

## بررسی ارتباط سطح آلودگی هوا با سطح سرمی ترومبومودولین و فاکتور بافتی در نمونه‌ی منتخب از نوجوانان ۱۸-۱۰ ساله در شهر اصفهان

دکتر راحله عساری<sup>۱</sup>، دکتر محمدرضا مدرس<sup>۲</sup>، دکتر شقایق حقجوی جوانمرد<sup>۳</sup>،

مهندس احمدرضا لاهیجان زاده<sup>۴</sup>، مهندس پریناز پورصفا<sup>۵</sup>، مهندس بابک صادقیان<sup>۶</sup>، دکتر رویا کلیشادی<sup>۶</sup>

### خلاصه

**مقدمه:** مطالعه در مورد فعال شدن سیستم التهابی و متعاقب آن روند انعقادی در کودکان، در رابطه با عوامل محیطی و ایجاد و پیشرفت روند آترواسکلروز از اوایل عمر، هم می‌تواند راهنمایی برای مطالعات آینده باشد و هم راه‌کارهایی را برای پیش‌گیری اولیه از بیماری‌های مزمن ارائه نماید. در این مطالعه تأثیر آلودگی هوا بر روی سیستم التهابی و متعاقب آن فعالیت روند انعقادی و اختلال عملکرد آندوتلیوم مورد بررسی قرار گرفت.

**روش‌ها:** این مطالعه‌ی مقطعی در سال ۱۳۸۸ بر روی ۱۱۸ کودک و نوجوان ۱۸-۱۰ ساله انجام شد؛ این افراد به روش تصادفی از نواحی مختلف شهر اصفهان، که دارای ایستگاه آلودگی هوا بودند، انتخاب شدند. اطلاعات آلودگی هوای منطقه جمع‌آوری شد، با گرفتن نمونه‌ی خون وریدی، سطح فاکتور بافتی و ترومبومودولین اندازه‌گیری گردید و ارتباط این عوامل مورد بررسی قرار گرفت.

**یافته‌ها:** رابطه‌ی معنی‌داری بین سطح فاکتور بافتی و شاخص استاندارد آلودگی هوا (PSI) به دست آمد. این ارتباط با آلاینده‌های مختلف هوا، به ویژه سطح ذرات معلق PM<sub>10</sub>، وجود داشت. ارتباط معنی‌داری بین PSI و ترومبومودولین سرم وجود نداشت.

**نتیجه‌گیری:** ارتباط بین سیستم التهابی و متعاقب آن فاکتورهای انعقادی با سطح آلودگی هوا می‌تواند عامل مهمی در شکل‌گیری آترواسکلروز از دوران کودکی باشد که باید مورد توجه قرار گیرد. آلودگی هوا، به ویژه ذرات معلق PM<sub>10</sub>، بر روی شاخص‌های اختلال عملکرد آندوتلیوم تأثیر دارد و این امر می‌تواند زمینه‌ای برای شروع روندهای التهابی و متعاقب آن روند انعقادی و بروز آترواسکلروز از اوایل عمر باشد. در این زمینه لازم است پژوهش‌های گسترده‌تر و با پی‌گیری بلند مدت انجام شود.

**واژگان کلیدی:** آلودگی هوا، عملکرد آندوتلیوم، التهاب، انعقاد، آترواسکلروز، نوجوانان، پیش‌گیری.

### مقدمه

محسوب می‌شود (۳-۲). در این راستا، کودکان و نوجوانان بیشتر در معرض عوارض ناشی از آلودگی هوا هستند؛ چرا که ۸۰ درصد آلودگی هوا بعد از تولد شکل می‌گیرد (۴) و تغییرات تکاملی در ریه تا نوجوانی ادامه می‌یابد (۵، ۱). کودکان و نوجوانان نسبت به بالغین بیشتر در معرض آلودگی هوا هستند؛

امروزه آلودگی هوا یکی از مشکلات عمده‌ی تهدیدکننده‌ی سلامت در کشورهای پیشرفته و در حال توسعه می‌باشد (۱). اصفهان یکی از شهرهای صنعتی است که کارخانه‌های زیادی در اطراف آن وجود دارد و آلودگی هوا یکی از مشکلات مهم این شهر

<sup>۱</sup> دستیار، گروه بیماری‌های کودکان، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران.

<sup>۲</sup> استادیار، گروه بیماری‌های کودکان، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران.

<sup>۳</sup> استادیار، مرکز تحقیقات فیزیولوژی کاربردی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران.

<sup>۴</sup> کارشناس ارشد، اداره کل حفاظت محیط زیست استان اصفهان، اصفهان، ایران.

<sup>۵</sup> دانشجوی کارشناسی ارشد، واحد علوم و تحقیقات، دانشگاه آزاد اسلامی، تهران، ایران.

<sup>۶</sup> استاد، مرکز تحقیقات قلب و عروق، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران.

نویسنده‌ی مسؤول: مهندس پریناز پورصفا، دانشجوی کارشناسی ارشد، واحد علوم و تحقیقات، دانشگاه آزاد اسلامی، تهران، ایران.

از بیرون آمدن از خانه پرهیز کنند.

مکانیسم‌های متعددی برای تأثیر آلودگی هوا بر دستگاه قلب و عروق مطرح شده است. التهاب یکی از مکانیسم‌های اصلی در اختلال عملکرد آندوتلیوم و در نتیجه پاتورنژ آترواسکلروز و در نهایت بیماری قلبی عروقی می‌باشد (۹). این احتمال وجود دارد که یکی از مکانیسم‌های تأثیر آلودگی هوا بر روند آترواسکلروز، اثر بر عوامل التهابی باشد؛ در این راستا، با توجه به اهمیت پیش‌گیری اولیه از روند آترواسکلروز در جلوگیری از بیماری‌های قلبی عروقی (۱۰)، شناخت عوامل زمینه‌ای بروز و پیشرفت این روند و مکانیسم‌های مرتبط می‌تواند در پیش‌گیری از بروز بیماری‌ها مفید واقع شود. یکی از این عوامل زمینه‌ای مهم، آلاینده‌های هوا هستند که بیشتر مطالعات انجام شده درباره‌ی آن‌ها، جنبه‌ی آزمایشگاهی داشته و تا کنون مطالعات محدودی در انسان انجام شده است.

بر اساس یافته‌های پژوهش‌های مختلف، سلول‌های التهابی در اولین مراحل اتروژنز وجود دارد؛ گرچه مکانیسم‌های بیولوژیک مسؤل التهاب و استرس‌های اکسیداتیو و رابطه‌ی آن با بیماری عروق کرونری هنوز به طور کامل معلوم نیست، شناختن فاکتورهای مؤثر و روند افزایش سطح این فاکتورها در اوایل زندگی می‌تواند در طراحی تحقیقات آینده و راه‌کارهای پیش‌گیری اولیه از روند اتروژنز مؤثر باشد. بررسی عوامل محیطی مؤثر بر روند آترواسکلروز از طریق شاخص‌های فعالیت آندوتلیوم عروقی در سنین کودکی و نوجوانی می‌تواند به شناخت مکانیسم‌های بروز و تشدید آترواسکلروز کمک کند؛ چرا که در این گروه سنی هنوز گذشت زمان و روند افزایش سن و

چرا که تعداد تنفس در دقیقه و سطح فعالیت آن‌ها بیشتر از بالغین است (۴) و نسبت به بالغین زمان بیشتری را در خارج از خانه به سر می‌برند (۶-۷). آلاینده‌های هوا شامل شش بخش اصلی ازن، سولفور دی‌اکسید ( $SO_2$ )، نیتروس اکساید (NO)، مونوکسید کربن (CO)، سرب و ذرات (PM یا Particular matter) است (۸).

ذرات موجود در هوا ترکیبی از قطرات مایع و جامد می‌باشد که از نظر اندازه تغییر می‌کنند و اغلب به عنوان Particular matter شناخته می‌شود. وقتی قطر این ذرات کمتر از ۱۰ میلی‌متر ( $10 \mu m$ ) باشد، بیشترین اثر نامطلوب را بر سلامتی دارد؛ چرا که این ذرات می‌توانند به راحتی از بینی و گلو رد شوند و به اعماق ریه بروند. بر اساس راهنمای تدوین شده توسط مؤسسه‌ی US Environmental Protection، مقدار استاندارد برای  $PM_{10}$  برابر با  $50 \mu g/m^3$ ، برای  $NO_2$  برابر  $0.052 ppm$  و برای  $SO_2$  برابر  $0.03 ppm$  می‌باشد. استاندارد ۸ ساعته برای CO نیز برابر  $9 ppm$  و برای  $O_3$  برابر با  $0.08 ppm$  است. برای سنجش کمی میزان آلودگی هوا به طور کلی از شاخص Pollution Standard Index (PSI) استفاده می‌شود. این شاخص، میزان آلودگی هوا را با اعدادی بین صفر تا ۵۰۰ بیان می‌کند و طیف آن بدین گونه است که ۵۰-۱۰۰ مناسب، ۱۰۰-۱۵۰ متوسط، ۱۵۰-۱۰۱ نامناسب برای افراد آسیب پذیر، ۲۰۰-۱۵۱ حد نامطلوب برای سلامتی و بالاتر از ۲۰۱ حد بسیار نامطلوب برای سلامتی در نظر گرفته می‌شود. در PSI حدود ۲۰۰، از افراد مسن یا مبتلا به بیماری قلبی عروقی خواسته می‌شود تا در خانه بمانند و فعالیت‌های جسمی خود را کمتر کنند و در PSI حدود ۳۰۰ به همه‌ی افراد هشدار داده می‌شود که

بیماری‌های التهابی مزمن شامل آترواسکلروز و یا سرطان نیز افزایش فاکتور بافتی و کاهش سطح ترومبومودولین مشاهده شده است (۲۷-۲۴).

در سال‌های اخیر مطالعات زیادی بر روی تأثیر آلودگی هوا و برانگیختن پاسخ التهابی و متعاقب آن بیماری‌های قلب و ریه و مرگ و میر انجام گرفته است (۳۲-۲۸). بر هم خوردن تعادل بین سیستم انعقادی و ضد انعقادی در برخورد با آلودگی هوا شاید یک عامل در پیشرفت این بیماری‌ها باشد (۳۴-۳۳). این احتمال مطرح است که قرار گرفتن در معرض آلودگی هوا باعث تحریک سیستم انعقادی با واسطه‌ی سیستم التهابی و در نتیجه باعث افزایش فاکتور بافتی و کاهش ترومبومودولین در فرایند انعقاد شود. در یک مطالعه‌ی تجربی آزمایشگاهی، افزایش سطح فاکتور بافتی و کاهش ترومبومودولین در برخورد با آلودگی هوا دیده شده ولی این مطالعه تا کنون روی انسان‌ها انجام نگرفته است (۳۳).

هدف از مطالعه‌ی حاضر، تعیین رابطه‌ی بین سطح آلودگی هوا با فاکتور بافتی و ترومبومودولین، به عنوان شاخص‌های عملکرد آندوتلیوم عروقی، در نوجوانان بود؛ چرا که این گروه سنی در معرض اولین مراحل آترواسکلروز یعنی آسیب آندوتلیوم هستند و بررسی عوامل مرتبط با اختلال عملکرد آندوتلیوم در این رده‌ی سنی می‌تواند قبل از تأثیر روند سن و دیگر عوامل خطرزا، به شناسایی چگونگی اثرات آلودگی هوا بر آندوتلیوم کمک کند.

### روش‌ها

**افراد مورد مطالعه:** این مطالعه‌ی مقطعی در جامعه‌ی هدف نوجوانان ۱۸-۱۰ ساله‌ی ساکن شهر اصفهان

نیز سایر عوامل خطرزای عمده بر روی روند آترواسکلروز تأثیر نگذاشته است. عوامل خطرزای مؤثر بر آترواسکلروز از دوران کودکی بر روی آندوتلیوم عروق تأثیر گذار است و اثر تجمعی آن در بروز بیماری‌های سنین بعدی نقش دارد (۱۱). تأثیر آلودگی هوا همراه با التهاب و استرس اکسیداتیو در مطالعات *in vivo* و *in vitro* نشان داده شده است (۱۳-۱۲). همچنین تأثیر آلودگی هوا در بیماری‌های قلبی و عوامل خطرزای مربوط در جوانان و بالغین تأیید شده (۱۴)، ولی مطالعات محدودی در این زمینه در کودکان و نوجوانان در مراحل اولیه‌ی روند آترواسکلروز (۱۵، ۱۱) انجام شده است. اولین مطالعه‌ی انجام شده در گروه سنی نوجوانان نشان دهنده‌ی رابطه‌ی معنی‌داری بین میزان آلودگی هوا با عوامل التهابی و اکسیداسیون بوده است؛ این ارتباط حتی با حذف اثر عادات‌های مرتبط با شیوه‌ی زندگی، شامل عادات غذایی و فعالیت جسمی، معنی‌دار باقی مانده است (۱۶).

فرایند التهاب باعث برانگیخته شدن سیستم انعقادی می‌شود و این یک ویژگی سیستم ایمنی محسوب می‌گردد. در روند التهاب حاد، مانند سپتی‌سمی، فعال شدن سیستم التهابی باعث برانگیخته شدن پاسخ انعقادی به همراه افزایش فاکتورهای بافتی مترشح از سلول‌ها است (۱۹-۱۷).

به علاوه طی روند التهاب، کاهش فعالیت ضد انعقادی آندوژن مشاهده شده است؛ در مطالعات *in vitro* کاهش ترومبومودولین، آنتی‌ژن رسپتور پروتئین C اندوتلیال و کشت سلول‌های اندوتلیال (۲۲-۲۰) و در مطالعات دیگر، کاهش ترومبومودولین طی روند سپتی‌سمی نشان داده شده است (۲۳). در

برای انجام آزمایش به مرکز تحقیقات فیزیولوژی کاربردی دانشگاه علوم پزشکی اصفهان ارسال گردید. برای انجام آزمایشات، کیت‌های ترومبومودولین ELISA (از شرکت Abcam با کد Ab46508) و کیت ELISA برای Tissue Factor (از شرکت R & D با کد DCF300) هر دو ساخت UK تهیه شد.

**اطلاعات آلودگی هوا:** اطلاعات ۵ ایستگاه آلودگی هوای موجود در شهر اصفهان روزانه ثبت شد و اطلاعات روزانه گازهای مخصوص باعث آلودگی هوا شامل Sulfur dioxide ( $SO_2$ )، Ozon ( $O_3$ )،  $pm_{10}$ ، Nitrogen dioxide ( $NO_2$ ) و Carbon monoxide (CO) به ثبت رسید و PSI نیز محاسبه شد. این پنج ایستگاه در نواحی مختلف شهر شامل احمدآباد، لاله، بزرگمهر، آزادی و بختیاردشت قرار داشتند.

**تحلیل آماری:** اطلاعات با نرم‌افزار SPSS نسخه ۱۸ (version 18, SPSS Inc., Chicago, IL) تحلیل شد. ارتباط بین PSI (سطح آلودگی هوا) و همچنین ۵ آلاینده که جزء PSI مورد بررسی قرار می‌گیرند، به صورت جداگانه با سطح ترومبومودولین و فاکتور بافتی به روش همبستگی Pearson مورد بررسی قرار گرفت. تفاوت میانگین سطح این دو متغیر با استفاده از آزمون t بین دو جنس مقایسه شد.

#### یافته‌ها

در این بررسی ۱۲۵ نفر وارد مطالعه شدند و اطلاعات مربوط به ۱۱۸ نفر که کامل بود، مورد تحلیل آماری قرار گرفت. نمونه‌ی مورد بررسی شامل ۵۷ پسر (۴۸/۳ درصد) و ۶۱ دختر (۵۱/۷ درصد) با میانگین سن  $2/35 \pm 12/79$  سال بود. دامنه‌ی وزن مراجعه کنندگان ۲۴-۹۱ کیلوگرم با میانگین  $41/13 \pm 4/47$  و دامنه‌ی قد

(دومین شهر با سطح بالای آلودگی هوا در ایران) انجام شد. علاوه بر گروه سنی، افرادی دارای شرایط ورود به مطالعه بودند که به مدت حداقل ۶ ماه در نواحی دارای ایستگاه سنجش آلودگی زندگی می‌کردند و منزل و مدرسه‌ی ایشان در یک منطقه قرار داشت. عدم وجود شرح حال مصرف فعال و غیرفعال دخانیات، عدم ابتلا به بیماری‌های مزمن، عدم وجود شرح حال مصرف طولانی مدت دارو و یا عفونت حاد در دو هفته قبل از مطالعه، از دیگر شرایط ورود به مطالعه بود.

قبل از شروع مطالعه، رضایت‌نامه‌ی کتبی از والدین گرفته شد و موافقت شفاهی نوجوانان منتخب برای طرح اخذ گردید. مطالعه از اول آبان ماه تا پایان بهمن ماه ۱۳۸۸ بر روی ۱۲۵ دانش آموز انجام شد.

**مطالعه‌ی بالینی و روش‌های آزمایشگاهی:** پس از هماهنگی‌های لازم با مسؤولین ذی‌ربط، همکاران طرح به مدارس واقع در مناطق دارای ایستگاه آلودگی هوا مراجعه نمودند و نمونه‌های مورد بررسی را به صورت تصادفی بر اساس اسامی دفتر کلاس انتخاب کردند. اطلاعات آلودگی هوا برای هر نوجوان ۷ روز قبل از روز نمونه‌گیری ثبت شد. نمونه‌های منتخب به واحد اطفال مرکز تحقیقات قلب و عروق دانشگاه علوم پزشکی اصفهان ارجاع شدند و در زمان مراجعه، توسط پرسنل آموزش دیده، پرسش‌نامه‌ای شامل شاخص‌های دموگرافیک و آدرس خانه و مدرسه‌ی آنها تکمیل گردید. سپس نمونه‌ی خون وریدی برای اندازه‌گیری سطح ترومبومودولین و فاکتور بافتی گرفته و پس از سانتریفوژ، سرم این نمونه‌ها در فریزر نگهداری شد؛ پس از تکمیل جمع‌آوری نمونه‌ها، با شرایط حفظ سرما و یخچال سیار، سرم‌های فریز شده

مقایسه‌ی میانگین ترومبومودولین و فاکتور بافتی در دو جنس نشان داد که میانگین ترومبومودولین در پسرها ( $3/45 \pm 6/42$  ng/ml) به شکل معنی‌داری بیش از دخترها ( $2/93 \pm 4/89$  ng/ml) بوده است ( $P = 0/02$ ). همچنین میانگین فاکتور بافتی نیز در پسرها ( $15/447 \pm 70/43$  ng/ml) بیشتر از دخترها ( $17/68 + 59/37$  ng/ml) بود ( $P = 0/002$ ).

رابطه‌ای معنی‌دار بین مقادیر فاکتور بافتی و ترومبومودولین ( $r = 0/25$ ;  $P = 0/01$ ) و همچنین بین TF و PSI وجود داشت ( $r = 0/33$ ;  $P = 0/001$ ) ولی رابطه‌ی معنی‌داری بین ترومبومودولین و PSI مشاهده نشد. رابطه‌ی بین  $pm_{10}$  با TF معنی‌دار بود ( $r = 0/34$ ;  $P < 0/001$ ) ولی این رابطه با ترومبومودولین وجود نداشت. گاز  $O_3$  نیز به همین ترتیب رابطه‌ی ضعیفی با TF داشت ( $r = 0/23$ ;  $P = 0/03$ ) ولی با ترومبومودولین رابطه نداشت. گاز CO با هر دو فاکتور TF و TM رابطه داشت (به ترتیب  $P = 0/006$ ;  $r = 0/29$  و  $r = 0/1$ ;  $P = 0/25$ ). گاز  $SO_2$  با این عوامل رابطه نداشت و گاز  $NO_2$  رابطه‌ی ضعیف و معکوس با ترومبومودولین داشت ( $P = 0/01$ );  $r = -0/25$  ولی این رابطه با TF وجود نداشت.

آن‌ها 181-132 سانتی‌متر با میانگین  $12/76 \pm 153/19$  سانتی‌متر بود. سطح پلاسمایی فاکتور بافتی بیماران بین مقادیر  $3/38$  و  $103/76$  pg/ml متغیر بود و میانگین برابر  $17/35 \pm 64/77$  pg/ml داشت. میزان ترومبومودولین بین  $0/38-16/45$  ng/ml و میانگین آن  $5/64 \pm 3/27$  بود.

جدول ۱ میانگین سطح آلاینده‌های هوا را در طول مطالعه در کل ایستگاه‌های سنجش آلودگی هوا در سطح شهر اصفهان نشان می‌دهد و بیانگر این نکته است که در طول زمان انجام مطالعه، سطح آلودگی هوا میزان متغیری داشته و میزان PSI آن در سطح متوسط بوده است. با این وجود، بعضی روزها PSI بالای ۱۰۰ وجود داشته که بیان‌کننده‌ی یک سطح نامطلوب برای گروه‌های حساس است. میانگین سطح  $pm_{10}$  نیز بالا و بیش از دو برابر حد مطلوب ( $120/48 \mu g/m^2$  در مقابل  $50 \mu g/m^2$ ) گزارش شد و میانگین سطح  $O_3$ ،  $NO_2$  و  $SO_2$  تا حدی بالاتر از حد طبیعی بود.

جدول ۲ دامنه و میانگین (انحراف معیار) آلاینده‌های هوا را به تفکیک ۵ ایستگاه بررسی آلودگی هوا نشان می‌دهد.

جدول ۱. دامنه‌ی تغییرات و میانگین (انحراف معیار) آلاینده‌های هوا در شهر اصفهان و مقایسه‌ی آن با محدوده طبیعی

آلاینده‌های هوا	میانگین (انحراف معیار)	دامنه	طبیعی
$pm_{10}$ ( $\mu g/m^2$ )	120/48 (62/83)	44/58-284/12	50
$O_3$ (ppm)	33/6 (10/23)	11/18-56/8	0/08
CO (ppb)	3/91 (2/51)	1/43-10/9	9
$SO_2$ (ppb)	43/72 (30/56)	5/5-89/9	0/03
$NO_2$ (ppb)	59/39 (35/55)	20/6-121/85	0/053
PSI	74/6 (30/35)	39-136/2	0-50

PSI: Pollutant Standard Index

جدول ۲. دامنه‌ی تغییرات و میانگین (انحراف معیار) ۵ گاز مورد بررسی به تفکیک ۵ ایستگاه آلودگی هوا

ایستگاه	میانگین (انحراف معیار)	دامنه
بزرگمهر	PSI	۱۱۰/۸-۱۱۵/۷
	$(\mu\text{g}/\text{m}^2) \text{pm}_{10}$	۴۴/۵۸-۲۶۳/۷۳
	(ppm) O <sub>3</sub>	۲۴/۲۶-۳۳/۸
	(ppb) SO <sub>2</sub>	۱۲/۰۸-۱۶/۱۳
	(ppb) CO	۱/۴۳-۵/۷۱
آزادی	(ppb) NO <sub>2</sub>	۳۱/۵-۱۲۱/۸۵
	PSI	۵۰-۱۳۲/۴۰
	$(\mu\text{g}/\text{m}^2) \text{pm}_{10}$	۵۴-۱۷۶
	(ppm) O <sub>3</sub>	۲۷/۴۳-۵۰/۴۸
	(ppb) SO <sub>2</sub>	۲۴-۳۸
لااله	(ppb) CO	۳/۴-۱۰/۹
	(ppb) NO <sub>2</sub>	۲۶/۸-۳۹/۷
	PSI	۳۹-۷۱
	$(\mu\text{g}/\text{m}^2) \text{pm}_{10}$	۸۰/۳۶-۱۶۰/۸
	(ppm) O <sub>3</sub>	۲۵/۲-۳۲/۱
احمدآباد	(ppb) SO <sub>2</sub>	۳۱/۴۰-۳۹/۷۰
	(ppb) CO	۳/۴-۶/۸
	(ppb) NO <sub>2</sub>	۲۰/۶۰-۲۷
	PSI	۱۲۱-۱۳۶
	$(\mu\text{g}/\text{m}^2) \text{pm}_{10}$	۸۵/۷۵-۲۸۴/۱۲
بختیاردشت	(ppm) O <sub>3</sub>	۷۱/۱۸-۵۱/۸
	(ppb) SO <sub>2</sub>	۱۳/۸۸-۴۰/۸۲
	(ppb) CO	۳/۵۳-۱۰/۷۰
	(ppb) NO <sub>2</sub>	۲۵-۴۳
	PSI	۵۶-۱۰۰
بختیاردشت	$(\mu\text{g}/\text{m}^2) \text{pm}_{10}$	۷۴/۳۴-۱۵۴
	(ppm) O <sub>3</sub>	۳۲/۲-۵۶/۸
	(ppb) SO <sub>2</sub>	۵/۵-۸۹/۸
	(ppb) CO	۱/۵-۴/۳
	(ppb) NO <sub>2</sub>	۱۰/۸-۲۸/۳

PSI: Pollutant Standard Index

## بحث

همچنین اولین مطالعه در این زمینه در گروه سنی کودکان و نوجوانان بود. در مطالعه‌ی ما ارتباط معنی‌داری بین سطح فاکتور بافتی و میزان آلودگی هوا در مناطق مختلف شهر اصفهان وجود داشت که این رابطه در مورد  $\text{pm}_{10}$  بسیار چشمگیر بود.

این مطالعه ارتباط آلودگی هوا و فعال شدن سیستم التهابی و متعاقب آن افزایش فعالیت سیستم انعقادی را در کودکان و نوجوانان مورد بررسی قرار داد. این مطالعه، اولین بررسی در نوع خود در نمونه‌ی انسانی و

۶ ساعت پس از به کار بردن LPS این میزان به مقدار قابل توجهی در ریه بالا رفت که نشان دهنده‌ی افزایش تولید آن بود. این تحقیق همچنین نشان داد که بعد از تزریق LPS فعالیت وابسته به فاکتور بافتی و متعاقب آن فعالیت ضد انعقادی به طور قابل توجهی کاهش می‌یابد (۳۳). سیتوکین‌های التهابی هم باعث کاهش سطح فاکتور بافتی در کشت سلول‌های آندوتلیال می‌شود (۴۳). در دیگر پژوهش‌ها نشان داده شده است که سطح خونی فاکتور بافتی در گردش خون و سلول‌های اندوتلیال عروق کوچک در رابطه با سیتی سمی منگوکوک کاهش می‌یابد؛ ممکن است این موضوع به دلیل مدیاتورهای آزاد شده و پروتئولیزی باشد که در جریان روند سیتی سمی رخ می‌دهد (۴۴-۴۵).

در مطالعه‌ی ما رابطه‌ی معنی‌داری بین سطح ترومبومودولین سرمی و آلودگی هوا وجود نداشت که ممکن است این نتایج به دلیل بررسی در سنین کودکی و نوجوانی باشد؛ این احتمال مطرح است که در آینده با مطالعات هم‌گروهی آینده‌نگر با پی‌گیری درازمدت و به دنبال تأثیر زمان و افزایش اثر تجمعی تأثیر آلودگی هوا بتوان به این رابطه دست پیدا کرد. یک مطالعه‌ی آزمایشگاهی نشان داد که سلول‌های آندوتلیال و سلول‌های عضلات صاف عروق ریه سلول‌هایی هستند که بیشتر از سایرین تحت تأثیر ترومبومودولین قرار می‌گیرند و این در مورد فاکتورهای بافتی کمتر دیده می‌شود (۳۳). در مطالعات آینده با استفاده از فناوری‌های پیشرفته‌تر و در سطح سلول‌های اندوتلیال شاید بتوان به این رابطه دست پیدا کرد.

در یک مطالعه در تایوان ارتباط بین آلودگی هوا، التهاب، استرس اکسیداتیو، سیستم انعقاد خون و اختلال در عملکرد اتوایمون در سنین ۲۵-۱۸ سالگی نشان داده شده است (۴۶). مطالعه‌ی قبلی ما در شهر اصفهان نیز

سازمان جهانی بهداشت آلودگی هوا را یک عامل مهم و اساسی در ارتباط با سلامت جامعه و مرگ و میر در آن می‌داند؛ به طوری که برآورد می‌شود سالانه ۴/۶ میلیون نفر تحت تأثیر مستقیم آلودگی هوا جان خود را از دست می‌دهند (۳۵).

چگونگی تأثیر آلودگی هوا در بروز بیماری‌های قلب و عروق هنوز به طور دقیق مشخص نشده و مطالعات زیادی روی آن انجام گرفته و یا در حال انجام است. بر اساس پژوهش‌های انجام شده، آلودگی هوا علاوه بر تأثیر بر ریه و دستگاه قلب و عروق، تأثیر غیرمستقیم بر روی واکنش‌های التهابی اکسیداتیو استرس دارد که می‌تواند زیربنای بروز و پیشرفت روند آترواسکلروز و در نهایت بروز بیماری‌های قلبی عروقی باشد (۳۶). اثر آلودگی هوا بر فعال شدن پاسخ‌های التهابی و اکسیداتیو متعاقب آن در پژوهش‌های مختلف در افراد مسن (۳۷)، در مبتلایان به بیماری‌های احتقانی قلبی (۳۸) و حتی افراد سالم بزرگسال نشان دهنده‌ی رابطه‌ی مستقیم بین آلودگی هوا و سیستم التهابی بوده است و بیانگر این نکته می‌باشد که فعال شدن سیستم التهابی در بدن در ارتباط با آلودگی هوا و سطح  $pm_{10}$  منجر به افزایش خطر قلبی در این افراد می‌شود (۳۹-۴۰). واکنش بین سیستم التهابی و انعقادی یک واکنش دو طرفه است و عواملی مانند فاکتور بافتی، که در این مطالعه مورد بررسی قرار گرفت، در این فرآیند نقش اساسی دارند (۴۱-۴۲).

در یک مطالعه بر روی حیوانات آزمایشگاهی، برای بررسی فعالیت سیستم التهابی که منجر به فعال شدن روند انعقادی می‌شود، از لیپوپلی ساکارید (LPS)، به عنوان یک آگونیست واکنش التهابی در آزمایشگاه استفاده شد که میزان فعالیت آندوژن فاکتور بافتی در مغز و ریه نسبت به سایر اعضای بدن مانند کبد و قلب بالاتر بود و

(۵۰) و هم در محیط *in vitro* (۵۱)، و افزایش تجمع پلاکت‌ها بر روی سلول‌های آندوتلیال می‌شود (۵۲).

در برخی مطالعات نیز به اهمیت گاز  $O_3$  در روند التهاب و تأثیر آن بر سیستم قلب و عروق پی بردند (۵۳)؛ همچنان که در مطالعه‌ی ما هم این گاز یکی از آلاینده‌هایی بود که رابطه‌ی معنی‌داری با سطح فاکتور بافتی داشت.

در مطالعه‌ی حاضر، تنها آلاینده‌ای که رابطه‌ی معنی‌داری با ترومبومودولین داشت، گاز CO بود که این موضوع احتیاج به انجام تحقیقات گسترده‌تری در آینده دارد. همچنین در مطالعه‌ی ما تفاوت معنی‌داری بین سطح فاکتور بافتی و ترومبومودولین در دو جنس وجود داشت که در مطالعات گذشته بررسی نشده بود و این نتیجه می‌تواند پیشنهادی برای بررسی علت آن در پژوهش‌های آینده باشد.

در مطالعه‌ی ما محدودیت‌هایی نیز وجود داشت؛ اول این که ما رابطه‌ی آلاینده‌های هوا با شاخص‌های اختلال عملکرد آندوتلیوم را به طور مقطعی مورد بررسی قرار دادیم؛ دوم این که دستگاه‌های سنجش آلودگی هوا در اصفهان قادر به اندازه‌گیری ذرات اختصاصی تر ماند  $pm_{2.5}$  نبود. به علاوه، شاخص‌های اختلال عملکرد آندوتلیوم مورد بررسی، بیومارکرهای سیستمیک بودند و شاید اگر بررسی به صورت منطقه‌ای انجام گیرد و به عنوان مثال، پاسخ التهابی بافت ریه از سلول‌ها و یا مایع حاصل از شستشوی برونکوالوئولار (Broncho Alveolar Lavage) به دست آید، نتایج مطلوب‌تری حاصل خواهد شد.

### نتیجه‌گیری

آلودگی هوا، به ویژه ذرات معلق  $pm_{10}$ ، بر روی شاخص‌های اختلال عملکرد آندوتلیوم تأثیر دارد و این

نشان داد که آلودگی هوا، به ویژه سطح  $pm_{10}$ ، بر عوامل التهابی و اکسیداتیو استرس در نوجوانان سالم و بدون بیماری زمینه‌ای تأثیر دارد (۱۶).

اصفهان دومین شهر آلوده‌ی صنعتی ایران با افزایش رو به رشد کارخانجات و افزایش تعداد موتورسیکلت‌ها و خودروهای فرسوده مواجه می‌باشد. با وجودی که در طول اجرای مطالعه‌ی حاضر، سطح آلودگی هوا بر اساس شاخص PSI در سطح متوسط بود ولی سطح  $pm_{10}$  به عنوان یکی از مهم‌ترین آلاینده‌های هوا، دو برابر سطح مجاز بود و ارتباط مستقیمی با شاخص‌های اختلال عملکرد آندوتلیوم داشت. این ذرات معلق در هوا به آسانی به اعماق ریه نفوذ کرده، عوارض مهمی برای سلامتی کودکان در پی دارد (۴۷). علاوه بر آلودگی‌های صنعتی، عوامل مهم تولیدکننده‌ی این ذرات، خودروها، موتورسیکلت‌ها و گرد و غبار جاده‌ها هستند که با حرکت لاستیک و ساییل نقلیه احیا شده، پس از شکسته شدن به ذرات ریز معلق در هوا تبدیل می‌شوند (۳۵). در مطالعه‌ی حاضر هم با وجودی که PSI در حد متوسط بود ولی تعداد روزهای آلودگی هوا زیاد بود و این باعث تحریک سیستم ایمنی می‌شد؛ همچنین ارتباط معنی‌دار سطح بالای  $pm_{10}$  با شاخص‌های اختلال عملکرد آندوتلیوم در مطالعه‌ی حاضر پیشنهادکننده‌ی این مطلب می‌باشد که این آلاینده نقش مهمی در روند التهاب (و شاید مراحل اولیه‌ی روند آترواسکلروز) ایفا می‌کند.

مطالعات قبلی نشان داده است  $pm_{10}$ ، که یک آلوده‌کننده‌ی محیط می‌باشد، در حیوانات باعث بروز پاسخ التهابی می‌شود (۴۸)؛ این اثر بر روی کشت سلول‌های انسانی هم تأیید شده است (۴۹). همچنین نشان داده شده است که این آلاینده باعث افزایش فعالیت ترومبوز بر روی سلول‌های آندوتلیال، هم در محیط *in vivo*



آلاینده‌های هوا در نظر گرفته شود.

### تشکر و قدردانی

هزینه‌های انجام این مطالعه از سوی معاونت تحقیقات و فناوری دانشگاه علوم پزشکی اصفهان تأمین شده است.

امر می‌تواند زمینه‌ای برای شروع روندهای التهابی و متعاقب آن روند انعقادی و بروز آترواسکلروز از اوایل عمر باشد. در این زمینه لازم است پژوهش‌های گسترده‌تر و با پی‌گیری بلند مدت انجام شود؛ همچنین لازم است راه‌کارهای مؤثرتری در جهت کنترل

### References

1. Kim JJ. Ambient air pollution: health hazards to children. *Pediatrics* 2004; 114(6): 1699-707.
2. Talebi SM, Tavakoli Ghinani T. Levels of PM10 and its chemical composition in the atmosphere of the city of Isfahan. *Ir J Chem Engin* 2008; 5(3): 62-7.
3. Modarres R, Khosravi Dehkordi A. Daily air pollution time series analysis of Isfahan city. *Int J Environ Sci Technol* 2005; 2(2593): 62.
4. Plunkett LM, Turnbull D, Rodricks JV. Differences between adults and children affecting exposure assessment. In: Guzelian PS, Henry CJ, Olin SS, Editors. Similarities and differences between children and adults: Implications for risk assessment. Washington DC: ILST press; 1992. p. 79-96.
5. Irena B, Samuel K, Alvaro R, Osornio V. The effects of air pollution on the health of children. *Peadiatr Child Health* 2006; 11(8): 513-6.
6. Wiley JA. Activity patterns of California residents: final report contract. Sacramento (CA): California Air resources board; 1991. p. 178-83.
7. Wiley JA, Robinson JP, Chenge YT, Piazza T, Storh L, Pladsen K. Study of children' s activity patterns: final report. In: Kotchmar DJ, Garner JH, Gardner D, Comfort B, editors. Air Quality Criteria for Oxides of Nitrogen. Pennsylvania (PA): DIANE Publishing, 1996: 733-49.
8. Committee on Environmental Health. Ambient air pollution: respiratory hazards to children. *Pediatrics* 1993; 91(6): 1210-3
9. Libby P. Inflammation in atherosclerosis. *Nature* 2002; 420(6917): 868-74.
10. Gidding SS. Cardiovascular risk factors in adolescents. *Curr Treat Options Cardiovasc Med* 2006; 8(4): 269-75.
11. McMahan CA, McGill HC, Gidding SS, Malcom GT, Newman WP, Tracy RE, et al. PDAY risk score predicts advanced coronary artery atherosclerosis in middle-aged persons as well as youth. *Atherosclerosis* 2007; 190(2): 370-7.
12. Abramson JL, Hooper WC, Jones DP, Ashfaq S, Rhodes SD, Weintraub WS, et al. Association between novel oxidative stress markers and C-reactive protein among adults without clinical coronary heart disease. *Atherosclerosis* 2005; 178(1): 115-21.
13. Kelishadi R, Sharifi M, Khosravi A, Adeli K. Relationship between C-reactive protein and atherosclerotic risk factors and oxidative stress markers among young persons 10-18 years old. *Clin Chem* 2007; 53(3): 456-64.
14. Chuang KJ, Chan CC, Su TC, Lee CT, Tang CS. The effect of urban air pollution on inflammation, oxidative stress, coagulation, and autonomic dysfunction in young adults. *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 176(4): 370-6.
15. Milloning G, Malcom GT, Wich G. Early inflammatory - immunological lesions in juvenile atherosclerosis from the pathobiological determinants of atherosclerosis in youth (PDAY) study. *Atherosclerosis* 2002; 160(2): 441-8.
16. Kelishadi R, Mirghaffari N, Poursafa P, Gidding SS. Lifestyle and environmental factors associated with inflammation, oxidative stress and insulin resistance in children. *Atherosclerosis* 2009; 203(1): 311-9.
17. van der PT, Levi M, Hack CE, ten Cate H, van Deventer SJ, Eerenberg AJ, et al. Elimination of interleukin 6 attenuates coagulation activation in experimental endotoxemia in chimpanzees. *J Exp Med* 1994; 179(4): 1253-9.
18. Falati S, Liu Q, Gross P, Merrill-Skoloff G, Chou J, Vandendries E, et al. Accumulation of tissue factor into developing thrombi in vivo is dependent upon microparticle P-selectin glycoprotein ligand 1 and platelet P-selectin. *J Exp Med* 2003; 197(11): 1585-98.
19. Levi M, van der PT. Two-way interactions between inflammation and coagulation. *Trends Cardiovasc Med* 2005; 15(7): 254-9.
20. Herbert JM, Savi P, Laplace MC, Dumas A, Dol F. Chelerythrine, a selective protein kinase C inhibitor, counteracts pyrogen-induced expression of tissue factor without effect on thrombomodulin down-regulation in endothelial cells. *Throm-*

- bosis Research 1993; 71(6): 487-93.
21. Non B, Lin P, Lumsden AB. Effects of TNF -alpha and eucumion on the expression of thrombomodulin and endothelial protein C receptor in human endothelial cells. *Thromb Res* 2005; 115: 417-26.
  22. Conway EM, Rosenberg RD. Tumor necrosis factor suppresses transcription of the thrombomodulin gene in endothelial cells. *Mol Cell Biol* 1988; 8(12): 5588-92.
  23. Faust SN, Levin M, Harrison OB, Goldin RD, Lockhart MS, Kondaveeti S, et al. Dysfunction of endothelial protein C activation in severe meningococcal sepsis. *N Engl J Med* 2001; 345(6): 408-16.
  24. Hatakeyama K, Asada Y, Marutsuka K, Sato Y, Kamikubo Y, Sumiyoshi A. Localization and activity of tissue factor in human aortic atherosclerotic lesions. *Atherosclerosis* 1997; 133(2): 213-9.
  25. Yoshii Y, Okada Y, Sasaki S, Mori H, Oida K, Ishii H. Expression of thrombomodulin in human aortic smooth muscle cells with special reference to atherosclerotic lesion types and age differences. *Med Electron Microsc* 2003; 36(3): 165-72.
  26. Ogawa H, Yonezawa S, Maruyama I, Matsushita Y, Tezuka Y, Toyoyama H, et al. Expression of thrombomodulin in squamous cell carcinoma of the lung: its relationship to lymph node metastasis and prognosis of the patients. *Cancer Lett* 2000; 149(1-2): 95-103.
  27. Rao LV. Tissue factor as a tumor procoagulant. *Cancer Metastasis Rev* 1992; 11(3-4): 249-66.
  28. Anderson HR, Ponce dL, Bland JM, Bower JS, Strachan DP. Air pollution and daily mortality in London: 1987-92. *BMJ* 1996; 312(7032): 665-9.
  29. Pope CA, Bumett RT, Thom MJ, Calle EE, Krewski D, Ito K, et al. Lung Cancer, Cardiopulmonary Mortality, and Long-term Exposure to Fine Particulate Air Pollution. *JAMA* 2002; 287(9): 1132-41.
  30. Dockery DW, Pope CA, III, Xu X, Spengler JD, Ware JH, Fay ME, et al. An association between air pollution and mortality in six U.S. cities. *N Engl J Med* 1993; 329(24): 1753-9.
  31. Peters A, Dockery DW, Muller JE, Mittleman MA. Increased particulate air pollution and the triggering of myocardial infarction. *Circulation* 2001; 103(23): 2810-5.
  32. Frederix K, Kooter IM, Oerle RV, Fens D, Hamulyak K, Gerlofs-Nijland ME, et al. A new method to determine tissue specific tissue factor thrombomodulin activities: endotoxin and particulate air pollution induced disbalance. *Thromb J* 2008; 6: 14.
  33. Aird WC. *Endothelial biomedicine*. Cambridge: Cambridge University Press; 2007. p. 943.
  34. Kooter IM, Frederix K, Spronk HM, Boere AJ, Leseman DL, Van Steeg H, ten Cate H, Cassee FR. Lung inflammation and thrombogenic responses in a time course study of Csb mice exposed to ozone. *J Appl Toxicol* 2008; 8(6): 779-87.
  35. Anderson HR. Meta-analysis of time-series studies and panel studies of particulate matter (PM) and ozone. In: World Health Organization, Editor. *Health risks of heavy metals from long-range transboundary air pollution*. Geneva: World Health Organization; 2007.
  36. Brook RD, Franklin B, Cascio W, Hong Y, Howard G, Lipsett M, et al. Air pollution and cardiovascular disease: a statement for healthcare professionals from the Expert Panel on Population and Prevention Science of the American Heart Association. *Circulation* 2004; 109(21): 2655-71.
  37. Pope CA, III, Hansen ML, Long RW, Nielsen KR, Eatough NL, Wilson WE, et al. Ambient particulate air pollution, heart rate variability, and blood markers of inflammation in a panel of elderly subjects. *Environ Health Perspect* 2004; 112(3): 339-45.
  38. Ruckerl R, Ibaldo-Mulli A, Koenig W, Schneider A, Woelke G, Cyrys J, et al. Air pollution and markers of inflammation and coagulation in patients with coronary heart disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 173(4): 432-41.
  39. Peters A, Frohlich M, Doring A, Immervoll T, Wichmann HE, Hutchinson WL, et al. Particulate air pollution is associated with an acute phase response in men; results from the MONICA-Augsburg Study. *Eur Heart J* 2001; 22(14): 1198-204.
  40. Brook RD, Brook JR, Urch B, Vincent R, Rajagopalan S, Silverman F. Inhalation of fine particulate air pollution and ozone causes acute arterial vasoconstriction in healthy adults. *Circulation* 2002; 105(13): 1534-6.
  41. Esmon CT. The interactions between inflammation and coagulation. *Br J Haematol* 2005; 131(4): 417-30.
  42. Levi M, van der PT, Buller HR. Bidirectional relation between inflammation and coagulation. *Circulation* 2004; 109(22): 2698-704.
  43. Moore KL, Esmon CT, Esmon NL. Tumor necrosis factor leads to the internalization and degradation of thrombomodulin from the surface of bovine aortic endothelial cells in culture. *Blood* 1989; 73(1): 159-65.
  44. Faust SN, Heyderman RS, Levin M. Coagulation in severe sepsis: a central role for thrombomodulin and activated protein C. *Crit Care Med* 2001; 29(7 Suppl): S62-S67.
  45. Terada Y, Eguchi Y, Nosaka S, Toba T, Nakamura T, Akamura T, et al. Capillary endothelial thrombomodulin expression and fibrin deposition in rats with continuous and bolus lipopolysaccharide administration. *Lab Invest* 2003; 83(8): 1165-73.
  46. Chuang KJ, Chan CC, Su TC, Lee CT, Tang CS.

- The effect of urban air pollution on inflammation, oxidative stress, coagulation, and autonomic dysfunction in young adults. *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 176(4): 370-6.
47. Vincent R, Bjarnason SG, Adamson IY, Hedgecock C, Kumarathasan P, Guenette J, et al. Acute pulmonary toxicity of urban particulate matter and ozone. *Am J Pathol* 1997; 151(6): 1563-70.
48. Fujii T, Hayashi S, Hogg JC, Vincent R, Van Eeden SF. Particulate matter induces cytokine expression in human bronchial epithelial cells. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2001; 25(3): 265-71.
49. Castro HA, Cunha MF, Mendonça GA, Junger WL, Cunha-Cruz J, Leon AP. Effect of air pollution on lung function in schoolchildren in Rio de Janeiro, Brazil. *Rev Saude Publica* 2009; 43(1): 26-34.
50. Gilmour PS, Morrison ER, Vickers MA, Ford I, Ludlam CA, Greaves M, et al. The procoagulant potential of environmental particles (PM10). *Occup Environ Med* 2005; 62(3): 164-71.
51. Sun Q, Yue P, Kirk RI, Wang A, Moatti D, Jin X et al. Ambient air particulate matter exposure and tissue factor expression in atherosclerosis. *Inhal Toxicol* 2008; 20(2): 127-37.
52. Khandoga A, Stampfl A, Takenaka S, Schulz H, Radykewicz R, Kreyling W, et al. Ultrafine particles exert prothrombotic but not inflammatory effects on the hepatic microcirculation in healthy mice in vivo. *Circulation* 2004; 109(10): 1320-5.
53. Bell ML, McDermott A, Zeger SL, Samet JM, Dominici F. Ozone and short-term mortality in 95 US urban communities, 1987-2000. *JAMA* 2004; 292(19): 2372-8.

## The Relationship between Air Pollution and Serum Level of Thrombomodulin and Tissue Factor in a Representative Sample of Adolescents Aged 10-18 Years in Isfahan, Iran

Raheleh Assari MD<sup>1</sup>, Mohammad Reza Modaresi MD<sup>2</sup>,  
Shaghayegh Haghjouy Javanmard MD, PhD<sup>3</sup>, Ahmadreza Lahijanzadeh MSc<sup>4</sup>,  
Parinaz Poursafa MSc<sup>5</sup>, Babak Sadeghian MSc<sup>4</sup>, Roya Kelishadi MD<sup>6</sup>

### Abstract

**Background:** Studying the effects of environmental factors on the early stages of development and progression of atherosclerosis process can serve as a guide for future studies and offer strategies for primary prevention of chronic diseases. This study aimed to assess the relationship of air pollution and plasma surrogate endothelial markers in the pediatric age group.

**Methods:** This cross-sectional study conducted in 2010 involving 118 children and adolescents aged 10-18 years randomly selected from different areas of Isfahan city, the second large and air-polluted city in Iran. The association of air pollutants' levels with serum thrombomodulin (TM) and tissue factor (TF) was determined.

**Findings:** A significant relationship between TF and Pollution Standard Index (PSI) was found. This relationship was remarkable with PM level, although we could find this relationship more or less with other gasses as well. In this study, no significant relationship was found between TM and PSI.

**Conclusion:** The relationship of air pollution level with the inflammation system and subsequently coagulation factors can be an important factor in atherosclerosis development from early life. This finding should be confirmed in future longitudinal studies and must be given due attention in preventive policies.

**Keywords:** Air pollution, Endothelial function, Inflammation, Coagulation, Atherosclerosis, Children, Prevention.

<sup>1</sup> Resident, Department of Pediatrics, School of Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran.

<sup>2</sup> Assistant Professor, Department of Pediatrics, School of Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran.

<sup>3</sup> Assistant Professor, Applied Physiology Research Center, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran.

<sup>4</sup> Isfahan Environmental Protection Office, Isfahan, Iran.

<sup>5</sup> MSc Student in Environmental Protection Engineering, Science and Research Branch, Islamic Azad University, Tehran, Iran.

<sup>6</sup> Professor, Pediatric Preventive Cardiology Department, Isfahan Cardiovascular Research Center, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran.

Corresponding Author: Parinaz Poursafa MSc, Email: parinaz.poursafa@gmail.com