



Paternal occupational exposure to solvents and the risk of congenital heart defects in children using job exposure matrix

Hamida Niknazar, MSc, Department of Occupational Health, Faculty of Public Health, Shahid Sadoughi University of Medical Sciences, Yazd, Iran

Amirhoushang Mehrparvar, Professor, Faculty of Public Health, Shahid Sadoughi University of Medical Sciences, Yazd, Iran

Mostafa Behjati, Associate Professor, Shahid Sadoughi University of Medical Sciences, Yazd, Iran

Ali Dehghani, Assistant Professor, Department of Occupational Health, Faculty of Public Health, Shahid Sadoughi University of Medical Sciences, Yazd, Iran

✉ **Mohammad Javad Zare Sakhvidi**, (*Corresponding author) Associate Professor, Department of Occupational Health, Faculty of Public Health, Shahid Sadoughi University of Medical Sciences, Yazd, Iran. mjzs63@gmail.com

Abstract

Background and aims: Currently, as a result of research on laboratory animals, abundant information has been obtained on the impact of various environmental factors on the occurrence of congenital malformations, but there is still no comprehensive information on the causes of congenital heart malformations in human populations. Congenital heart defects (CHDs) constitute the major class of congenital anomalies. Although the incidence of CHDs is close to one percent of live births, its prevalence in the fetus is higher. The prevalence of CHDs is 0.5-0.8% in the live-term neonate, 2% in premature infants and 10-25% in the aborted fetus. The exact causes of CHDs are not clear. About 25% of all CHDs are attributed to the genetic factors. The interaction of genetic and environment is also considered in the etiology of the CHDs. Researchers say occupations such as pharmacy, chemical engineering, dyeing, increase the risk of neonatal eye, heart and intestinal defects and cleft lip and palate. Several studies have shown the effect of non-genetic factors such as environment and lifestyle on the occurrence of CHDs. In the Snijder study, no relationship was found between maternal occupational contact and CHD offspring, whereas fathers' exposure to phthalates increased CHD in neonates. According to the above mentioned content Identify paternal exposure to solvents and its relationship with congenital malformations heart defect can be effective in identifying the factors affecting the incidence of malformations. However, there is no consensus on the role of paternal and maternal exposures and susceptible window of exposure on the CHDs across studies. Additionally, the body of evidence on the association between occupational exposures and congenital malformations especially CHDs are limited. This study aimed to investigate paternal occupational exposure to solvents and congenital heart abnormalities in neonates.

Methods: The study was approved by the Ethics Committee of Shahid Sadoughi University of Medical Sciences (Registration Code: ir.ssu.medicine.rec.1359.37). In this case-control study 200 children with congenital heart defect and 400 matched healthy infants were considered as case and control groups respectively. Cases were randomly selected from the medically diagnosed and registered CHDs newborns during 2015-2017 (1393-1395 Persian year) in Yazd, Afshar referral hospital. Controls were selected from healthy newborns of Yazd province referred to the Yazd city health centers for receiving their routine health care services. Controls were matched case by case with the cases in term of age. A researcher-made questionnaire was used to collect the data by the telephone interview. The questionnaire comprised of three sections including a) general items regarding demographic characteristics b) lifestyle of parents and c) occupational and environmental exposures of the parents. Information on paternal occupation of questionnaires and paternal occupational exposure was performed using job exposure matrix. For this purpose, a matrix of occupational exposure assessment of solvents was prepared in Excel software. Exposure ratings of each job were solved based on the opinions of 10 experienced and well-known occupational health professionals. After completing the job matrix, the mean score of solvent exposure was calculated and the mean scores were used as fathers' exposure to solvents. Outcomes definition was performed according to international Classification of Disease

Keywords

Congenital Heart

Defects,

Solvents,

Occupational Exposure,

Job Exposure Matrix

Received: 20/07/2017

Accepted: 27/09/2018

version 10 (ICD 10). All refereed children with maximum three years of age which were diagnosed with at least one of CHDs according to the ICD10 classification were entered into the study. Data were analyzed using SPSS16 software, descriptive and inferential statistics such as frequency and percentage. STATA14 software was used to evaluate job contact and logistic regression tests were used to estimate odds ratios and odds ratios. 95% confidence interval and 0.05 were considered significant.

Results: Among the analyzed cases, ventricular septal defect with 31.5% (n = 63) and patent ducts arteriosus with 24% (n=48), had the highest prevalence. Results showed that mothers of case group had lower level of education compared to control group (p-value <0.001). In this study, the sex ratio of girls to boys was 1/1.06. The BMI in mothers in the case group (26.61 ± 5.74) was significantly higher than the mothers BMI in the control group (25.06 ± 3.71). Eight percent increase in the risk of CHDs was found per one unit increase in the BMI in the crude model (95% CI: 1.04:1.13). Eight percent increase in the risk of CHDs was found per one unit increase in the BMI in the crude model (95% CI: 1.04:1.13). About 72% (n=144) of mothers in the case group and 83% (n=332) in the control group reported no history of a diagnosed medical problem during their pregnancy. Significant difference was observed between the frequency of heart problems in the newborns of mothers with and without health problems during pregnancy (OR: 1.83; 95% CI: 1.23: 2.74). 26.5% (n=53) of the mothers in the case group and 21.25% (n=85) in the control group were a passive smoker. However, the risk increase due to passive smoking was not statistically significant (OR: 1.34; 95% CI: 0.90: 1.98). Use of folic acid during pregnancy was associated with 41% lower risk of CHDs (95% CI: 0.30: 0.86). Use of Iron supplement during pregnancy was also associated with 40% lower risk of CHDs (95% CI: 0.36: 0.99). Familial history of other congenital anomalies and also CHDs was associated with increase in the odds of CHDs. The prevalent of Paternal occupational exposure to solvents was 66% and 55% in the case and control groups respectively in which relationship was statistically significant (OR=1.53, 95% CI=1.06-2.21). After a removing the effect of confounding factors the significant differences was not observed between paternal exposure to solvents and heart defects in child (AOR = 1.28, 95% CI=0.84-1.6). Investigation of the relationship between patent ducts arteriosus and occupational exposure to solvents showed that fathers' occupational exposure to solvents was higher in the case group (72%) than in the control group (58%), whereas between arterial openness and occupational exposure to solvents. With and without confounding factors, no significant relationship was observed despite high index ratio (OR: 1.94 4- 95% CI: 0.97-94.09 and OR: 64% CI95: 0.76- 3.55 / 1: AOR))

Conclusion: The limitations of the this study were the small number of samples, the limitation of study to a specific timeframe, use of the job evaluation matrix alone and the lack of evaluation of solvent biomarkers in parental and fetal body tissues and fluids. Despite the limitations of the study, the findings of the study showed that one of the environmental factors affecting the fetal health was occupational exposure Father's with solvents. Therefore father's job may affect the child health. The results of Studies have also shown that exposure to chemicals reduces the quality of semen and can affect epigenetic planning during sperm cell maturation. These changes may lead to abnormal gene transcription in fetal tissue that may later lead to congenital defects. In addition, occupational exposure to chemicals is generally much higher than exposure to such substances in the diet and the environment, which may further impact such exposure. An animal study has also shown that the cardiovascular system in Fetal growth stage is highly sensitive to many environmental contaminants such as dioxins, polycarbonate biphenyls and some pesticides. In this way, training parents about compliance with occupational safety standards can increase the health of next generation. Also, since this study was conducted as a job and solvents are highly diverse, it is recommended to study the effect of each solvent on the biomarkers and the effect of each solvent.

Conflicts of interest: None

Funding: None

How to cite this article:

Niknazar H, Mehrparvar A, Behjati M, Dehghani A, Zare Sakhvidi MJ. Paternal occupational exposure to solvents and the risk of congenital heart defects in children using job exposure matrix. Iran Occupational Health. 2019-2020 (Dec-Jan);16(5):30-39.

***This work is published under CC BY-NC-SA 3.0 licence**



مواجهه شغلی پدران با حلال‌ها و خطر وقوع ناهنجاری‌های مادرزادی قلب در فرزندان با استفاده از ماتریکس ارزیابی شغل

حمیده نیک نظر: کارشناسی ارشد مهندسی بهداشت حرفه‌ای، دانشکده بهداشت، دانشگاه علوم پزشکی شهید صدوقی یزد، یزد، ایران

امیر هوشنگ مهرپرور: استاد، گروه طب کار، دانشگاه علوم پزشکی شهید صدوقی یزد، یزد، ایران

مصطفی بهجتی: دانشیار، گروه کودکان، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی شهید صدوقی یزد، یزد، ایران

علی دهقانی: استادیار، گروه آمار و اپیدمیولوژی، دانشکده بهداشت، دانشگاه علوم پزشکی شهید صدوقی یزد، یزد، ایران

محمد جواد زارع سخویدی: * نویسنده مسئول، دانشیار، گروه مهندسی بهداشت حرفه‌ای، دانشکده بهداشت، دانشگاه علوم پزشکی شهید صدوقی یزد، یزد، ایران.

mjzs63@gmail.com

چکیده

زمینه و هدف: در حال حاضر در نتیجه پژوهش روی حیوانات آزمایشگاهی، اطلاعات فراوانی از تاثیر عوامل مختلف محیطی در وقوع ناهنجاری‌های مادرزادی به دست آمده است، اما هنوز اطلاعات جامعی در خصوص علل وقوع ناهنجاری‌های مادرزادی قلبی (CHD) در جمعیت‌های انسانی وجود ندارد. محققان بیان کرده‌اند مشاغل مانند داروسازی، مهندسی شیمی، رنگرزی که افراد در معرض حلال‌ها قرار می‌گیرند، خطر ابتلای نوزاد به نقایص چشمی، قلبی و روده‌ای و شکاف لب و کام را افزایش می‌دهد. در مطالعه اسنیدجر میان تماس شغلی مادران و CHD فرزندان ارتباطی مشاهده نشد در حالیکه تماس پدران با قاتلات باعث افزایش CHD در نوزادان گردید. با توجه به مطالب ذکر شده شناخت عوامل محیطی و شغلی موثر در بروز ناهنجاری‌های مادرزادی قلب از جمله مواجهات شغلی پدران می‌تواند به شناخت عوامل غیر ژنتیکی موثر در بروز ناهنجاری‌های مادرزادی قلب کمک کند بنابراین این مطالعه با هدف بررسی مواجهه شغلی پدران با حلال‌ها و بروز ناهنجاری مادرزادی قلب نوزادان انجام شد.

روش بررسی: مطالعه حاضر به صورت مورد-شاهدی بر روی ۶۰۰ کودک انجام شد. ۲۰۰ کودک مبتلا به ناهنجاری‌های مادرزادی قلب تشخیص داده شده (گروه مورد) و ۴۰۰ کودک سالم (گروه شاهد) بودند. ابزار گردآوری پرسشنامه‌ی محقق ساخته بود که از طریق مصاحبه تلفنی توسط پژوهشگر تکمیل شد. سوالات پرسشنامه شامل اطلاعات دموگرافیک، شغل پدر، سبک زندگی و عوامل محیطی بود. پس از تکمیل پرسشنامه‌ها بررسی مواجهه شغلی پدر با استفاده از روش ماتریکس ارزیابی شغل انجام گرفت. بدین منظور ماتریس ارزیابی مواجهه شغلی با حلال‌ها در نرم‌افزار اکسل تهیه گردید. امتیاز دهی به مواجهه هر شغل با حلال براساس نظرات ۱۰ نفر از کارشناسان بهداشت حرفه‌ای با تجربه و آشنا به مشاغل مختلف انجام شد. جهت تحلیل داده‌ها از نرم‌افزار SPSS16 و شاخص‌های توصیفی و پراکندگی نظیر فراوانی و درصد استفاده شد همچنین جهت ارزیابی تماس شغلی از نرم‌افزار STATA14 و جهت برآورد نسبت شانس و نسبت شانس تطبیق یافته از آزمون‌های رگرسیون لجستیک استفاده شد.

یافته‌ها: شایع‌ترین ناهنجاری‌های مشاهده شده در این مطالعه نقص دیواره بین بطنی ($n=63$) و $31/5\%$ و باز بودن مجرای شریانی ($n=48$) 24% بود. نتایج مطالعه نشان داد که مادران گروه مورد در مقایسه با مادران گروه شاهد از سطح تحصیلات پایین‌تری برخوردار بودند ($P<0/001$). در این مطالعه نسبت جنسیتی دختر به پسر $1/106$ بود. نتایج مطالعه نشان داد که تماس شغلی پدران با حلال‌ها در نمونه مورد (66%) نسبت به نمونه شاهد (55%) بیشتر بوده است این رابطه از لحاظ آماری معنی‌دار می‌باشد ($OR=1/53$ ، $95\% CI=1/06-2/21$). بعد از حذف اثر عوامل مداخله‌گر ارتباط معناداری بین مواجهه پدر با حلال‌ها و ناهنجاری قلبی در نوزادان مشاهده نشد ($AOR=1/28$ ، $95\% CI=1/6-0/84$).

نتیجه‌گیری: از محدودیت‌های مطالعه تعداد نسبتاً کم نمونه و محدود کردن مطالعه به بازه زمانی خاص و همچنین استفاده از ماتریکس ارزیابی شغل به تنهایی و عدم اندازه‌گیری بیومارکرهای حلال‌ها در بافت و مایعات بدن والدین و جنین بود. با وجود محدودیت‌های مطالعه یافته‌های مطالعه نشان داد که یکی از عوامل محیطی تأثیرگذار بر سلامت جنین مواجهات شغلی پدران از جمله مواجهه با حلال‌ها می‌باشد. بنابراین نظارت بر بکارگیری استانداردهای بهداشتی در محیط کار و آموزش زوج‌های جوان در خصوص عوامل غیرژنتیکی موثر در بروز ناهنجاری‌ها مادرزادی، می‌تواند در سلامت نسل آینده موثر می‌باشد.

تعارض منافع: گزارش نشده است.

منبع حمایت‌کننده: حامی مالی نداشته است.

شیوه استناد به این مقاله:

Niknazar H, Mehrparvar A, Behjati M, Dehghani A, Zare Sakhvidi MJ. Paternal occupational exposure to solvents and the risk of congenital heart defects in children using job exposure matrix. Iran Occupational Health. 2019-2020 (Dec-Jan);16(5):30-39.

*انتشار این مقاله به صورت دسترسی آزاد مطابق با 3.0 CC BY-NC-SA صورت گرفته است

مقدمه

علی‌رغم پیشرفت‌های حاصل شده در زمینه شناسایی ناهنجاری‌های مادرزادی، ۲۲٪ از مرگ‌ومیرهای نوزادی ناشی از ناهنجاری‌های اصلی مادرزادی می‌باشد. میزان شیوع ناهنجاری‌های مادرزادی برابر ۵/۱ در هر صد تولد بوده است (۱). در ایران هزینه مراقبت‌های بهداشتی برای هرکدام از چنین شیرخوارانی بیش از ۶ میلیون تومان در سال برآورد شده است (۲-۴). ناهنجاری‌های مادرزادی قلب عمده‌ترین دسته ناهنجاری‌های مادرزادی را تشکیل می‌دهند و نقص‌های ساختمانی یا عملکردی هستند که در ساختار قلب هنگام تکامل جنین در ۳ ماهه اول حاملگی ایجاد می‌شوند (۱). هرچند شیوع بیماری‌های مادرزادی قلب نزدیک به یک درصد از تولدهای زنده است اما باید توجه داشت که شیوع این بیماری‌ها در جنین بالاتر بوده به طوری که درصد قابل توجهی از نوزادانی که مرده به دنیا می‌آیند مشکلات متعدد قلبی دارند. شیوع بیماری‌های مادرزادی قلب در نوزاد ترم زنده ۸/۰-۵/۰ درصد، در جنین سقط شده ۲۵-۱۰ درصد، در مرده‌زایی ۳-۴ درصد و در نوزادان نارس ۲٪ می‌باشد (۵).

بیماری‌های مادرزادی قلبی علل گوناگون داشته و در اغلب موارد علت دقیق بیماری را نمی‌توان مشخص کرد، اما طبق آمار موجود در ۲۵ درصد موارد علت بیماری ژنتیکی و در بقیه موارد علل بیماری چند عاملی (ژنتیکی و محیطی) است (۵). دانش موجود در زمینه تأثیر محیط بر بروز ناهنجاری‌های مادرزادی به نیمه ابتدایی قرن بیستم باز می‌گردد. در پی وقوع وسیع چندین نوع ناهنجاری در نیمه اول قرن بیستم نظیر نابینایی نوزادان در نتیجه ابتلا مادر به سرخچه در سه ماهه اول دوران بارداری، شناسایی سندرم جنینی الکلی در مادران معتاد به مشروبات الکلی و وقوع ناهنجاری‌های اندام‌ها و سیستم اسکلتی در نوزادانی که مادرانشان در دوران بارداری داروی تالیدومید دریافت کرده بودند و چند مورد دیگر بشر را متوجه ساخت که نه تنها جنین در داخل رحم محافظت کامل نمی‌شود بلکه به طور دائم در معرض عوامل متعدد محیطی می‌باشد (۶). در حال حاضر حدود ۲۰۰۰ ماده شیمیایی و حلال وجود دارد که پتانسیل تحت تأثیر قرار دادن باروری زنان و مردان، عوارض بارداری و یا رشد و نمو

جنین را دارد. با این حال، تأثیر بسیاری از مواد شیمیایی مورد استفاده در محیط‌های شغلی و عمومی همچنان نامشخص است (۷). تعدد اینگونه مواجهات نگرانی از سقط جنین، نقص هنگام تولد، تولد زودرس، رشد ضعیف کودک یا رشد ذهنی و جسمی کودک را در محیط‌های شغلی و غیر شغلی افزایش داده است (۸-۱۱).

مطالعات مختلف ارتباط بین مواجهه با حلال‌ها در مشاغل مانند داروسازی، مهندسی شیمی، رنگرزی، نقاشی و لوله کشی را با افزایش خطر ابتلای نوزاد به نقایص چشمی، قلبی و روده‌ای و شکاف لب و کام و ناهنجاری‌های مادرزادی قلب نشان داده‌اند (۱۰، ۱۲، ۱۳). در مواردی نیز ارتباط بین بروز ناهنجاری‌های مادرزادی قلب در نوزادان با مواجهه پدران با مواد شیمیایی به ویژه فتالات‌ها گزارش گردیده است (۱۴، ۱۵). لذا شناخت عوامل موثر در بروز ناهنجاری‌های مادرزادی و پیشگیری از بروز اینگونه ناهنجاری‌های مراتب با صرفه‌تر از درمان و یا بازتوانی برای جوامع و خانواده‌ها می‌باشد بنابراین با توجه به اینکه با مطالعات انجام شده مطالعه‌ای در استان یزد جهت شناسایی عوامل مرتبط با ناهنجاری‌های مادرزادی قلب انجام نشده بود این مطالعه با هدف بررسی نقش مواجهه پدران با حلال‌ها و تأثیر آن در بروز ناهنجاری‌ها مادرزادی قلب در استان یزد انجام شد.

روش بررسی

مطالعه حاضر به صورت مورد شاهده و بر روی ۶۰۰ نفر (۲۰۰ نفر مورد و ۴۰۰ نفر شاهد) انجام گردید (کد اخلاق ir.ssu.medicine.rec.1359.37، مصوب در کمیته اخلاق دانشگاه علوم پزشکی یزد). کودکان دارای ناهنجاری‌های مادرزادی قلب با کدهای ICD10 (Q21-Q25) که در بازه زمانی سال‌های ۹۳-۹۰ در بیمارستان افشار یزد بستری شده بودند با رعایت معیارهای ورود به مطالعه (نوزادان با ناهنجاری‌های مادرزادی قلب تشخیص داده شده براساس کدهای ICD10 ذکر شده، سکونت در یکی از مناطق استان یزد، حداکثر سه سال سن) و معیار خروج (نوزادان دارای ناهنجاری به جز ناهنجاری قلبی و سکونت در غیر از یزد) به عنوان مورد و نوزادان سالم مراجعه‌کننده

به مراکز بهداشتی شهرستان یزد با رعایت معیارهای ورود (نوزادان سالم، حاملگی تک قلو، سن برابر با نمونه (همسان سازی)، سکونت در استان یزد) به عنوان شاهد وارد مطالعه گردیدند. جهت تماس با والدین کودکان، شماره تماس خانواده‌های مورد از پرونده بیماران و شماره تماس نمونه‌های شاهد از پرونده‌های خانوار موجود در مراکز بهداشت استخراج شد. گردآوری اطلاعات دموگرافیک، سبک زندگی و عناوین و سوابق شغلی با استفاده از پرسشنامه محقق ساخته و مصاحبه تلفنی انجام گردید. در اولین تماس تلفنی با والدین پس از توضیح هدف مطالعه رضایت آگاهانه از والدین برای شرکت در مطالعه اخذ گردید.

سوالات پرسشنامه تلفنی شامل ۳ بخش، الف) اطلاعات دموگرافیک (آدرس محل سکونت، میزان تحصیلات مادر، قد مادر، وزن مادر، سن بارداری، سن اولین بارداری، نسبت فامیلی والدین، سابقه بیماری قبلی والدین، سابقه مصرف دارو والدین، عارضه فرزند، عارضه فرزندان دیگر خانواده، مشکلات دوران بارداری و نحوه بارداری؛ ب) سبک زندگی و مواجهات محیطی شامل: مصرف و مواجهه با مواد مخدر و دود سیگار، مواجهه با آفت‌کش‌ها، فعالیت‌های کشاورزی و مصرف مکمل‌ها و ج) شغل و سابقه کار و اطلاعات محیط کار پدر و مادر در ۶ ماه قبل از بارداری و سه ماهه اول بارداری (پدر فقط ۶ ماهه قبل از بارداری) بود.

پس از جمع‌آوری اطلاعات نمونه‌های مورد و شاهد با مصاحبه تلفنی، ارزیابی مواجهه شغلی به روش ماتریس ارزیابی شغل انجام پذیرفت. از آنجا که استفاده از عنوان شغل نمی‌تواند به صورت دقیق بیانگر نوع و شدت مواجهات شغلی باشد استفاده از ماتریس مواجهات شغلی برای بهبود ارزیابی مواجهات در مطالعات اپیدمیولوژی شغلی پیشنهاد گردیده است (۱۶-۲۱). بدین منظور ابتدا شغل پدر از پرسشنامه‌ها استخراج و موارد مشابه حذف گردید. مشاغل براساس طبقه بندی استاندارد بین المللی مشاغل^۱ دسته بندی گردید (۲۲). جهت ارزیابی مواجهه شغلی با حلال‌ها، ماتریس ارزیابی مواجهه شغل با حلال در نرم‌افزار اکسل تهیه گردید. امتیاز دهی به مواجهه هر شغل با حلال براساس نظرات ۱۰ نفر از کارشناسان بهداشت حرفه‌ای با تجربه و آشنا

به مشاغل مختلف انجام شد.

پس از تکمیل ماتریس شغلی، میانگین نمره مواجهه با حلال‌ها محاسبه و از میانگین نمرات به عنوان مواجهات تماس شغلی پدران با حلال‌ها استفاده شد. اطلاعات جمع‌آوری شده از طریق پرسشنامه وارد نرم‌افزار SPSS16 شد و جهت تحلیل داده‌ها از شاخص‌های توصیفی و پراکندگی نظیر فراوانی و درصد استفاده شد. همچنین جهت بررسی ارتباط بین متغیرها از آزمون Kendall's استفاده شد. برای ارزیابی تماس شغلی، میانگین نمرات ارزیابی مواجهه وارد نرم‌افزار STATA11 شد و مورد تجزیه و تحلیل آماری قرار گرفت. ارتباط بین مواجهه شغلی با ناهنجاری‌های مادرزادی قلب توسط رگرسیون لجستیک بررسی گردید. در تمام آزمون‌های آماری حدود اطمینان ۹۵٪ و سطح معنی‌داری ۰/۰۵ در نظر گرفته شد.

یافته‌ها

این مطالعه بر روی خانواده ۶۰۰ نوزاد (۲۰۰ نوزاد مورد و ۴۰۰ نوزاد شاهد) انجام گرفت. شایع‌ترین ناهنجاری‌های مشاهده شده به ترتیب شامل نقص دیواره بین بطنی (n=۶۳) ۳۱/۵٪، باز بودن مجرای شریانی (n=۴۸) ۲۴٪، تترالوژی فالوت (n=۳۴) ۱۷٪ و نقص دیواره بین دهلیزی (n=۲۹) ۱۴/۵٪ بود. همچنین شیوع سایر ناهنجاری‌های قلبی (n=۲۶) ۱۳٪ بود. در این مطالعه نسبت جنسیتی دختر به پسر ۱/۱:۰۶ بود. نتایج مطالعه نشان می‌دهد که مادران گروه مورد در مقایسه با مادران گروه شاهد از سطح تحصیلات پایین تری برخوردار بودند (p<۰/۰۰۱). همچنین براساس شاخص توده بدنی مادران گروه شاهد نسبت به گروه مورد از شاخص توده بدنی کمتری برخوردار بودند (p<۰/۰۰۱) ۷۲٪ (n=۱۴۴) نفر از مادران در گروه مورد در هنگام بارداری هیچ گونه مشکل سلامتی نداشتند در حالیکه در گروه شاهد (n=۳۳۲) ۸۳٪ از مادران هیچ گونه مشکل سلامتی را گزارش نکردند. تفاوت آماری معنی داری بین فراوانی مشکلات قلبی در نوزادان مادران با و بدون مشکلات سلامتی در دوران بارداری مشاهده گردید (p=۰/۰۰۵) (جدول ۱).

سابقه بیماری در والدین گروه مورد نسبت به گروه شاهد به طور معنی داری بیشتر مشاهده شد

^۱ ISCO - 2008

جدول ۱- توزیع فراوانی خصوصیات دموگرافیک نوزادان و مادران نمونه‌های مورد پژوهش در گروه‌های مورد و شاهد

متغیر	کل	مورد	شاهد	p-value*
		درصد	فراوانی	درصد
جنسیت نوزاد	۳۰۹	۱۱۳	۱۹۶	۴۹
	۲۹۱	۸۷	۲۰۴	۵۱
دختر	۱۰۴	۶۴	۳۹	۹/۷۵
پسر	۲۱۳	۸۵	۱۳۰	۳۵/۵
دبستان و راهنمایی	۲۸۳	۵۱	۲۳۱	۷۸/۷۵
دیپلم	۴۳	۱۶	۲۷	۶/۷۵
دانشگاهی	۲۵۶	۶۱	۱۹۵	۴۸/۷۵
لاغر (<۱۸/۵)	۳۰۰	۱۲۲	۱۷۸	۴۴/۵
نرمال (۱۸/۵ - ۲۴/۹)	۴۷۶	۱۴۴	۳۳۲	۸۳
چاق (≥ 25)	۳۵	۱۸	۱۷	۴/۲
ندارد	۸۹	۳۸	۵۱	۱۲/۸
مشکلات				
دوران بارداری				
دیابت				
مشکلات دیگر				

*Kendall's

جدول ۲- توزیع فراوانی سابقه بیماری‌های فامیلی و مصرف دارو در والدین نمونه‌های مورد و شاهد

متغیر	جمع	مورد	شاهد	p-value*
	فراوانی	درصد	فراوانی	درصد
سابقه بیماری فامیلی پدر	۵۹۳	۱۵۳	۳۴۰	۸۵
	۴۰	۲۸	۱۲	۳
بیماری قلبی	۶۷	۱۹	۱۸	۱۲
بیماری‌های دیگر	۴۷۸	۱۵۱	۳۲۷	۸۱/۸
ندارد	۴۴	۳۱	۱۳	۳/۲
بیماری قلبی	۷۸	۱۸	۶۰	۱۵
بیماری‌های دیگر	۵۷۱	۱۵۸	۳۸۶	۹۶/۵
ندارد	۱۹	۱۵	۱۴	۳/۵
دارد	۵۳۳	۱۶۹	۳۶۴	۹۱
ندارد	۶۷	۳۱	۳۶	۹
دارد				
سابقه مصرف دارو پدر				
سابقه مصرف دارو مادر				

*Kendall's

حلال‌ها نشان می‌دهد میانگین تماس شغلی در گروه مورد (۱/۴) و شاهد (۱/۴۷) تقریباً یکسان می‌باشد ($p > 0.05$).

در حالیکه نتایج ارزیابی مواجهه شغلی نشان می‌دهد که مواجهه شغلی پدران با حلال‌ها نسبت شانس ابتلا به ناهنجاری‌های مادرزادی را به میزان ۵۳٪ افزایش می‌دهد (OR: ۱/۵۳؛ ۹۵٪ CI: ۱/۰۶-۲/۲۱) هرچند در مدل تعدیل شده با محل سکونت، نسبت فامیلی، مصرف دارو، استعمال سیگار و سطح تحصیلات مادر شانس ابتلا مشاهده شده ۲۸٪ کاهش پیدا می‌کند و ارتباط معناداری بین مواجهه پدر با حلال‌ها و ناهنجاری قلبی در نوزادان مشاهده نگردید (AOR: ۱/۲۸؛ ۹۵٪ CI: ۰/۸۴-۱/۱۶).

بررسی ارتباط بین باز بودن مجرای شریانی و مواجهه

($p < 0.001$). همچنین ۱۴٪ از پدران و ۱۵/۵٪ از مادران در گروه مورد دارای سابقه بیماری‌های قلبی بوده‌اند. فراوانی مصرف دارو در سه ماه قبل از بارداری و سه ماه اول بارداری در والدین گروه مورد نسبت به گروه شاهد به طور معنی داری بیشتر گزارش گردید (به ترتیب $p = 0.031$, $p = 0.018$) (جدول ۲).

براساس جدول ۳ مشاهده می‌شود ۳۷٪ پدران در گروه مورد و ۴۶٪ پدران در گروه شاهد در مشاغل مربوط به صنعت مشغول بکار بودند هرچند از لحاظ آماری این تفاوت معنادار نمی‌باشد در حالیکه نسبت شانس ابتلا بالای در گروه شغل‌های کشاورزی، جنگل‌داری و ماهیگیری مشاهده شد ولی ارتباط معناداری در این گروه مشاهده نشد (CI: ۰/۷۶-۶/۶۳). مقایسه مواجهه شغلی پدران با

جدول ۳- بررسی ارتباط بین شغل پدر و ناهنجاری مادرزادی قلب براساس ISCO

عنوان شغل	مورد (۲۰۰)	شاهد (۴۰۰)	ناهنجاری قلبی
مدیران	۱۰ (۵)	۳۴ (۸/۵)	نسبت شانس (۹۵٪ CI) ۰/۲۹ (۰/۱۴-۰/۶)
متخصصان	۶ (۳)	۷۳ (۱۸/۲۵)	۰/۰۸ (۰/۰۳-۰/۱۸)
تکنسین ها و کمک متخصصان	۱۰ (۵)	۳۱ (۷/۷۵)	۰/۳۲ (۰/۱۵-۰/۶۵)
کارکنان پشتیبانی دفتری	۱۴ (۷)	۳۲ (۸)	۰/۴۳ (۰/۲۳-۰/۸۱)
کارکنان ارائه خدمات و کارکنان فروش	۲۶ (۱۳)	۵۱ (۱۲/۷۵)	۰/۵ (۰/۳۱-۰/۸۱)
کارکنان ماهر کشاورزی، جنگل داری و ماهیگیری	۱۱ (۵/۵)	۵ (۱/۲۵)	۲/۲۰ (۰/۷۶-۶/۳۳)
صنعتگران و کارکنان حرفه های مرتبط	۷۱ (۳۵/۵)	۹۵ (۲۳/۷۵)	۰/۸ (۰/۵۹-۱/۰۹)
متصدیان ماشین آلات و دستگاه ها و مونتاژکاران	۴۱ (۲۰/۵)	۶۷ (۱۶/۷۵)	۰/۶۱ (۰/۴۱-۰/۹)
کارکنان مشاغل ساده	۸ (۴)	۱۰ (۲/۵)	۰/۸ (۰/۳۱-۲/۰۲)
نیروهای مسلح	۳ (۱/۵)	۲ (۰/۵)	-

جدول ۴- توزیع فراوانی مواجهه با حلال ها و برآورد نسبت شانس و حدود اطمینان بروز ناهنجاری های مادرزادی قلب، تترالوژی فالوت و بازبودن مجرای شریانی

متغیر	مواجهه با حلال	نسبت شانس خام	نسبت شانس تعدیل شده*
	درصد	(۹۵٪ CI)	(۹۵٪ CI)
ناهنجاری مادرزادی قلب	۱۳۲	۶۶٪	۱/۲۸ (۰/۸۴-۱/۶)
	۲۲۳	۵۵٪	
تترالوژی فالوت	۱۹	۵۵/۸٪	۰/۶ (۰/۲۳-۱/۵۳)
	۱۵	۳/۷۵٪	
بازبودن مجرای شریانی	۳۵	۷۲٪	۱/۹۴ (۰/۹۷-۴/۰۹)
	۳۲۰	۸۰٪	
بازبودن مجرای بطنی	۲	۵/۸٪	۱
	۲۰	۵٪	

* محل سکونت، نسبت فامیلی، مصرف دارو، استعمال سیگار و سطح تحصیلات مادر

شغلی پدران با حلال ها مشاهده نشد (جدول ۴).

بحث و نتیجه گیری

در این مطالعه ارتباط بین مواجهه شغلی پدر با حلال ها و ویژگی های زمینه ای مادر با ریسک بروز ناهنجاری های مادرزادی شایع قلب (تترالوژی فالوت، باز بودن مجرای شریانی، نقص دیواره بین بطنی و نقص دیواره بین دهلیزی و سایر ناهنجاری های قلبی) بررسی گردید. شایع ترین ناهنجاری های مشاهده شده در این مطالعه به ترتیب مربوط به نقص دیواره بین بطنی باز بودن مجرای شریانی و تترالوژی فالوت بود نتایج مشاهده شده در این مطالعه همسو با نتایج مطالعه ای دیگر در تهران بود که در آن مطالعه شایع ترین ناهنجاری مادرزادی قلب مربوط به نقص دیواره بین بطنی و بین دهلیزی گزارش گردیده است (۲۱). مطالعه ای دیگری در ایالات متحده نیز شایع ترین ناهنجاری مادرزادی قلب را نقص دیواره بین بطنی

شغلی با حلال ها نشان داد که مواجهه شغلی پدران با حلال ها در گروه مورد (۷۲٪) نسبت به گروه شاهد (۵۸٪) بیشتر بوده است در حالیکه بین باز بودن مجرای شریانی و مواجهه شغلی با حلال ها با و بدون عوامل مداخله گر علیرغم بالا بودن نسبت شاخص رابطه معناداری مشاهده نگردید (به ترتیب ۰/۹۷-۴/۰۹؛ ۹۵٪ CI: ۱/۹۴؛ ۹۵٪ CI: ۰/۷۶-۳/۵۵) و (AOR: ۱/۹۴؛ ۹۵٪ CI: ۰/۷۶-۳/۵۵). همچنین در رابطه با تترالوژی فالوت و ارتباط آن با مواجهه شغلی پدران با حلال ها مشاهده گردید که پدران گروه مورد (۵٪) نسبت به پدران گروه شاهد (۶٪) تماس شغلی کمتری با حلال ها داشته اند هرچند رابطه معناداری بین تترالوژی فالوت و مواجهه شغلی پدران با حلال ها با و بدون عوامل مداخله گر مشاهده نگردید (به ترتیب ۰/۴-۱/۷؛ ۹۵٪ CI: ۰/۸۶؛ ۹۵٪ CI: ۰/۳۳-۱/۵۳) و (AOR: ۰/۴؛ ۹۵٪ CI: ۰/۳۳-۱/۵۳). در رابطه با باز بودن مجرای بطنی با توجه به کم بودن حجم نمونه ارتباط منطقی بین باز بودن مجرای شریانی و مواجهه

گزارش نموده است (۲۳). در این مطالعه نسبت جنسیتی دختر به پسر در افراد بررسی شده برابر ۱/۱:۰۶ مشاهده گردید هر چند این یافته‌ها با پاره‌ای از مطالعات دیگری که در ایران انجام شده است همخوانی ندارد (۲۴، ۲۵). نتایج مطالعه نشان می‌دهد پایین بودن سطح تحصیلات مادر می‌تواند بعنوان یکی از فاکتورهای خطر در این بیماری‌ها مطرح باشد. نتایج مطالعه‌ای که توسط باسیلی و همکاران (۲۰۰۲) انجام شد یافته‌های این مطالعه را تایید می‌کند، به طوری که نتایج مطالعه باسیلی نشان داد احتمال تولد نوزادان با ناهنجاری قلبی در مادرانی که کمتر از ۶ سال تحصیلی سواد داشتند بیشتر بود (۱۲). همچنین مطالعه‌ای که توسط خاتمی و همکاران (۱۳۸۴) در مشهد انجام شد نشان داد که ۷ درصد از مادرانی که کودکان مبتلا به ناهنجاری قلبی داشتند دارای تحصیلات دیپلم و بالاتر بوده‌اند و مابقی تحصیلات پایین‌تری داشتند (۲۴). در حالیکه مطالعه‌ای دیگر وجود ارتباط بین تحصیلات مادر و ناهنجاری مادرزادی قلب در نوزادان را رد می‌کند (۲۶). دلیل این تناقض را می‌توان سهولت دسترسی به اطلاعات فارغ از سطح تحصیلات در دهه گذشته دانست. نتایج مطالعات نشان می‌دهد که ابتلا مادر به بعضی از بیماری‌ها از جمله دیابت حاملگی نیز عاملی است که می‌تواند سبب افزایش ناهنجاری‌های مادرزادی قلب شود. نتایج این مطالعه نیز نشان می‌دهد که ابتلای مادران به دیابت بارداری در نوزادان با ناهنجاری مادرزادی قلب در گروه مورد نسبت به گروه شاهد بیشتر بوده است. نتیجه مطالعه مارتین و همکاران (۲۰۰۴) نیز نتایج این مطالعه را تأیید می‌کند (۲۷). همچنین مطالعه‌ای که توسط بهجتی و همکاران (۱۳۸۹) در یزد انجام شد نشان داد که بروز ناهنجاری مادرزادی قلب در نوزادان مادران مبتلا به دیابت ۹٪ درصد بیشتر از مادران سالم است (۲۸). نتیجه مطالعه‌ای دیگر نشان می‌دهد که خطر ابتلا به ناهنجاری مادرزادی قلب در نوزادانی که میانگین سن مادران هنگام بارداری کمتر بوده، بیشتر است در این پژوهش میانگین سن مادران در دو گروه یکسان بود و اختلاف معناداری بین میانگین سن مادران یافت نشد (۱۳).

در ارتباط با بررسی شغل پدر نتایج این مطالعه نشان می‌دهد که ۸۴٪ پدران در گروه مورد و ۶۹/۵٪ پدران

در گروه شاهد در مشاغل ساده مشغول بکار بودند هر چند در این گروه شغلی رابطه معنی‌داری بین اشتغال و خطر ناهنجاری‌های مادرزادی قلب دیده نشد. مطالعه اسنیدر و همکاران (۲۰۱۲) نیز نشان داد که بین شغل پدران و ناهنجاری‌های مادرزادی قلب در فرزندان ارتباطی وجود ندارد (۱۴). در ارتباط با مواجهه شغلی پدران نتایج مطالعه نشان می‌دهد که شانس ابتلا نوزادان به ناهنجاری‌های مادرزادی قلب در نوزادانی که پدرشان در تماس با حلال‌ها بودند ۲/۱۶ برابر بیشتر از سایرین است. پس از حذف اثر عوامل مداخله‌گر علیرغم بالا بودن نسبت شانس تفاوت معناداری بین مواجهه پدر با حلال‌ها و ناهنجاری مادرزادی قلب در نوزادان مشاهده نشد. نتایج نشان داد که تماس پدر با حلال‌ها شانس ابتلا نوزادان به باز بودن مجرای شریانی را ۱/۹۴ برابر افزایش می‌دهد. بعد از حذف اثر عوامل مداخله‌گر رابطه معناداری بین مواجهه پدر با حلال‌ها و باز بودن مجرای شریانی در نوزادان مشاهده نشد. همچنین رابطه معناداری بین مواجهه شغلی پدران با حلال‌ها و بروز تترالوژی فالوت در نوزادان با و بدن عوامل مداخله‌گر مشاهده نشد. همسو با مطالعه ما نتیجه مطالعه اسنیدر نشان داد تماس پدران با فتالات‌ها باعث افزایش شانس ابتلا به ناهنجاری‌های مادرزادی قلب (AOR=۲/۰۸) و نقص دیواره بین بطنی (AOR=۲/۸۴) در نوزادان می‌شود همچنین مطالعه اسنیدر (۲۰۱۲) نشان داد تماس با ترکیبات پلی کلرینات شانس ابتلا نوزادان به نقص دیواره دهلیزی بطنی را افزایش می‌دهد (AOR=۴/۲۲) و مواجهه با ترکیبات الکیل فنولیک نیز باعث افزایش شانس ابتلا نوزادان به کوآرکتاسیون آئورت می‌شود (AOR=۳/۵۸) (۱۴). نتایج مطالعه گیلیوآ نیز نشان داد که مواجهه با حلال‌ها و به ویژه حلال‌های کلرینه شانس ابتلا نوزادان به نقص دیواره بین بطنی را افزایش می‌دهد (به ترتیب $OR=1/6$ و $OR=1/7$) (۲۹). یافته‌های مطالعه تیکانن نشان می‌دهد که در میان مواد شیمیایی تماس با رنگ و لاک ارتباط معنی‌داری با ناهنجاری‌های مادرزادی قلب دارد. به طور کلی به نظر می‌رسد مواجهه با حلال‌های آلی در سه ماه اول بارداری ریسک باز بودن مجرای شریانی را افزایش می‌دهد (۳۰). مواجهه با ترکیبات شیمیایی مختل‌کننده هورمونی به ویژه فتالات‌ها و ترکیبات

تقدیر و تشکر

نویسندگان مقاله تمام والدینی که در انجام این مقاله همکاری داشته‌اند و همچنین پرسنل بایگانی بیمارستان افشار یزد کمال تشکر را دارند.

References

1. Ashnai F. Congenital heart defects 2015 [Available from: <http://www.drashnaei.ir>. [Persian]
2. Lee KS, Khoshnood B, Chen L, Wall SN, Cromie WJ, Mittendorf RL. Infant mortality from congenital malformations in the United States, 1970–1997. *Obstet Gynecol*. 2001;98(4):620-7.
3. Petrini J, Damus K, Johnston RB. An overview of infant mortality and birth defects in the United States. *Teratology*. 1997;56(1-2):8-10.
4. Young I, Clarke M. Lethal malformations and perinatal mortality: a 10 year review with comparison of ethnic differences. *Br Med J (Clin Res Ed)*. 1987;295(6590):89-91.
5. Research. C.f.C. congenital malformations 2015 [Available from: http://icri.mui.ac.ir/sites/icri.mui.ac.ir/files/attach_files/education/edu_child_01.pdf. [Persian]
6. Fazel AR. Critical periods of embryonic development and effects of teratogens: reviews. *J Birjand Uni Med Sci*. 2007;14(4):9-15. [Persian]
7. Salihu H, Myers J, August E. Pregnancy in the workplace. *Occup Med*. 2012;62(2):88-97.
8. Al-Sadoon I, Genan G, Hassan G, Yacoub A. Depleted uranium and health of people in Basrah: epidemiological evidence among births in Basrah during the period 1990-1998. *Med J Basrah Uni*. 1999;17(1-2):6-14.
9. Carmichael SL, Nelson V, Shaw GM, Wasserman CR, Croen LA. Socio-economic status and risk of conotruncal heart defects and orofacial clefts. *Paediatr perinat Epidemiol*. 2003;17(3):264-71.
10. Chia S, Shi L. Review of recent epidemiological studies on paternal occupations and birth defects. *Occup environ Med*. 2002;59(3):149-55.
11. Chuang CH, Doyle P, Wang JD, Chang PJ, Lai JN, Chen PC. Herbal medicines used during the first trimester and major congenital malformations. *Drug Safe*. 2006;29(6):537-48.
12. Bassili A, Mokhtar S, Dabous N, Zaher S, Mokhtar M, Zaki A. Risk factors for congenital heart diseases in Alexandria, Egypt. *Eur J Epidemiol*. 2000;16(9):805-14.
13. Cresci M, Foffa I, Ait-Ali L, Pulignani S,

آلکیل فنولیک باعث افزایش ریسک ابتلا به بعضی از انواع ناهنجاری‌های مادرزادی قلب (نقص دیواره بین بطنی و تنگی دریچه آئورت) می‌شود (۱۵). همچنین نتایج مطالعات نشان می‌دهد که قرار گرفتن در معرض مواد شیمیایی باعث کاهش کیفیت مایع منی می‌گردد و می‌تواند برنامه‌ریزی‌های ایپی‌ژنتیکی را در هنگام بلوغ سلول‌های اسپرم تحت تاثیر قرار دهد. این تغییرات ممکن است منجر به اختلال در رونویسی ژن در بافت جنین شود که ممکن است بعدها به نقایص مادرزادی منجر شود. علاوه بر این، میزان قرار گرفتن در معرض مواد شیمیایی از طریق شغلی عموماً بسیار بیشتر از مواجهه با این گونه مواد در رژیم غذایی و محیط زیست می‌باشد که می‌تواند باعث تاثیر بیشتر اینگونه مواجهات گردد (۳۱). مطالعه‌ای حیوانی نیز نشان داده است که سیستم قلبی عروقی در مرحله رشد جنینی نسبت به بسیاری از آلودگی‌های محیطی مانند دیوکسین‌ها، بیفنیل‌های پلی‌کربنات و برخی از آفت‌کش‌ها حساسیت زیادی دارد (۳۲).

از محدودیت‌های مطالعه تعداد نسبتاً کم نمونه و محدود کردن مطالعه به بازه زمانی خاص و همچنین استفاده از ماتریکس ارزیابی شغل به تنهایی و عدم اندازه‌گیری بیومارکرهای حلال‌ها در بافت و مایعات بدن والدین و جنین بود. با این وجود نتایج مطالعه نشان داد که تماس پدران با حلال می‌تواند شانس ابتلا به ناهنجاری‌های مادرزادی قلب را افزایش دهد. لذا می‌توان چنین نتیجه‌گیری کرد که یکی از عوامل محیطی که احتمالاً بر سلامت جنین تأثیرگذار می‌باشد مواجهات شغلی پدران از جمله مواجهه با حلال‌ها است. بنابراین نظارت بر بکارگیری استانداردهای بهداشتی در محیط کار و آموزش زوج‌های جوان در خصوص عوامل غیرژنتیکی موثر در بروز ناهنجاری‌ها مادرزادی، در کنترل این موارد موثر می‌باشد. همچنین با توجه به اینکه این مطالعه با توجه به عنوان شغل انجام شده است و حلال‌ها نیز دارای تنوع زیاد می‌باشند پیشنهاد می‌شود که جهت بررسی اثر هر یک از حلال‌ها مطالعه‌ای با هدف اندازه‌گیری بیومارکرها و تاثیر هر نوع حلال انجام گردد.

- Gianicolo EAL, Botto N, et al. Maternal and Paternal Environmental Risk Factors, Metabolizing GSTM1 and GSTT1 Polymorphisms, and Congenital Heart Disease. *Am J Cardiol*. 2011;108(11):1625-31.
14. Snijder CA, Vlot IJ, Burdorf A, Obermann-Borst SA, Helbing WA, Wildhagen MF, et al. Congenital heart defects and parental occupational exposure to chemicals. *Hum Reprod*. 2012;27(5):1510-7.
15. Wang C, Zhan Y, Wang F, Li H, Xie L, Liu B, et al. Parental occupational exposures to endocrine disruptors and the risk of simple isolated congenital heart defects. *Pediatr Cardiol*. 2015;36(5):1024-37.
16. K N, editor. A comprehensive Dictionary of Epidemiology 2010.
17. Kauppinen T, Toikkanen J, Pukkala E. From cross tabulations to multipurpose exposure information systems: a new job-exposure matrix. *Am J Indust Med*. 1998;33(4):409-17.
18. Kauppinen TP, Mutanen PO, Seitsamo JT. Magnitude of misclassification bias when using a job-exposure matrix. *Scand J Work Environ Health*. 1992;105-12.
19. Bouyer J, Hemon D. Retrospective evaluation of occupational exposures in population-based case-control studies: general overview with special attention to job exposure matrices. *Int J Epidemiol*. 1993;22(Supplement_2):S57-S64.
20. Mannetje At, Kromhout H. The use of occupation and industry classifications in general population studies. *Int J Epidemiol*. 2003;32(3):419-28.
21. Zeinaloo A TA, Tavokol M. study of children referred to children's medical center with a diagnosis of congenital heart disease in 2002-2001. Tehran. 2002;1(60):76-80. (Persian)
22. resaerch. isco08 2017 [Available from: https://www.amar.org.ir/Portals/0/faradade/tabaghebandi/n_tbm_t 2008_ISCO.pdf]. [Persian]
23. Botto LD, Mulinare J, Erickson JD. Occurrence of congenital heart defects in relation to maternal multivitamin use. *Am J Epidemiol*. 2000;151(9):878-84.
24. Khatami F, Mamuri GA. Survey of congenital major malformation in 10,000 newborns. *Iran J Pediatr*. 2005;15(4):315-20. [Persian]
25. Mohsenzadeh aAs, sasan%A Ahmadipour, shokofeh%A Baharvand, babak. prevalence and types of congenital heart disease in babies born in the city of Khorramabad (2007- 2011). *Scientific Magazine Yafte*. 2014;15(5):23-9. [Persian]
26. Tikkanen J, Heinonen OP. Maternal exposure to chemical and physical factors during pregnancy and cardiovascular malformations in the offspring. *Teratology*. 1991;43(6):591-600.
27. Martínez Frías M, Frías J, Bermejo E, Rodríguez Pinilla E, Prieto L, Frías J. Pre gestational maternal body mass index predicts an increased risk of congenital malformations in infants of mothers with gestational diabetes. *Diabetic Med*. 2005;22(6):775-81.
28. Behjati M MV, Rahimpour S, Behjati MA. Congenital Heart Diseases in the Newborns of Diabetic Mothers: an Echocardiographic Study *J Shahid Sadoughi Uni Med Sci*. Sep-Oct 2011;19(4):511-7. [Persian]
29. Gilboa SM, Desrosiers TA, Lawson C, Lupo PJ, Riehle-Colarusso TJ, Stewart PA, et al. Association between maternal occupational exposure to organic solvents and congenital heart defects, National Birth Defects Prevention Study, 1997–2002. *Occup Environ Med*. 2012;69(9):628-35.
30. Tikkanen J, Heinonen OP. Occupational risk factors for congenital heart disease. *Int Arch Occup Environ Health*. 1992;64(1):59-64.
31. Snijder C. Work, environment and reproductive health. PhD thesis, Erasmus University Rotterdam, The Netherlands. ISBN: 978-94-6169-325-9. 2012.
32. Kopf PG, Walker MK. Overview of developmental heart defects by dioxins, PCBs, and pesticides. *J Environ Sci Health Part C*. 2009;27(4):276-85.