی - اجتماعی؛ درجه شهری بودن؛ فصل لقاح	ارتباط معنی دار بین NO ₂ با نقص دیواره بطنی، ناهنجاریهای دریچه ای قلب و تترالوژی فالوت؛ و CO با نقص دیواره بطنی، ناهنجاریهای دریچه ای قلب و تنگی دریچه ریوی وجود داشت.
Shay (۲۰۱۳) (۱۹)	اسرائیل (تلاویپ)	مورد - شاهد (۱۳۵۵۲۷تولد) ۱۸۶۰مورد با ناهنجاری قلبی - ۱۳۰۴۰۲ کنترل	۲۰۰۶- ۲۰۰۰	میانگین غلظت هفته ای مواجهه مادران با SO ₂ , NO ₂ , CO, PM ₁₀ , PM _{2.5} , PM ₁₀ , PM _{2.5} , O ₃ براساس ادرس محل سکونت مادران	هفته ۳ تا ۸ بارداری	مذهب؛ جنس نوزاد؛ وضعیت زناشویی والدین؛ سن والدین؛ فصل لقاح	ارتباط معنی دار تنها بین PM ₁₀ و ناهنجاری های قلبی وجود داشت.
Schembari (۲۰۱۳) (۳۱)	ایتالیا (بریندیس)	مورد - شاهد (۵۲۴۶تولد) ۲۲۴۷مورد - ۲۹۹۹ کنترل	۲۰۰۶- ۱۹۹۴	میانگین مواجهه روزانه مادران با NO ₂ , NOx PM ₁₀ , PM _{2.5} , PMcoarse	هفته ۳ تا ۸ بارداری	سن مادر؛ سال تولد؛ وضعیت اقتصادی - اجتماعی؛ فصل لقاح	ارتباط معنی دار بین NO ₂ با کوآرکتاسیون آئورت و نقایص سیستم گوارشی؛ و PM coarse با نقایص دیواره شکمی دیده شد.
Padula (۲۰۱۳) (۳۲)	آمریکا (کالیفرنیا)	مورد - شاهد (۱۶۵۱تولد) ۸۲۹مورد با ناهنجاری عصبی و ۸۵۳ کنترل	۲۰۰۶- ۱۹۹۷	میانگین مواجهه روزانه مادران با PM ₁₀ , NO ₂ , NO, PM _{2.5} , CO, O ₃ , حد اکثر فاصله ۵۰ کیلومتری از ایستگاههای هواشناسی	دو ماه اول بارداری	نژاد مادر؛ تحصیلات؛ مصرف مولتی ویتامین	بین افزایش مواجهه با NO ₂ و CO با ناهنجاری های عصبی ارتباط وجود داشت.
Padula (۲۰۱۳) (۳۳)	آمریکا (کالیفرنیا)	مورد - شاهد (۱۶۷۵تولد) ۸۲۲مورد با ناهنجاری عصبی ۸۴۹ کنترل	۲۰۰۶- ۱۹۹۷	میانگین مواجهه روزانه مادران با NO ₂ , NO, PM ₁₀ , PM _{2.5} , CO, O ₃ در حد اکثر فاصله ۵۰ کیلومتری از ایستگاههای هواشناسی	دو ماه اول بارداری	نژاد مادر؛ تحصیلات؛ مصرف مولتی ویتامین	ارتباط معنی دار بین PM ₁₀ با تنگی دریچه و نقص دیواره بطنی؛ و PM _{2.5} با جابجایی عروق بزرگ دیده شد.
Padula (۲۰۱۳) (۳۴)	آمریکا (کالیفرنیا)	مورد - شاهد (۱۷۲۳تولد) ۸۷۴مورد با ناهنجاری گوارشی، اورژانسی و نقایص دیواره شکمی و ۸۴۹ کنترل	۲۰۰۶- ۱۹۹۷	میانگین مواجهه روزانه مادران با PM ₁₀ , NO ₂ , NO, PM _{2.5} , CO, O ₃ در حد اکثر فاصله ۵۰ کیلومتری از ایستگاههای هواشناسی	دو ماه اول بارداری	نژاد مادر؛ تحصیلات؛ مصرف مولتی ویتامین	ارتباط معنی داری بین آلاینده های هوا و ناهنجاری دیده نشد
Gianicolo (۲۰۱۴) (۳۵)	ایتالیا (بریندیس)	مورد - شاهد (۶۷۴تولد) ۱۹۴مورد با ناهنجاری قلبی و ۴۸۰ کنترل	۲۰۱۰- ۲۰۰۲	میانگین مواجهه روزانه مادران با SO ₂ مجموع ذرات معلق (TSP)	هفته ۳ تا ۸ بارداری	جنس نوزاد؛ وضعیت اقتصادی - اجتماعی؛ سال حاملگی	ارتباط معنی دار بین SO ₂ با نقص دیواره بین بطنی و بیماریهای مادرزادی قلب دیده شد.
Farhi (۲۰۱۴) (۳۶)	اسرائیل	کوهورت (۲۱۶۷۰تولد) ۴۰۵۸ مورد ناهنجاری	۲۰۰۵- ۱۹۹۷	میانگین مواجهه روزانه مادران با SO ₂ , PM ₁₀ NOx, O ₃	سه ماهه اول، دوم و سوم بارداری	سن و تحصیلات مادر؛ کشور محل تولد مادر؛ جنس نوزاد؛ سن بارداری؛ تاریخ تولد؛ وزن نوزاد؛ نوع حاملگی خود بخودی یا کمک باروری؛ فصل تولد؛ حاملگی تک قلو یا چند قلوئی	ارتباط معنی دار بین PM ₁₀ و NOx با ناهنجاریهای سیستم گردش خون و ژنیتال دیده شد
Lin (۲۰۱۴) (۳۷)	تایوان	مورد - شاهد (۱۵۱۰۶۴) (تولد) ۱۶۸۷مورد با شکاف کام و یک تا ۱۰ نفر برای هر مورد به عنوان کنترل	۲۰۰۷- ۲۰۰۱	میانگین مواجهه روزانه مادران با SO ₂ , PM ₁₀ CO, NO ₂ , O ₃ در هفته های ۱ تا ۴، ۵ تا ۸ و ۹ تا ۱۲ بارداری	سه ماهه اول بارداری	سن مادر؛ جنس نوزاد؛ وضعیت اقتصادی - اجتماعی؛ سن حاملگی	تماس مادر با SO ₂ در هفته ۹ تا ۱۲ بارداری با افزایش لب شکری همراه بود.
Stingone (۲۰۱۴) (۳۸)	آمریکا	مورد - شاهد	۲۰۰۶- ۱۹۹۷	میانگین مواجهه روزانه مادران با NO ₂ , NO, PM ₁₀ , PM _{2.5}	هفته ۲ تا ۸ بارداری	مشخصات دموگرافیک مادر؛ استعمال الکل و دخانیات	ارتباط معنی دار بین NO ₂ با کوآرکتاسیون آئورت و تنگی دریچه

PM با قلب چپ هیپوپلاستیک دیده شد	CO, O3 در حداکثر فاصله ۵۰ کیلومتری از ایستگاههای هواشناسی	(۷۹۶۰ تولد) ۳۳۲۸ مورد با ناهنجاری قلبی و ۴۶۳۲ کنترل			
سن و تحصیلات مادر؛ بیماری؛ فصل لقاح؛ شاخص توده بدنی؛ درآمد؛ استعمال دخانیت؛ مصرف اسید فولیک و دارو درمانی؛ استفاده از سوخت برای پخت و پز؛ دما	ارتباط معنی دار بین PM10 و NO2 با مجرای شریانی باز در سه ماهه دوم و کل بارداری دیده شد	سینه ماهه اول، دوم و کل بارداری	میانگین مواجهه روزانه مادران با SO2, PM10, NO2	۲۰۱۲- ۲۰۰۹	کوهورت چین (لانزو) (۸۹۶۹ تولد)
سن مادر؛ بیماری؛ جنس نوزاد؛ تعداد قلها؛ سن بارداری؛ استعمال دخانیات و الکل؛ بیماری مادر	ارتباط معنی دار بین O3 با مجرای شریانی باز، نقص دیواره بین بطنی و نقص دیواره بین دهلیزی؛ و PM10 با نقص دیواره بین دهلیزی وجود داشت.	سه ماهه اول بارداری	میانگین مواجهه روزانه مادران با SO2, PM10, NO2, O3	۲۰۰۷- ۲۰۰۱	مورد - شاهد تایوان (۱۵۳۷۳۸ تولد) ۱۰۸۷-مورد-۱۰۸۷ شاهد
سن، نژاد، تحصیلات و زبان مادر؛ سال تولد نوزاد؛ فصل لقاح؛ مراقبت های دوران بارداری؛ وضعیت تاهل؛ استعمال دخانیات و الکل؛ تعداد قل ها؛ پارتی	مواجهه با PM2.5 طی بارداری با افزایش ناهنجاری نقص دیواره بین بطنی، مجرای شریانی باز و سوراخ بیضی باز همراه بود	سه ماه اول بارداری	میانگین مواجهه روزانه مادران با PM2.5	۲۰۰۸- ۲۰۰۱	مورد - شاهد آمریکا (۶۱۸۵۴ تولد) ۳۷۱۳ مورد ناهنجاری قلبی، سیستم عصبی و صورت
سن مادر؛ جنس نوزاد؛ سن حاملگی؛ تعداد بارداری؛ سایر آلاینده های هوا	مواجهه مادران قبل از لقاح و در سه ماهه دوم با SO2 با افزایش ناهنجاری جنین همراه بود.	سه ماه قبل از لقاح، سه ماه اول، دوم و سوم بارداری	میانگین مواجهه روزانه مادران با NO2, PM10, SO2	۲۰۱۲- ۲۰۱۰	کوهورت چین (۱۶۳۳۲ تولد) ۳۹۸ مورد ناهنجاری
سن والدین؛ تحصیلات مادر؛ فصل لقاح؛ درآمد؛ شاخص توده بدنی قبل از بارداری؛ استعمال دخانیات و الکل؛ پارتی	بین افزایش مواجهه با NO, NO2 و CO با ناهنجاری های عصبی در نواحی نزدیک به ایستگاههای هواشناسی با جذب بالای آلاینده ارتباط وجود داشت.	دو ماه اول بارداری	میانگین مواجهه روزانه مادران با NO2, NO, PM10, PM2.5 در پنج کیلومتری ایستگاههای هواشناسی	۲۰۰۶- ۱۹۹۷	مورد - شاهد آمریکا (۶۰۵ تولد) ۱۳۹ مورد با ناهنجاری عصبی - ۴۶۶ کنترل
سن والدین؛ تحصیلات مادر؛ فصل لقاح؛ درآمد؛ شاخص توده بدنی قبل از بارداری؛ استعمال دخانیات و الکل؛ پارتی	ارتباط معنی داری بین آلاینده های هوا و ناهنجاری دیده نشد	هفته ۶ تا ۲۲ بارداری	میانگین مواجهه روزانه مادران با NO2	۲۰۰۲- ۱۹۹۷	کوهورت دانمارک (۸۴۲۱۸ تولد) ۴۰۱۸ مورد با ناهنجاری
سن، نژاد، تحصیلات مادر؛ جنس نوزاد؛ فصل لقاح؛ دایات؛ وضعیت تاهل؛ استعمال دخانیات و الکل	مواجهه با PM2.5 قبل از لقاح با افزایش ناهنجاریهای دیواره شکم و هیپوسپادیاس همراه بود.	یک، دو و سه ماه قبل از لقاح و در زمان لقاح	میانگین مواجهه مادران با PM2.5 در فواصل ۵، ۱۰ و کیلومتری از ایستگاههای هواشناسی	۲۰۱۰- ۲۰۰۶	کوهورت آمریکا (۷۴۷۸۴۹ تولد) ۷۸۲ مورد ناهنجاری
سن و تحصیلات مادر؛ جنس نوزاد؛ فصل لقاح؛ پارتی؛ آدرس محل سکونت دما، رطوبت و فشار هوا	بین افزایش مواجهه با PM2.5, PM10, CO با لب شکری یا بدون شکاف کام؛ و PM2.5, O3 با شکاف کام به تنهایی ارتباط وجود داشت.	سه ماهه اول بارداری	میانگین غلظت روزانه مواجهه مادران با PM2.5, PM10, CO, SO2 در فاصله میانگین ۵ کیلومتری از ایستگاههای هواشناسی	۲۰۱۳- ۲۰۱۱	کوهورت چین (۱۰۵۹۲۷ تولد) ۱۳۳ نوزاد با شکاف دهان

NO2؛ دی اکسید نیتروژن؛ SO2؛ دی اکسید گوگرد؛ PM10؛ ذرات جامد ۱۰ میکرون؛ PM2.5؛ ذرات جامد ۲/۵ میکرون؛ CO؛ مونوکسید کربن؛ O3؛ اوزون

یافته ها

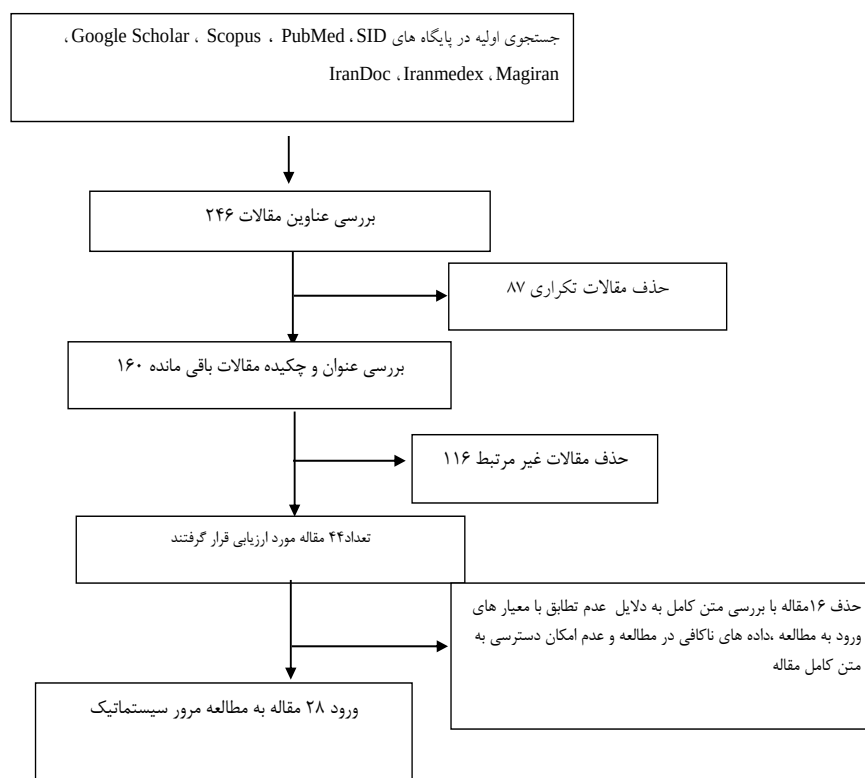
سه مطالعه دیگر در کره شمالی (۲۲)، استرالیا (۲۶)، دانمارک (۴۴) انجام شده است. آلاینده های بررسی شده شامل: PM10 (۲۲ مطالعه)، NO2 (۱۹ مطالعه)، SO2 (۱۷ مطالعه)، O3 (۱۶ مطالعه)، CO (۱۶ مطالعه)، PM2.5 (۱۰ مطالعه) و NO (پنج مطالعه) میباشد. تعداد کمتری از مطالعات دود سیاه (۲۵ و ۲۰)، NOx (۳۲ و ۲۷) و PM coarse (۲۷) بررسی کرده بودند. بیشتر مطالعات انجام شده بر روی ناهنجاریهای قلبی و فک - دهان بوده است اما تعدادی از مطالعات نیز به بررسی طیف وسیعی از ناهنجاریهای ساختاری پرداخته است.

ناهنجاریهای قلبی: برای اولین بار ارتباط معنی دار بین مواجهه مادران در ماه دوم بارداری با CO و O3 و نقص دیواره بطنی (VSD)، نقایص دریچه ای، نقایص عروقی شریان آئورت و ریوی در مطالعه Ritz و همکاران دیده شد (۲۰). در مطالعه Gilboa و همکاران در تگزاس نیز ارتباط معنی دار بین مواجهه با SO2 و نقص دیواره بطنی - دهلیزی؛ CO با تترالوژی فالوت؛ و PM10 با نقص دیواره دهلیزی

در جستجوی اولیه و با استفاده از کلید واژه ها، ۲۴۶ چکیده مقاله در دسترس قرار گرفت. پس از بررسی مجدد، مقالات با زبان های انگلیسی و فارسی انتخاب و تمام مقالات تکراری و مقالاتی که امکان دسترسی به متن کامل آن ها وجود نداشت، حذف شدند. در نهایت ۲۸ مقاله جهت مرور مورد شده، در فاصله سال های ۲۰۰۰ تا ۲۰۱۸ بررسی شد (شکل ۱). مشخصات مقالات بررسی شده در جدول یک نشان داده شده است. براساس مطالعات موجود، از ۲۸ مطالعه مورد بررسی، ۹ مطالعه کوهورت (۴۴-۴۳ و ۴۲ و ۳۹ و ۳۶ و ۲۷ و ۲۵ و ۲۲) و ۱۸ مطالعه مورد-شاهد (۴۳-۲۱ و ۱۹) می باشد. ۱۱ مطالعه در آمریکا (کالیفرنیا، اوهایو، ماساچوست، تگزاس) (۴۵ و ۴۳ و ۴۱ و ۳۸ و ۳۴ و ۳۳ و ۲۸ و ۲۵ و ۲۱ و ۲۰)؛ چهار مطالعه در انگلیس (۳۰ و ۲۹ و ۲۷ و ۲۴)؛ سه مطالعه در چین (۴۶ و ۴۲ و ۳۹)؛ سه مطالعه در تایوان (۴۰ و ۳۷ و ۲۳)؛ دو مطالعه در ایتالیا (۳۱ و ۳۵)؛ دو مطالعه در اسرائیل (۳۶ و ۱۹) و

قلب دیده شد (۳۵). ارتباط معنی دار بین NO_2 با کوآرکتاسیون آئورت و تنگی دریچه ریوی: PM_{10} با قلب چپ هیپوپلاستیک در مطالعه Stingone و همکاران در آمریکا همدیده شد (۳۸). مطالعه Jin و همکاران در چین نیز نشان دهنده ارتباط معنی دار بین PM_{10} و NO_2 با مجرای شریانی باز در سه ماهه دوم و کل بارداری است (۳۹). نتایج مطالعه Hwang و همکاران ارتباط معنی دار بین O_3 با PDA ، VSD و ASD ؛ و PM_{10} با ASD را نشان می دهد (۴۰). در مطالعه Girguis و همکاران نیز مواجهه مادران با $\text{PM}_{2.5}$ طی سه ماهه اول بارداری با افزایش ناهنجاری VSD ، PDA و سوراخ بیضی باز همراه بود (۴۱). علی رغم نتایج فوق تنها در دو مطالعه توسط Hansen و همکاران در استرالیا و Pedersen و همکاران در دانمارک ارتباط معنی دار بین آلودگی هوا و ناهنجاریهای قلبی دیده نشد (۴۴ و ۲۶).

(ASD) وجود داشت (۲۱). مطالعه Strickland و همکاران نشان دهنده ارتباط معنی دار بین مواجهه مادران با PM_{10} و مجرای باز شریانی (PDA) بود (۲۵). در مطالعه Agay-Shay و همکاران نیز ارتباط معنی دار تنها بین PM_{10} و ناهنجاریهای قلبی ارتباط معنی دار وجود داشت (۱۹). مطالعه Dolk و همکاران در انگلیس بین مواجهه مادران با SO_2 و تترالوژی فالوت (TF) ارتباط وجود داشت (۲۷). مطالعه Dadvand و همکاران ارتباط معنی دار بین NO_2 با VSD ، ناهنجاریهای دریچه ای قلب و TF و CO با VSD ، ناهنجاریهای دریچه ای قلب و تنگی دریچه ریوی گزارش کرد (۳۰). در مطالعه Schembari و همکاران ارتباط معنی دار بین NO_2 با کوآرکتاسیون آئورت (۳۱) گزارش شد. مطالعه Padula و همکاران ارتباط معنی دار بین PM_{10} با تنگی دریچه و VSD ؛ و $\text{PM}_{2.5}$ با جابجایی عروق بزرگ را گزارش کردند (۳۳). در مطالعه Gianicolo و همکاران در ایتالیا نیز ارتباط معنی دار بین SO_2 با VSD و بیماریهای مادرزادی



شکل ۱. فلوچارت مراحل ورود مطالعات به مرور سیستماتیک

سایر ناهنجاریها: مطالعه Kim و همکاران (۱۸) ارتباط معنی دار بین PM_{10} و ناهنجاریهای ساختاری مادرزادی گزارش شد (۲۲). در مطالعه Rankin و همکاران ارتباط معنی دار بین دود سیاه و ناهنجاریهای سیستم عصبی (NTD) وجود داشت (۲۴). همچنین مطالعات Padula و همکاران در آمریکا نیز نشان می دهد بین افزایش مواجهه با NO و CO با NTD ارتباط وجود دارد (۳۲). مطالعه چهار سال بعد Padula و همکاران نیز نشان می دهد بین افزایش مواجهه با NO_2 ، NO و CO با NTD در نواحی نزدیک به ایستگاههای هواشناسی با جذب بالای آلایندگی ارتباط وجود داشت (۴۳). نتایج مطالعه Dolk و همکاران نشان دهنده افزایش مواجهه مادران با PM_{10} با افزایش میزان ناهنجاری آمفالوسل در نوزادان است (۲۷). در اسرائیل نیز براساس نتایج مطالعه Farhi و همکاران ارتباط

ناهنجاری فک-دهان: در ارتباط با ناهنجاریهای فک و دهان، برای اولین بار در مطالعه Hwang و همکاران در تایوان ارتباط معنی دار بین O_3 و لب شکری دیده شد (۲۳). مطالعه دیگر انجام شده در تایوان توسط Lin و همکاران نیز نشان دهنده تماس مادر با SO_2 در هفته ۹ تا ۱۲ بارداری با افزایش لب شکری است (۳۷). در چین نیز نتایج مطالعه Zhao و همکاران نشان می دهد بین افزایش مواجهه با PM_{10} ، CO ، $\text{PM}_{2.5}$ با لب شکری یا بدون شکاف کام؛ و O_3 و $\text{PM}_{2.5}$ با شکاف کام به تنهایی ارتباط وجود دارد (۴۶). بر خلاف نتایج مطالعات ذکر شده در مطالعه Marshall و همکاران در آمریکا و مطالعه Hansen و همکاران در استرالیا ارتباط معنی دار بین آلودگی هوا و لب شکری یا بدون شکاف کام وجود نداشت (۲۶ و ۲۸).

در سایر مکانها مانند محل کار و جامعه نیز می تواند باشد و این متغیر به عنوان عامل مخدوش کننده در نظر گرفته نشده است. اکثر مطالعات (۴۶-۱۹-۴۴) مواجهه مادران باردار با آلاینده ها را در سه ماهه اول بارداری که دوره ارگانوژنز نیز می باشد بررسی کرده بودند و تعداد دو مطالعه (۴۵ و ۴۲) تماس با آلودگی هوا در دوره قبل از لقاح و برخی دیگر تأثیر مواجهه با آلاینده ها را در سرتاسر بارداری (۴۲ و ۳۹ و ۳۶ و ۲۲ و ۲۰) بررسی کرده بودند.

تفاوت اصلی مطالعات در روش تشخیص ناهنجاریها، طبقه بندی ناهنجاریها و تعاریف مورد در میان مطالعات بود، بطوریکه Hansen و همکاران و Gilboa و همکاران طبقه بندی ناهنجاریها قلبی و صورتی-دهانی را براساس طبقه بندی آناتومیک استفاده شده در مطالعه Ritz و همکاران انجام دادند اما Strickland و همکاران و Jin و همکاران از سیستم طبقه بندی باجزئیات بیشتر استفاده کردند (۲۶ و ۲۱ و ۲۵). برخی از مطالعات نیز از سیستم بین المللی طبقه بندی بیماریها (نسخه ۹) سازمان بهداشت جهانی برای طبقه بندی ناهنجاریها استفاده کرده بودند (۴۷ و ۳۰ و ۲۹ و ۲۷ و ۲۴). هر چند که مکانیسم اصلی ایجاد کننده ناهنجاری در جنین بواسطه آلاینده های هوا ناشناخته است اما برخی مطالعات پیشنهاد کرده اند که آلاینده های هوا می توانند بطور مستقیم با اتصال به چربی و پروتئین، تولید استرس اکسیداتیو و رادیکالهایی آزاد کنند که این عوامل مخرب و آسیب رسان به سلولها و بافتها نیز می توانند منجر به ایجاد نقص در جنین شوند (۴۸). استرس اکسیداتیو ناشی از آلودگی هوا در دوران بارداری در تعدادی از مطالعات گزارش شده است (۵۰ و ۴۹). علاوه بر این شواهد نشان می دهد که آلودگی هوا می تواند منجر به تغییرات اپی ژنتیکی، از جمله تغییر متیلاسیون RNA و DNA شود (۵۲ و ۵۱) و این تغییرات اپی ژنتیک در طول بارداری می تواند منجر به مختل شدن رشد طبیعی و ایجاد ناهنجاری در جنین شود. بطور کلی نتایج مطالعه نشان می دهد مواجهه با آلودگی هوا در دوران بارداری باعث افزایش میزان ناهنجاریهای (قلبی عروقی، لب شکری و شکاف کامو سایر ناهنجاریهای ساختاری) در جنین می شود لذا مطالعات بیشتری جهت شناخت بیشتر این مساله و برنامه ریزی در جهت پیشگیری از بروز ناهنجاری مادرزادی توصیه می شود.

تقدیر و تشکر

بدینوسیله از معاونت پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی مشهد به جهت تامین مالی هزینه های این پژوهش تقدیر و تشکر می گردد.

معنی دار بین PM_{10} و NO_x با ناهنجاریهای سیستم گردش خون و ژنیتال دیده شد (۳۶). مطالعات دیگر در ایتالیا ارتباط معنی دار بین NO_2 با نقایص سیستم گوارشی؛ و PM_{coarse} با نقایص دیواره شکمی را نشان می دهد (۳۱). نتایج مطالعه Ren و همکاران در آمریکا نیز نشان می دهد مواجهه مادران با $PM_{2.5}$ قبل از لقاح با افزایش ناهنجاریهای دیواره شکم و هیپوسپادیس همراه است (۴۵). برخلاف نتایج فوق نتایج دو مطالعه در دانمارک و آمریکا ارتباط معنی دار بین آلاینده های هوا با ناهنجاری های گوارشی، اوروژنیتال و نقایص دیواره شکمی را نشان نمی دهد (۴۴ و ۳۴).

بحث و نتیجه گیری

نتایج مطالعه حاضر نشان داد که آلودگی هوا باعث افزایش ناهنجاریهای جنینی می شود. اکثر مطالعات تأثیر انواع آلاینده های هوا شامل: SO_2 , NO_2 , CO , PM_{10} , $PM_{2.5}$, O_3 را بر بروز ناهنجاریهای قلبی مانند: تترالوژی فالوت، نقص دیواره بین بطنی، نقص دیواره بین دهلیزی، مجرای باز شریانی، تنگی دریچه ریوی تایید کردند و تنها دو مطالعه این ارتباط را تأیید نکردند (۴۴ و ۲۶). در ارتباط با ناهنجاریهای فک -دهان، برخی مطالعات ارتباط بین CO , SO_2 , O_3 , PM_{10} , $PM_{2.5}$ با لب شکری با و یا بدون شکاف کام را تأیید کردند (۳۷ و ۲۳) اما یک مطالعه دیگر این ارتباط را تأیید نکرده است (۲۸). هرچند بیشتر مطالعات مورد بررسی به بررسی ناهنجاریهای قلبی و سپس ناهنجاریهای فک -دهانی پرداخته بودند اما تعدادی از مطالعات نیز به بررسی آلودگی هوا با سایر ناهنجاریها پرداخته بودند و این مطالعات ارتباط بین دود سیاه، PM_{10} , NO_2 , NO , PM_{coarse} , CO با ناهنجاریهای سیستم عصبی، آمفالوسل و ناهنجاریهای سیستم اوروژنیتال را تأیید کردند (۴۵ و ۴۳ و ۳۶ و ۳۲ و ۳۱ و ۲۷ و ۲۴) در حالیکه دو مطالعه دیگر ارتباطی بین آلودگی هوا با ناهنجاری های گوارشی، اوروژنیتال و نقایص دیواره شکمی را تأیید نکردند (۳۴ و ۴۴).

احتمالا تناقض در نتایج مطالعات ناشی از غلظت آلاینده ها، مدت زمان مواجهه با آلاینده ها، استفاده از سیستم های تصفیه کننده هوا و فاصله محل زندگی مادران تا ایستگاههای هواشناسی باشد بطوریکه مطالعات مختلف فواصل متفاوت از پنج تا ۵۰ کیلومتری از محل ایستگاههای هواشناسی را بررسی کرده بودند (۴۵ و ۳۴ و ۳۰ و ۲۱) و اکثر مطالعات، آدرس های مسکونی محل زندگی مادران را برای مواجهه با آلودگی هوا در نظر گرفته بودند در حالیکه مواجهه مادران با آلودگی هوا

Maternal Exposure to Air Pollution and Fetal Abnormalities

M. Irani (PhD)¹, A. Pakfetrat (MSc)², T. Khadivzadeh (PhD)^{*3}

1.Student Research Committee, School of Nursing and Midwifery, Mashhad University of Medical Sciences, Mashhad, I.R.Iran

2.Department of Environmental Health, Army 550 Hospital, Mashhad, I.R.Iran

3.Nursing and Midwifery Care Research Centre, School of Nursing and Midwifery, Mashhad University of Medical Sciences, Mashhad, I.R.Iran

J Babol Univ Med Sci; 20(12); Dec 2018; PP: 49-59

Received: May 28th 2018, Revised: Dec 5th 2018, Accepted: Dec 10th 2018

ABSTRACT

BACKGROUND AND OBJECTIVE: Congenital anomalies are the main causes of neonatal mortality and morbidity. We performed this systematic review study to investigate the association between mothers' exposure to air pollution during pregnancy by combining for a variety of air pollutants and anomaly defect outcomes.

METHODS: The databases of PubMed, Scopus, Cochrane, Google Scholar, SID, IranMedex and Magiran until May 2018 and reference section of relevant articles, were searched to identify both English and Persian studies on Ambient Air Pollution and Congenital Anomalies.

FINDINGS: A total of 28 articles from 245 articles were lastly included. The results of studies showed significant association between first trimester exposures to Carbon monoxide (CO), Particulate matter <10 microns (PM10), PM2.5, Ozone (O3), sulfur dioxide (SO2), nitrogen oxide (NO2) and increased risk of specific congenital heart defects, particularly ventricular septal defect (VSD), tetralogy of fallot (TF), atrial septal defects (ASD), and patent ductus arteriosus (PDA). Also, SO2, NO2, CO and PM10 were significantly associated with cleft palate (CP) with or without cleft palate (CL ± CP). Some studies show that Air Pollution exposure was associated with neural tube defects, Omphalocele, and Urogenital defects.

CONCLUSION: We found some evidence for an effect of ambient air pollutants on congenital anomalies such as congenital heart defects and cleft palate with or without cleft, but confirmation of these associations will be needed in future studies.

KEY WORDS: Congenital Abnormality, Congenital Defect, Air Pollutions, Maternal Exposures.

Please cite this article as follows:

Irani M, Pakfetrat A, Khadivzadeh T. Maternal Exposure to Air Pollution and Fetal Abnormalities. J Babol Univ Med Sci. 2018; 20(12): 49-59.

*Corresponding Author: T. Khadivzadeh (PhD)

Address: Department of Midwifery, School of Nursing and Midwifery, Mashhad University of Medical Sciences, Mashhad, I.R.Iran

Tel: +98 51 38591511

E-mail: khadivzadeht@mums.ac.ir

References

1. Holliday L. Air pollution: why we need to act now for public health. *Pharmaceut J*. 2017; Available at: <https://www.pharmaceutical-journal.com/opinion/insight/air-pollution-why-we-need-to-act-now-for-public-health/20203284.article>.
2. McConnell R, Islam T, Shankardass K, Jerrett M, Lurmann F, Gilliland F, et al. Childhood incident asthma and traffic-related air pollution at home and school. *Environ Health Perspect*. 2010;118(7):1021-6.
3. Ko FW, Hui DS. Air pollution and chronic obstructive pulmonary disease. *Respirology*. 2012;17(3):395-401.
4. Milutinović S, Stošić L, Lazarević K, Tadić L. Air pollution and chronic obstructive pulmonary disease. *Zdravstvena zaštita*. 2011;40(2):51-7.
5. Raaschou-Nielsen O, Andersen ZJ, Beelen R, Samoli E, Stafoggia M. Air pollution and lung cancer incidence in 17 European cohorts: prospective analyses from the European Study of Cohorts for Air Pollution Effects (ESCAPE). *The lancet oncology*. 2013 Aug 1;14(9):813-22.
6. Brook RD, Rajagopalan S, Pope CA, Brook JR, Bhatnagar A, Diez-Roux AV, Holguin F, Hong Y, Luepker RV, Mittleman MA, Peters A. Particulate matter air pollution and cardiovascular disease: an update to the scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2010;121(21):2331-78.
7. Nobles CJ, Schisterman EF, Ha S, Kim K, Mumford SL, Louis GM, Chen Z, Liu D, Sherman S, Mendola P. Ambient air pollution and semen quality. *Environmental research*. 2018 May 1;163:228-36.
8. Carré J, Gatimel N, Moreau J, Parinaud J, Léandri R. Does air pollution play a role in infertility?: a systematic review. *Environmental Health*. 2017;16(1):82.
9. Zhang Q, Xiang XM, Song H, Dong M, Zhang SP, Mi BB, et al. Relationship between exposure to air pollutants during pre-pregnancy or early pregnancy and birth defects in Xi'an, 2013-2015: a case crossover study. *Zhonghua Liu Xing Bing Xue Za Zhi*. 2017;38(12):1677-82.
10. Šrám RJ, Binková B, Dejmek J, Bobak M. Ambient air pollution and pregnancy outcomes: a review of the literature. *Environ Health Perspect*. 2005;113(4):375-82.
11. Delpisheh A, Direkvand Moghadam A, Direkvand Moghadam F. The impact of air pollution on pregnancy outcomes: A Systematic Review. *Iranian J Obstet, Gynecol Infertil*. 2014;17(102):7-11. [In Persian]
12. Irani M, Hassanzadeh B M, Khadivzadeh T, Asghari Nekah SM, Ebrahimipour H. Weaknesses in the reporting of cross-sectional studies in accordance with the STROBE report; the case of Congenital Anomaly among infants in Iran: A Review Article. *Iranian J Public Health*. 2018; 47 (12) : 1796-1804
13. Irani M, Khadivzadeh T, Asghari Nekah SM, Ebrahimipour H, Tara F. The prevalence of congenital anomalies in Iran: A Systematic Review and Meta-analysis. *Iranian J Obstet, Gynecol Infertil*. 2018; 21(Supple):29-41. [In Persian]
14. Al-Sadoon I, Hassan G, Yacoub A. Depleted Uranium and health of people in Basrah: Epidemiological evidence. Incidence and pattern of congenital anomalies among births in Basrah during the period 1990–1998. *Med J Basrah Univ*. 1999; 17:27-33
15. Irani M, Khadivzadeh T, Asghari Nekah SM, Ebrahimipour H, Tara F. Emotional and Cognitive Experiences of Pregnant Women Following Prenatal Diagnosis of Fetal Anomalies: A Qualitative Study in Iran. *Int J Community Based Nurs Midwifery*. 2019; 7(1):22-31.

- 16.Irani M, Khadivzadeh T, Asghari Nekah SM, Ebrahimipour H. Psychosocial effects of prenatal diagnosis of fetal anomalies in women: A qualitative study. *J Mazandaran Univ Med Sci*. 2019(In press)
- 17.Dolk H, Loane M, Garne E, European Surveillance of Congenital Anomalies (EUROCAT) Working Group. Congenital Heart Defects in EuropeClinical Perspective: Prevalence and Perinatal Mortality, 2000 to 2005. *Circulation*. 2011;123(8):841-9.
- 18.Dolk H, Vrijheid M. The impact of environmental pollution on congenital anomalies. *Br Med Bull*. 2003;68(1):25-45.
- 19.Agay-Shay K, Friger M, Linn S, Peled A, Amitai Y, Peretz C. Air pollution and congenital heart defects. *Environ Res*. 2013;124:28-34.
- 20.Ritz B, Yu F, Fruin S, Chapa G, Shaw GM, Harris JA. Ambient air pollution and risk of birth defects in Southern California. *Am J Epidemiol*. 2002;155(1):17-25.
- 21.Gilboa SM, Mendola P, Olshan AF, Langlois PH, Savitz DA, Loomis D, et al. Relation between ambient air quality and selected birth defects, seven county study, Texas, 1997–2000. *Am J Epidemiol*. 2005 Aug 1;162(3):238-52.
- 22.Kim OJ, Ha EH, Kim BM, Seo JH, Park HS, Jung WJ, et al. PM10 and pregnancy outcomes: a hospital-based cohort study of pregnant women in Seoul. *J Occup Environ Med*. 2007;49(12):1394-402.
- 23.Hwang BF, Jaakkola JJ. Ozone and other air pollutants and the risk of oral clefts. *Environ Health Perspect*. 2008; 116(10):1411-15.
- 24.Rankin J, Chadwick T, Natarajan M, Howel D, Pearce MS, Pless-Mulloli T. Maternal exposure to ambient air pollutants and risk of congenital anomalies. *Environ Res*. 2009;109(2):181-7.
- 25.Strickland MJ, Klein M, Correa A, Reller MD, Mahle WT, Riehle-Colarusso TJ, et al. Ambient air pollution and cardiovascular malformations in Atlanta, Georgia, 1986–2003. *Am J Epidemiol*. 2009;169(8):1004-14.
- 26.Hansen CA, Barnett AG, Jalaludin BB, Morgan GG. Ambient air pollution and birth defects in Brisbane, Australia. *PLoS One*. 2009;4(4):e5408.
- 27.Dolk H, Armstrong B, Lachowycz K, Vrijheid M, Rankin J, Abramsky L, et al. Ambient air pollution and risk of congenital anomalies in England, 1991-99. *Occupational and environmental medicine*. 2009;67(4):223-7.
- 28.Marshall EG, Harris G, Wartenberg D. Oral cleft defects and maternal exposure to ambient air pollutants in New Jersey. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol*. 2010;88(4):205-15.
- 29.Dadvand P, Rankin J, Rushton S, Pless-Mulloli T. Association between maternal exposure to ambient air pollution and congenital heart disease: a register-based spatiotemporal analysis. *American journal of epidemiology*. 2010 Dec 1;173(2):171-82.
- 30.Dadvand P, Rankin J, Rushton S, Pless-Mulloli T. Ambient air pollution and congenital heart disease: a register-based study. *Environmental research*. 2011 Apr 1;111(3):435-41.
- 31.Schembari A, Nieuwenhuijsen MJ, Salvador J, De Nazelle A, Cirach M, Dadvand P, Beelen R, Hoek G, Basagaña X, Vrijheid M. Traffic-related air pollution and congenital anomalies in Barcelona. *Environmental health perspectives*. 2014 Mar;122(3):317.
- 32.Padula AM, Tager IB, Carmichael SL, Hammond SK, Lurmann F, Shaw GM. The association of ambient air pollution and traffic exposures with selected congenital anomalies in the San Joaquin Valley of California. *American journal of epidemiology*. 2013 Mar 28;177(10):1074-85.

33. Padula AM, Tager IB, Carmichael SL, Hammond SK, Yang W, Lurmann F, Shaw GM. Ambient air pollution and traffic exposures and congenital heart defects in the San Joaquin Valley of California. *Paediatric and perinatal epidemiology*. 2013 Jul 1;27(4):329-39.
34. Padula AM, Tager IB, Carmichael SL, Hammond SK, Yang W, Lurmann FW, Shaw GM. Traffic-related air pollution and selected birth defects in the San Joaquin Valley of California. *Birth Defects Research Part A: Clinical and Molecular Teratology*. 2013 Nov 1;97(11):730-5.
35. Gianicolo EA, Mangia C, Cervino M, Bruni A, Andreassi MG, Latini G. Congenital anomalies among live births in a high environmental risk area—A case-control study in Brindisi (southern Italy). *Environ Res*. 2014;128:9-14.
36. Farhi A, Boyko V, Almagor J, Benenson I, Segre E, Rudich Y, Stern E, Lerner-Geva L. The possible association between exposure to air pollution and the risk for congenital malformations. *Environmental research*. 2014 Nov 1;135:173-80.
37. Lin YT, Lee YL, Jung CR, Jaakkola JJ, Hwang BF. Air pollution and limb defects: A matched-pairs case-control study in Taiwan. *Environ Res*. 2014;132: 273-80.
38. Stingone JA, Luben TJ, Daniels JL, Fuentes M, Richardson DB, Aylsworth AS, et al. Maternal exposure to criteria air pollutants and congenital heart defects in offspring: results from the national birth defects prevention study. *Environ Health Perspect*. 2014;122(8):863-72.
39. Jin L, Qiu J, Zhang Y, Qiu W, He X, Wang Y, et al. Ambient air pollution and congenital heart defects in Lanzhou, China. *Environ Res Lett*. 2015;10(7):074005.
40. Hwang BF, Lee YL, Jaakkola JJ. Air pollution and the risk of cardiac defects: A population-based case-control study. *Medicine*. 2015;94(44): e1883.
41. Girguis MS, Strickland MJ, Hu X, Liu Y, Bartell SM, Vieira VM. Maternal exposure to traffic-related air pollution and birth defects in Massachusetts. *Environ Res*. 2016;146:1-9.
42. Yao C, Chen Y, Zhu X, Liu Y, Zhang J, Hou L, Xu Y, Zhang C, Cao J. Air Pollution and the Risk of Birth Defects in Anqing City, China. *J Occupat Environ Med*. 2016;58(4):e124-7.
43. Padula AM, Yang W, Carmichael SL, Lurmann F, Balmes J, Hammond SK, et al. Air pollution, neighborhood acculturation factors, and neural tube defects among Hispanic women in California. *Birth Defects Res*. 2017;109(6):403-22.
44. Pedersen M, Garne E, Hansen-Nord N, Hjortebjerg D, Ketzel M, Raaschou-Nielsen O, et al. Exposure to air pollution and noise from road traffic and risk of congenital anomalies in the Danish National Birth Cohort. *Environ Res*. 2017;159: 39-45.
45. Ren S, Haynes E, Hall E, Hossain M, Chen A, Muglia L, et al. Periconception Exposure to Air Pollution and Risk of Congenital Malformations. *J Pediatr*. 2017;193:76-84.
46. Zhao J, Zhang B, Yang S, Mei H, Qian Z, Liang S, et al. Maternal exposure to ambient air pollutant and risk of oral clefts in Wuhan, China. *Environ Pollut*. 2018;238:624-30.
47. World Health Organization. Manual of the international statistical classification of diseases, injuries, and causes of death. Switzerland: Geneva; 1949.
48. Kampa M, Castanas E. Human health effects of air pollution. *Environ Pollut*. 2008;151(2):362-7.

- 49.Kannan S, Misra DP, Dvonch JT, Krishnakumar A. Exposures to airborne particulate matter and adverse perinatal outcomes: a biologically plausible mechanistic framework for exploring potential. *Cien Saude Colet*. 2007;12(6):1591-602.
- 50.Slama R, Darrow L, Parker J, Woodruff TJ, Strickland M, Nieuwenhuijsen M, et al. Meeting report: atmospheric pollution and human reproduction. *Environ Health Perspect*. 2008;116(6):791-8.
- 51.Baccarelli A, Bollati V. Epigenetics and environmental chemicals. *Curr Opin Pediatr*. 2009;21(2):243-51..
- 52.Hou L, Wang D, Baccarelli A. Environmental chemicals and microRNAs. *Mutat Res*. 2011;714(1-2):105-12.