

Association between Maternal Exposure to PAHs and Preterm Birth: A Systematic Review and Meta-Analysis on Observational Studies

Mostafa Akbariqomi¹, Ali Mohammad Latifi², Amir Vahedian-azimi³, Milad Mohamadzadeh², Fatemeh Abdi⁴, Mohammad Miri⁵, Sara Ashtari⁶, Seyedeh Noushin Ghalandarpoor-Attar^{7*}

¹ Tissue Engineering and Regenerative Medicine Research Center, Baqiyatallah University of Medical Sciences, Tehran, Iran

² Applied Biotechnology Research Center, Baqiyatallah University of Medical Sciences, Tehran, Iran

³ Nursing Care Research Center, Clinical Sciences Institute, Baqiyatallah University of Medical Sciences, Tehran, Iran

⁴ Nursing and Midwifery Care Research Center, Health Management Research Institute, Iran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

⁵ Non-communicable Disease Research Center, Department of Environmental Health Engineering, Sabzevar University of Medical Sciences, Sabzevar, Iran

⁶ Gastroenterology and Liver Diseases Research Center, Research Institute for Gastroenterology and Liver Diseases, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran

⁷ Obstetrics and Gynecology Department, Baqiyatallah Hospital, Baqiyatallah University of Medical Sciences, Tehran, Iran

Received: 22 August 2024 Accepted: 10 September 2024

Abstract

Background and Aim: Pollutants, including polycyclic aromatic hydrocarbons (PAHs), pose significant environmental and health risks. Exposure to PAHs has been associated with adverse pregnancy outcomes. Therefore, the study aimed to evaluate the relationship between maternal exposure to PAHs and Preterm Birth.

Methods: In this systematic review and meta-analysis, Scopus, MEDLINE/PubMed, Web of Science, Cochrane Library, and ProQuest databases were searched without a time limit until June 16, 2024. Quality assessment was performed using the Newcastle-Ottawa Scale (NOS) and GRADE framework to evaluate the credibility of the evidence. Data analysis was done using random-effects models and odds ratio with 95% confidence interval to synthesize association estimates. Heterogeneity between studies was investigated using Cochran's Q test and I-squared (I^2) statistic, and publication bias was evaluated through funnel plots, Begg's test, and Egger's test. All statistical analyses were conducted using STATA version 17 (Stata Corp; College Station; TX, USA) software.

Results: Out of 5695 studies screened, 6 with a total sample size of 45158 were included in our final review. The results of the meta-analysis showed a non-significant overall association between maternal exposure to PAH metabolites and preterm birth (OR: 1.09, 95% CI: 0.80-1.49, $P = 0.59$) and the I-squared index indicated significant heterogeneity among studies ($I^2 = 88.23\%$, $P < 0.001$). Based on the funnel plot analysis and the results Begg's test ($P = 0.964$) and Egger's regression test ($P = 0.855$) both suggested no significant publication bias.

Conclusion: This study underscores the no effect of PAHs exposure on preterm birth. However, further well-designed prospective studies with standardized exposure assessment methods and rigorous control of confounding factors are necessary to elucidate the underlying mechanisms linking PAH exposure to adverse pregnancy outcomes.

Keywords: Polycyclic Aromatic Hydrocarbon, Preterm Birth, Exposure, Systematic Review, Meta-Analysis.

*Corresponding author: Seyedeh Noushin Ghalandarpoor-Attar, Email: noushinattar64@gmail.com

ارتباط بین مواجهه با هیدروکربن های آروماتیک چند حلقه‌ای و زایمان زودرس: یک مرور سیستماتیک و متاآنالیز

مصطفی اکبری قمی^۱، علی محمد لطیفی^۲، امیر واحدیان عظیمی^۳، میلاد محمدزاده^۴، فاطمه عبدی^۵، محمد میری^۵، سارا اشتری^۶، سیده نوشین قلندرپور عطار^{۷*}

^۱ مرکز تحقیقات مهندسی بافت و پزشکی بازساختی، دانشگاه علوم پزشکی بقیه الله (عج)، تهران، ایران

^۲ مرکز تحقیقات بیوتکنولوژی کاربردی، دانشگاه علوم پزشکی بقیه الله (عج)، تهران، ایران

^۳ مرکز تحقیقات مراقبت های پرستاری، پژوهشکده علوم بالینی، دانشگاه علوم پزشکی بقیه الله (عج)، تهران، ایران

^۴ مرکز تحقیقات مراقبت های پرستاری و مامایی، پژوهشکده مدیریت سلامت، دانشگاه علوم پزشکی ایران، تهران، ایران

^۵ مرکز تحقیقات بیماری های غیرواگیر، گروه مهندسی بهداشت محیط، دانشگاه علوم پزشکی سبزوار، سبزوار، ایران

^۶ مرکز تحقیقات بیماری های گوارش و کبد، پژوهشکده بیماری های گوارش و کبد، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران

^۷ گروه زنان و زایمان، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی بقیه الله (عج)، تهران، ایران

چکیده

زمینه و هدف: آلاینده‌ها، از جمله هیدروکربن‌های آروماتیک چندحلقه‌ای (PAHs) خطرات زیست محیطی و بهداشتی قابل توجهی دارند. مواجهه با آن‌ها با پیامدهای نامطلوب بارداری همراه است. بنابراین، مطالعه حاضر با هدف ارزیابی ارتباط بین مواجهه با PAHs و زایمان زودرس انجام شد.

روش‌ها: در این مرور سیستماتیک و متاآنالیز پایگاه‌های اطلاعاتی Web of Science، MEDLINE/PubMed، Scopus، ProQuest و Cochrane Library بدون محدودیت زمانی تا ۱۶ ژوئن ۲۰۲۴ جستجو شدند. ارزیابی کیفیت مطالعات با استفاده از مقیاس نیوکاسل-اتاوا (NOS) انجام شد و از ابزار گرید برای ارزیابی اعتبار شواهد استفاده شد. آنالیز داده‌ها با استفاده از مدل اثرات تصادفی و نسبت شانس با فاصله اطمینان ۹۵ درصد انجام گرفت. ناهمگونی بین مطالعات با استفاده از آزمون Q کوکران و شاخص I^2 بررسی شد و ارزیابی سوگیری انتشار از طریق نمودار کیفی و آزمون‌های بگ و ایگر انجام گرفت. تجزیه و تحلیل داده‌ها با استفاده از نرم‌افزار آماری STATA نسخه ۱۷ انجام شد.

یافته‌ها: در مجموع از ۵۶۹۵ مطالعه اولیه، ۶ مطالعه با حجم ۴۵۱۵۸ نفر در بررسی نهایی وارد شدند. نتایج متاآنالیز نشان داد ارتباط معناداری بین مواجهه مادر با متابولیت های PAH و زایمان زودرس وجود ندارد ($P = ۰/۵۹$ ؛ CI: ۰/۸۰-۱/۴۹؛ $OR = ۱/۰۹$) و نتیجه شاخص I^2 ناهمگونی قابل توجهی را در بین مطالعات نشان داد ($P < ۰/۰۰۱$ ؛ $I^2 = ۸۸/۲۳$). براساس آنالیز نمودار کیفی و نتایج آزمون‌های بگ ($P = ۰/۹۶۴$) و ایگر ($P = ۰/۸۵۵$) سوگیری انتشار قابل توجهی در نتایج به دست آمده مشاهده نشد.

نتیجه‌گیری: این مطالعه بر عدم تاثیر قرار گرفتن در معرض PAHs بر زایمان زودرس تأکید می‌کند. با این حال طراحی مطالعات آینده‌نگر با روش‌های استاندارد ارزیابی مواجهه و کنترل دقیق عوامل مداخله‌گر و روشن شدن مکانیسم‌های زمینه‌ای مرتبط با قرار گرفتن در معرض PAH و پیامدهای نامطلوب بارداری ضروری است.

کلیدواژه‌ها: هیدروکربن آروماتیک چند حلقه‌ای، زایمان زودرس، مواجهه، مرور سیستماتیک، متاآنالیز.

مقدمه

توسعه سریع شهرنشینی و صنعتی شدن منجر به توزیع گسترده آلاینده‌های زیست محیطی مختلف از جمله هیدروکربن‌های آروماتیک چند حلقه‌ای (PAHs) به عنوان یکی از مهمترین پیامدهای محیط زیستی فعالیت‌های انسان شده است (۱). PAHs گروهی با بیش از ۱۰۰ ماده شیمیایی هستند که از نظر زیست محیطی با ساختارهای مختلف و سمیت متفاوت پدیدار می‌باشند. این ترکیبات شیمیایی حاوی دو یا چند حلقه بنزن هستند که از کربن و هیدروژن تشکیل شده‌اند (۲). این آلاینده‌های آلی عمدتاً جامدات بی رنگ، سفید یا زرد کم رنگ هستند، دارای خاصیت آبگریزی و بسیار چربی دوست، حساس به نور و مقاوم به حرارت با پتانسیل انتشار بالا می‌باشند که در اکوسیستم‌های آبی و زمینی و همچنین در جو یافت می‌شوند (۳). PAHs می‌توانند به دلیل نیمه فرار بودن و ارتباط با ذرات معلق در هوا به مکان‌های دیگر منتقل شوند و در خاک و رسوبات به عنوان مخزن آلاینده مستقر شوند و خطرات بالقوه‌ای را برای سلامتی انسان ایجاد کنند (۴،۵). برخی از PAHs به عنوان مواد سرطان‌زا، جهش‌زا و تراژون شناخته شده‌اند و به دلیل پایداری و تجمع‌پذیری زیستی، غلظت بالا و مواجهه بیشتر و سمیت بالقوه، توسط آژانس حفاظت از محیط زیست ایالات متحده و کمیسیون اروپا به عنوان آلاینده‌های دارای اولویت مطالعات نظارتی برای سلامت انسان طبقه‌بندی شده‌اند (۶-۸). این آلاینده‌های زیست محیطی عمدتاً به دنبال احتراق ناقص مواد آلی (زغال‌سنگ، نفت، بنزین و چوب) تولید می‌شوند. انتشار PAHs در محیط عمدتاً متأثر از منابع طبیعی مانند فعالیت‌های آتشفشانی و آتش‌سوزی جنگل‌ها؛ و منابع انسانی مانند سیستم‌های گرمایش، آگزوز وسایل نقلیه، زباله سوزی، دود تنباکو، آفت کش‌ها، رواناب‌های شهری و برخی فعالیت‌های صنعتی است (۹،۱۰-۱۱). همچنین PAHs می‌توانند در طی فرآیندهای پخت و پز در دماهای بالا مانند کباب کردن و سرخ کردن و فراوری مواد غذایی مانند خشک کردن و دودی کردن ایجاد شوند (۱۲-۱۴). توزیع گسترده این آلاینده‌ها در محیط، مواجهه با آن‌ها را تقریباً اجتناب ناپذیر کرده است، و انسان از طریق استنشاق هوای آلوده، خوردن غذا و آب آلوده، و تماس پوستی با خاک یا گرد و غبار آلوده در معرض آن‌ها قرار می‌گیرد (۱۵). وجود این ترکیبات در مقادیر قابل توجه و پیامدهای بهداشتی مواجهه مزمن با آن‌ها نگرانی‌های قابل درکی را برای سلامت انسان بوجود آورده است. به عنوان ترکیبات چربی دوست، PAHs می‌توانند از طریق انتشار غیرفعال از غشای سلولی عبور کرده و به سرعت در اندام‌های مختلف انباشته شوند و باعث تغییراتی در آنزیم‌های سیتوکروم موجود در کبد، کلیه‌ها، دستگاه گوارش و همچنین در ریه‌ها شوند و منجر به تولید مولکول‌های رادیکال آزاد، کاهش آنتی‌اکسیدان‌ها، تغییرات پروتئینی و آسیب اکسیداتیو DNA شوند (۱۶). به دنبال این تغییرات، گونه‌های اکسیژن فعال (ROS) تولید شده با القای استرس اکسیداتیو، سمیت اندام‌های متعدد و تحولات

جهش‌زا و سرطان‌زا را موجب می‌شوند (۱۸، ۱۷). از طرف دیگر بروز اثرات غیر سرطان‌زایی مواجهه با PAH بسیار نگران‌کننده است. این ترکیبات می‌توانند سیستم ایمنی، سیستم تولید مثل، سیستم غدد درون‌ریز و سیستم عصبی را تحت تاثیر قرار دهند و خطر ابتلا به بیماری‌های قلبی عروقی، بیماری مزمن کلیوی، بیماری مزمن انسدادی ریه، دیابت، چاقی و افسردگی را افزایش می‌دهند (۱۹-۲۲). مطالعات مختلف نشان می‌دهند که قرار گرفتن در معرض PAH محیطی در طول بارداری با پیامدهای نامطلوبی همراه است که بر روند تولید مثل و سلامت باروری هر دو جنس تاثیرگذار است. PAHs به عنوان مواد شیمیایی مختل‌کننده عملکرد غدد درون‌ریز (EDCs) با تاثیر بر هیپوتالاموس / هیپوفیز قدامی و هورمون‌های تولید مثل مانند استرادیول، پرولاکتین و تستوسترون، اثرات مضر بر سلامت باروری مردان دارند که با کاهش کیفیت اسپرم، آسیب DNA اسپرم، عدم تعادل هورمون و افزایش خطر ناباروری ایدیوپاتیک همراه است (۲۳-۲۵). همچنین این ترکیبات در زنان موجب تغییر در سطح هورمون‌های تولید مثل مانند هورمون لوتهینه کننده (LH)، هورمون محرک فولیکول (FSH)، هورمون آزاد کننده گنادوتروپین (GnRH) و آنزیم آروماتاز می‌شوند و با اختلال عملکرد تخمدان و مشکلات تخمک‌گذاری، آسیب به تخمک‌ها، بی‌نظمی‌های قاعدگی، اندومتریوز و خطر ناباروری مرتبط هستند (۲۶، ۲۷). در طول بارداری جنین در حال رشد در برابر سموم محیطی بسیار آسیب‌پذیر است. ترکیبات PAH می‌توانند با عبور از سد جفت وارد بافت‌های جنینی شوند و سبب وزن کم جنین هنگام تولد، افزایش حساسیت به عفونت‌های تنفسی نوزادان و کاهش عملکرد ریه در کودکان شوند. بارداری یک دوره با آسیب‌پذیری بالا در برابر سموم محیطی است و مواجهه مادر باردار با ترکیبات PAHs می‌تواند مسئول پیامدهای نامطلوب از جمله افزایش خطر زایمان زودرس، سقط جنین، مرده‌زایی، ناهنجاری‌های قلبی، ضریب هوشی پایین و افزایش مشکلات رفتاری باشد (۲۸، ۱). علاوه بر این، PAHs می‌توانند گیرنده آریل هیدروکربنی (AhR) را فعال کنند، که منجر به تغییر بیان ژن و اختلال در فرآیندهای سلولی ضروری برای رشد طبیعی می‌شود (۲۹).

با این وجود، مطالعات اپیدمیولوژیک یافته‌های متناقضی را در مورد مواجهه با PAHs و زایمان زودرس گزارش کرده‌اند. برخی از مطالعات ارتباط معناداری بین آن‌ها یافته‌اند (۳۰-۳۲)، در حالی که مطالعات دیگر چنین رابطه‌ای را پیدا نکرده‌اند (۳۳، ۲۸). با توجه به اهمیت پیامدهای بارداری، ارائه درک واضح‌تری از خطرات احتمالی قرار گرفتن در معرض این ترکیبات آلاینده ضروری است. بنابراین با بررسی جامع شواهد و ادغام داده‌های حاصل از مطالعات متعدد می‌توان تخمین قابل اعتمادی از مواجهه مادر با PAHs و زایمان زودرس ارائه داد. با توجه به اینکه نتایج متفاوتی در این زمینه گزارش شده است، این مطالعه با هدف بررسی سیستماتیک و متآنالیز رابطه مواجهه مادر باردار با PAHs و زایمان زودرس انجام شد.

روش‌ها

این مطالعه از نوع مرور سیستماتیک و متاآنالیز است که مطابق دستورالعمل PRISMA به منظور یافتن مقالات مرتبط انجام شد (۳۴). تاییدیه اخلاقی این مطالعه از کمیته اخلاق در پژوهش دانشگاه علوم پزشکی بقیه الله (عج) با کد اخلاق IR.BMSU.REC.1402.098 اخذ شد. پروتکل مطالعه نیز در سامانه ثبت بین المللی آینده نگر بررسی‌های سیستماتیک (PROSPERO) با کد CRD4202455447 ثبت شد.

استراتژی جستجو

برای شناسایی مطالعات مرتبط با تأثیر قرار گرفتن مادر باردار در معرض PAHs بر زایمان زودرس، استراتژی جستجوی جامع و هدفمند در پایگاه‌های اطلاعاتی Scopus، MEDLINE/ و PubMed، Web of Science، Cochrane Library و ProQuest بدون محدودیت زمانی تا ۱۶ ژوئن ۲۰۲۴ انجام شد. همچنین جستجو ادبیات خاکستری در پایگاه‌های EThoS و OpenGrey با هدف جلوگیری از سوگیری انتشار و دسترسی به تمامی مطالعات مرتبط انجام گرفت. علاوه بر این جستجوی دستی تمامی منابع مقالات مرتبط با موضوع مورد بررسی جهت دستیابی به مطالعات بیشتر انجام شد. برای بازیابی مقالات مربوطه به زبان انگلیسی از کلمات کلیدی مناسب و اصطلاحات مرتبط براساس سرعنوان‌های موضوعی پزشکی (MeSH) به شرح ذیل استفاده شد:

"Polycyclic aromatic hydrocarbons", "PAHs", "Polynuclear aromatic hydrocarbons", "PAH toxicity", "PAH metabolites", "OH-PAH", "Hydroxylated polycyclic aromatic hydrocarbons", "Hydroxy-polycyclic aromatic hydrocarbons", "Naphthalene", "Acenaphthylene", "Fluoranthene", "Fluorene", "Phenanthrene", "Pyrene", "Benzo a pyrene", "Benzo b fluoranthene", "Benzo j fluoranthene", "Benzo k fluoranthene", "Benzo ghi perylene", "Birth outcomes", "Pregnancy outcomes", "Preterm birth", "PTB", "Preterm delivery", "Gestational age", "Maternal exposure", "Prenatal exposure", "Environmental exposure".

برای جستجوی ترکیبی، از عملگرهای بولی (OR، AND) به منظور به دست آوردن نتایج جامع استفاده شد. فرآیندهای جستجو مقالات توسط دو محقق به طور مستقل انجام شد و تمام اختلافات ارزیابی بین آن‌ها از طریق اجماع بین نویسندگان برطرف گردید.

معیارهای ورود و خروج

معیارهای واجد شرایط بودن برای مطالعات با استفاده از استراتژی PECOS تعیین شد. تمام مطالعات مشاهده‌ای شامل مطالعات کوهورت، مورد شاهدهی، مقطعی، گذشته‌نگر و آینده‌نگر

که ارتباط مواجهه با PAHs و زایمان زودرس را گزارش می‌کردند وارد مطالعه شدند. جمعیت مورد مطالعه متشکل بود از زنان باردار که در معرض هر نوع مواجهه با PAHs مانند شغل، محیطی و غذایی بودند. مقایسه بین گروه‌های مواجهه با PAHs و غیر مواجهه، برای ارزیابی خطر نسبی و تأثیر بر زایمان زودرس انجام شد. مطالعات بدون دسترسی به متن کامل به زبان انگلیسی، مطالعات حیوانی، کارآزمایی‌های بالینی، مقالات مروری، گزارش مورد، نامه به سردبیر، سرمقاله‌ها، مقالات کنفرانس‌ها و پوسترها در صورتی که مقاله اصلی غیرقابل دسترس یا فاقد اطلاعات متدولوژیک و داده‌های دقیق بود، حذف شدند. همچنین مطالعاتی که مواجهه زنان باردار با PAHs یا تأثیر آن بر زایمان زودرس را بررسی نکرده بودند از مطالعه خارج شدند.

انتخاب مطالعه

تمام مطالعات بازیابی شده از فرایند جستجو به نرم‌افزار EndNote (نسخه ۲۰۲۰) منتقل شدند. سپس عنوان و چکیده مقالات توسط دو محقق به طور مستقل بررسی شد و نسخه‌های تکراری حذف شدند. پس از آن متن کامل مقالات برگزیده مورد ارزیابی قرار گرفت و مقالاتی که منطبق با معیارهای ورود بودند وارد مطالعه شدند. هرگونه اختلاف نظر بین دو محقق از طریق بحث یا مشورت با محقق سوم و توافق و اجماع میان آن‌ها برطرف گردید.

ارزیابی کیفیت

کیفیت مطالعات موجود در این مرور سیستماتیک و متاآنالیز توسط دو محقق مستقل با استفاده از مقیاس نیوکاسل-اتاوا (NOS) مورد ارزیابی قرار گرفت (۳۵). این مقیاس ابزاری است که به طور خاص برای ارزیابی کیفیت روش اجرای مطالعات غیرتصادفی مانند تحقیقات مشاهده‌ای طراحی شده است. مطالعات براساس مقیاس NOS در سه بخش انتخاب گروه‌های مطالعه، مقایسه گروه‌ها و تعیین مواجهه یا پیامد ارزیابی می‌شوند. NOS برای مطالعات مورد شاهدهی و کوهورت، حداکثر نه امتیاز را اختصاص می‌دهد، در حالی که مطالعات مقطعی می‌توانند حداکثر تا هشت امتیاز را دریافت کنند. این امتیازدهی شامل حداکثر چهار امتیاز برای انتخاب، دو امتیاز برای مقایسه‌پذیری و سه امتیاز برای نتایج است (۳۶). در این مرحله کیفیت مقالات به صورت خوب، نسبتاً خوب و ضعیف ارزیابی شد.

علاوه بر این، کیفیت شواهد حاصل از مطالعات با استفاده از ابزار گرید (درجه بندی توصیه، ارزیابی، توسعه و ارزشیابی) مورد ارزیابی قرار گرفت (۳۷). این ابزار کیفیت شواهد را با در نظر گرفتن عواملی مانند خطر سوگیری، ناهمگونی (Inconsistency)، عدم دقت (Imprecision)، غیر مستقیم بودن (Indirectness) و سایر ملاحظات مرتبط تعیین می‌کند. در نهایت شواهد در ۴ سطح با کیفیت بالا، کیفیت متوسط، کیفیت پایین و کیفیت بسیار پایین طبقه‌بندی شدند.

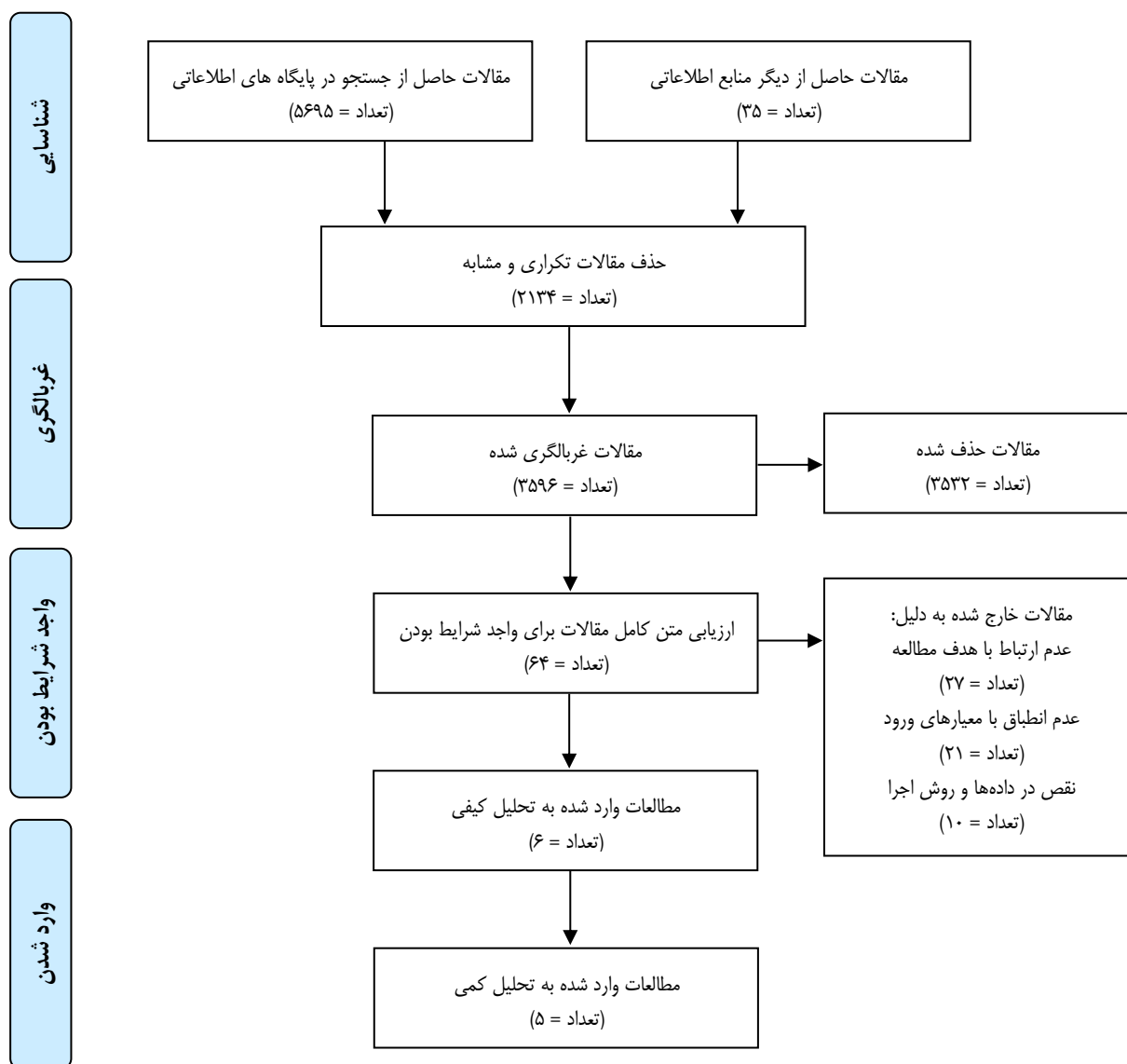
استخراج داده‌ها

داده‌های مطالعات واجد شرایط با استفاده از یک چک لیست از پیش تنظیم شده استخراج و سپس در نرم‌افزار Excel ثبت شدند. این چک لیست شامل اطلاعات مربوط به نام نویسنده، سال انتشار، کشور، نوع مطالعه، مشخصات شرکت کنندگان، گروه کنترل، حجم نمونه، نوع نمونه، مدت و شدت مواجهه با PAHs، روش‌های ارزیابی مواجهه، پیامدهای بارداری و یافته‌های اصلی بود.

ترکیب نتایج و تجزیه و تحلیل آماری

تعدادی از مطالعات با وجود گزارش ارتباط مواجهه با PAHs و زایمان زودرس، به دلیل ناهمگونی در جمعیت‌ها، متابولیت‌های PAHs، نوع پیامدها، و نتایج مانند اختلاف میانگین، ضریب همبستگی، ضریب بتا و نسبت شانس (ORs) در متاآنالیز گنجانده نشدند. داده‌های جمع‌آوری شده از چنین مطالعاتی به طور سیستماتیک مورد بررسی قرار گرفتند و از نرم‌افزارهای © GraphPad Prism 9 و Excel برای ارائه یافته‌های اصلی آن‌ها از طریق جدول و نمودار انباشت (Forest Plot) استفاده شد. نتایج مطالعات برای پیامد

زایمان زودرس با استفاده از مدل اثرات تصادفی برای تخمین اندازه اثر کلی و نسبت شانس با فاصله اطمینان ۹۵ درصد آنالیز شدند. ناهمگونی آماری بین مطالعات با استفاده از آزمون Q کوکران و کمیت ناهمگونی با استفاده از شاخص I^2 (I-squared) بررسی شد. آنالیز حساسیت (Sensitivity Analysis) از طریق روش خارج کردن یک به یک مطالعات (leave-one-out) برای بررسی اثر هر مطالعه در نتیجه کلی متاآنالیز استفاده شد. سوگیری انتشار با استفاده از نمودار کیفی (Funnel plot) و آزمون‌های بگ (Begg's test) و ایگر (Egger's test) ارزیابی شد و با در نظر گرفتن احتمال سوگیری انتشار، تعدیل نتایج با روش Trim and Fill انجام شد. همچنین تحلیل متارگرسیون برای شناسایی منابع ناهمگونی با استفاده از سال انتشار به عنوان متغیر مستقل و اندازه اثر به عنوان متغیر وابسته انجام شد. برای تجزیه و تحلیل داده‌ها از نرم‌افزار آماری STATA نسخه ۱۷ (Stata Corp; College Station; TX, USA) استفاده شد و سطح معناداری در این مطالعه ۰/۰۵ در نظر گرفته شد.



شکل-۱. فرایند جستجو و غربالگری مقالات وارد شده به مرور سیستماتیک و متاآنالیز

نتایج

نتایج جستجو و انتخاب مطالعه

پس از جستجوی اولیه در پایگاه‌های اطلاعاتی، ۵۶۹۵ مقاله به دست آمد. ۳۵ مقاله دیگر نیز از طریق بررسی لیست منابع مقالات انتخاب شده شناسایی شد که در مجموع ۵۷۳۰ مقاله بازیابی گردید. پس از حذف مقالات تکراری و غربالگری براساس عناوین و چکیده، ۶۴ مقاله برای ارزیابی متن کامل بر اساس معیارهای انتخاب شناسایی شدند. در این فرایند، ۵۸ مقاله به دلیل عدم انطباق با معیارهای ورود، عدم ارتباط با هدف مطالعه و نقص در داده‌ها حذف شدند و در نهایت ۶ مقاله به مطالعه مرور سیستماتیک و متآنالیز وارد شدند (شکل ۱).

ویژگی‌های مطالعات

مشخصات مطالعات منتخب در جدول ۱ ارائه شده است. از مجموع مطالعات، ۴ مطالعه در امریکا (۳۰،۳۱،۳۸،۳۹)، یک مطالعه در چین (۴۰) و یک مطالعه در هند (۴۱) انجام شده بود. کل حجم نمونه در این مطالعات ۴۵۱۵۸ نفر بود که کمترین و بیشترین حجم نمونه به ترتیب مربوط به مطالعات Agarwal و همکاران (۲۰۱۸)

و Padula و همکاران (۲۰۱۴) بود (۳۰،۴۱). طراحی مطالعات شامل ۳ مطالعه کوهورت (۳۰،۳۸،۳۹)، ۲ مطالعه مورد شاهدی (۴۰،۴۱) و یک مطالعه مقطعی (۳۱) بود که در بازه سال‌های ۲۰۰۸ تا ۲۰۲۲ انجام شده بودند (جدول ۱).

ارزیابی خطر سوگیری

خطر سوگیری (کیفیت) در مطالعات وارد شده با استفاده از مقیاس NOS ارزیابی شد و بر اساس استانداردهای آژانس تحقیقات و کیفیت مراقبت‌های بهداشتی (AHRQ)، مطالعات به سه دسته خوب (≤ 6 امتیاز)، نسبتاً خوب (۵-۴ امتیاز) و ضعیف (≥ 3 امتیاز) طبقه‌بندی شدند. این ارزیابی برای مطالعات وارد شده نشان داد ۴ مطالعه (۶۷٪) کیفیت خوب (۳۰،۳۱،۳۹،۴۰) و ۲ مطالعه (۳۳٪) کیفیت نسبتاً خوب (۳۸،۴۱) داشتند و هیچ مطالعه‌ای امتیاز کیفیت پایین دریافت نکرد. کیفیت شواهد مطالعات وارد شده به آنالیز با استفاده از ابزار گرید (GRADE)، بالا ارزیابی شد که نشان می‌دهد یافته‌ها در تمام مطالعات قابل اعتماد و موثر بودند و قدرت شواهد نتیجه نهایی نشان‌دهنده سطح بالایی از اطمینان برای ارتباط مواجهه مادر با PAHs و زایمان زودرس است (جدول ۲).

جدول ۱- ویژگی‌های مطالعات وارد شده در مرور سیستماتیک و متآنالیز برای ارزیابی ارتباط بین مواجهه با PAHs و زایمان زودرس

نویسنده اول / سال (رفرنس)	نوع مطالعه	کشور	حجم نمونه	نوع نمونه	نسبت شانس OR	فاصله اطمینان ۹۵٪ حد پایین حد بالا	* امتیاز ارزیابی کیفیت مطالعه
Choi et al., 2008 (۳۸)	کوهورت	امریکا	۶۱۶	پایش هوا	۴/۶۷	۱/۸۴ ۱۱/۸۸	۵ (نسبتاً خوب)
Padula et al., 2014 (۳۰)	کوهورت	امریکا	۴۲۹۰۴	پایش هوا	۲/۷۴	۲/۲۴ ۳/۳۴	۹ (خوب)
Freije et al., 2021 (۳۹)	کوهورت	امریکا	۱۶۷۷	ادرار	۱/۰۷	۰/۷۱ ۱/۶۱	۷ (خوب)
Agarwal et al., 2017 (۴۱)	مورد شاهد	هند	۸۴	بافت جفت	-	- -	۵ (نسبتاً خوب)
Zhao et al., 2022 (۴۰)	مورد شاهد	چین	۱۶۵	خون	۲/۰۵	۱/۰۵ ۴/۰۱	۸ (خوب)
Suter et al., 2019 (۳۱)	مقطعی	امریکا	۱۰۴	بافت جفت	۱/۶۶	۱/۰۵ ۲/۶۰	۷ (خوب)

* نتایج ارزیابی کیفیت مطالعات وارد شده با استفاده از مقیاس NOS و طبقه‌بندی آن‌ها براساس استانداردهای AHRQ

جدول ۲- ارزیابی کیفیت شواهد مطالعات وارد شده براساس ابزار GRADE

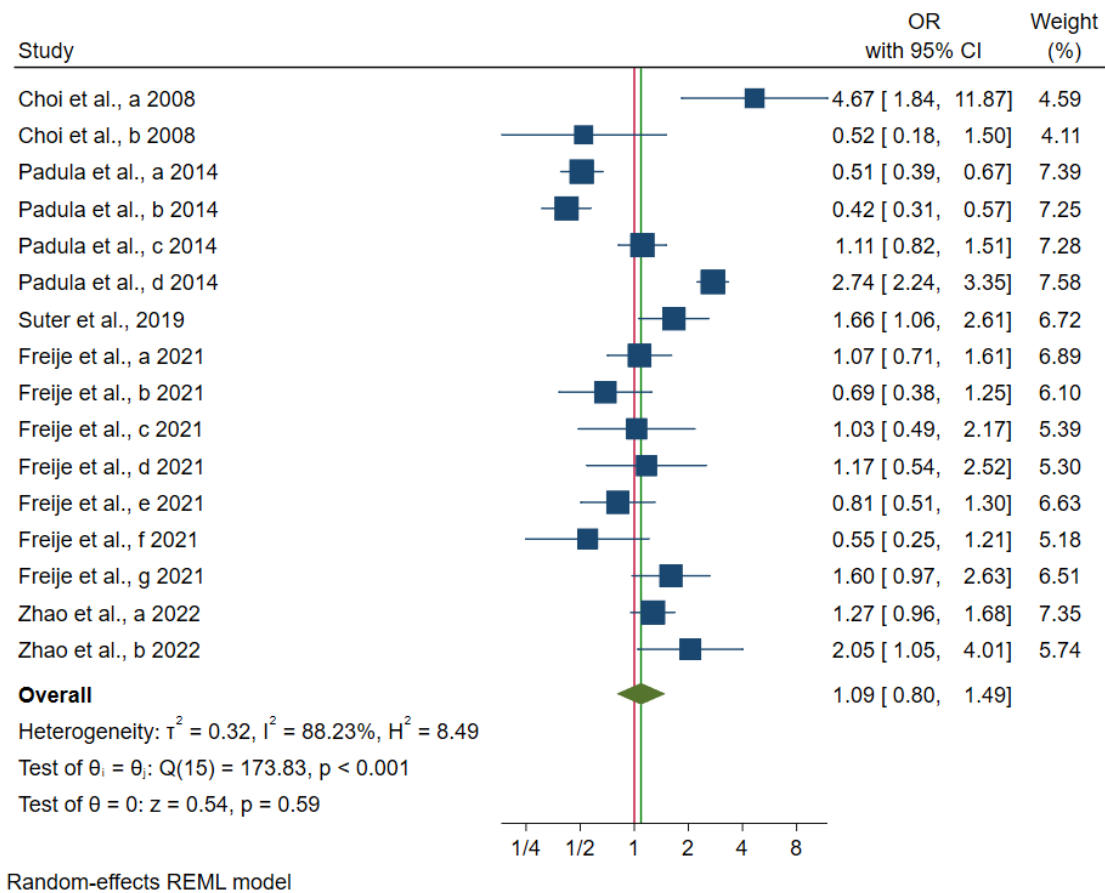
تعداد مطالعه	نوع مطالعه	ارزیابی کیفیت شواهد				درجه اطمینان
		خطر سوگیری	ناهمگونی	غیر مستقیم بودن	عدم دقت	
۶	غیر تصادفی	بی اهمیت	بی اهمیت	بی اهمیت ^b	بی اهمیت ^c	بالا ⊕⊕⊕⊕

^b از طریق آنالیز زیرگروه‌ها می‌توان دلایل احتمالی برای ایجاد درجه‌ای از غیرمستقیم بودن مطالعات را توضیح داد.
^c احتمالاً برخی از مطالعات به دلیل فقدان اهداف از پیش تعیین شده و معیارهای واجد شرایط، وارد مطالعه نشده‌اند.

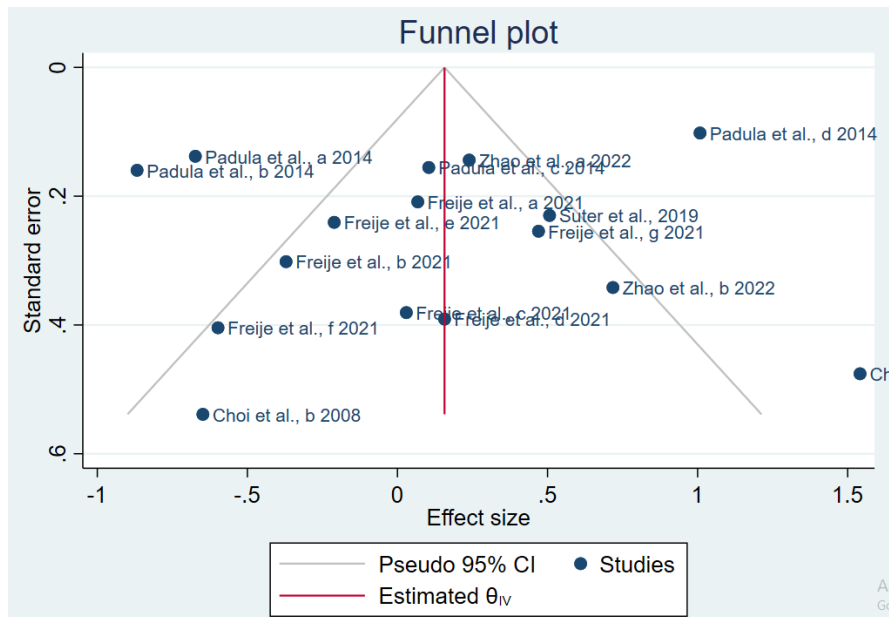
پیامد زایمان زودرس

ارتباط بین مواجهه مادر با PAHs و زایمان زودرس در شش مطالعه بررسی شد. Choi و همکاران (۲۰۰۸) از طریق پایش کیفیت هوا و اندازه‌گیری غلظت آلاینده‌ها، دریافتند که مواجهه قبل از تولد با PAH موجب افزایش خطر زایمان زودرس در بین آمریکایی‌های آفریقایی تبار می‌شود (OR: ۴/۶۷۶؛ ۹۵٪ CI: ۱/۸۳۹-۱۱/۸۸۶) در حالی که چنین ارتباطی را در جمعیت دومینیک‌ها مشاهده

نکردند (۳۸). Padula و همکاران (۲۰۱۴) ارتباط مواجهه با PAH در طول ۶ هفته آخر بارداری و افزایش خطر زایمان زودرس در هفته‌های ۲۰ تا ۲۷ را گزارش کردند (OR: ۲/۷۴؛ ۹۵٪ CI: ۲/۲۴-۳/۳۴). Suter و همکاران (۲۰۱۹) ارتباط معناداری بین سطوح PAH و زایمان زودرس به ویژه با قرار گرفتن در معرض ترکیب دی بنز [h, a] آتراسن (DBA) شناسایی کردند (OR: ۲/۶۰۱-۱/۰۵۶؛ ۹۵٪ CI: ۱/۶۶) (OR: ۱/۰۵۶؛ ۹۵٪ CI: ۱/۰۵۶) Zhao و همکاران (۲۰۲۲)



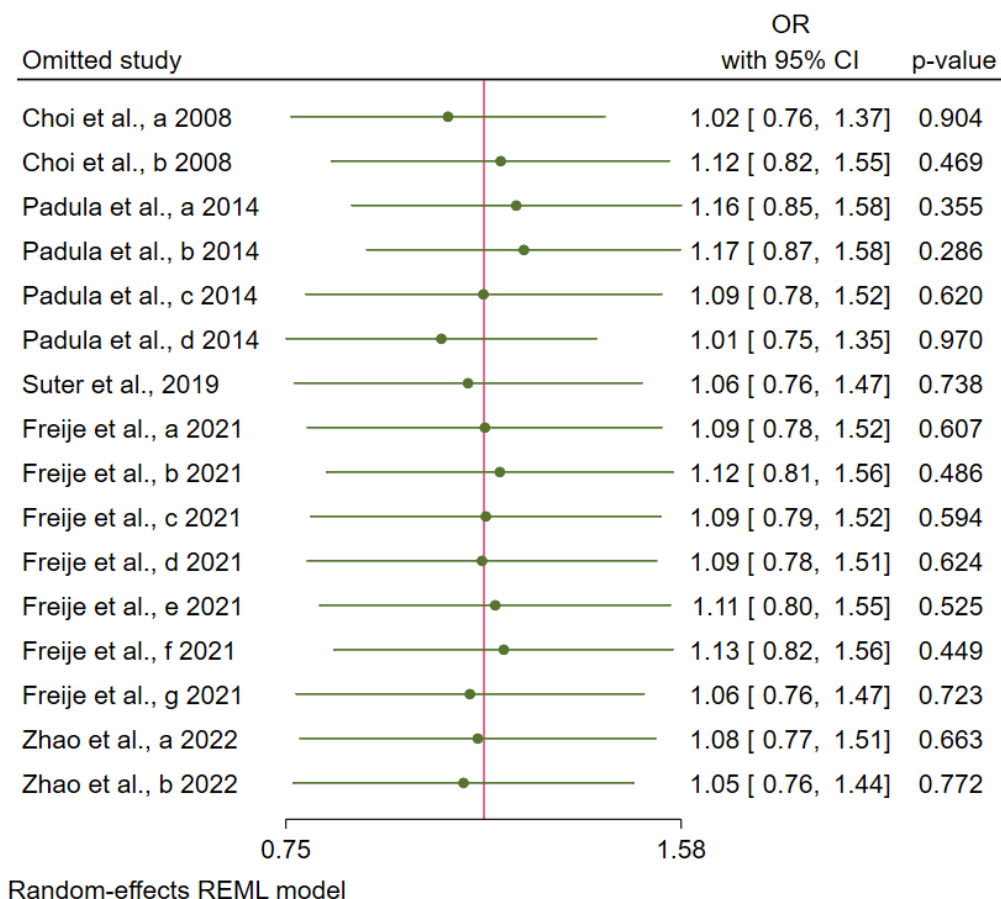
شکل-۲. نمودار انباشت ارتباط بین مواجهه مادر با PAHs و زایمان زودرس براساس مدل اثر تصادفی



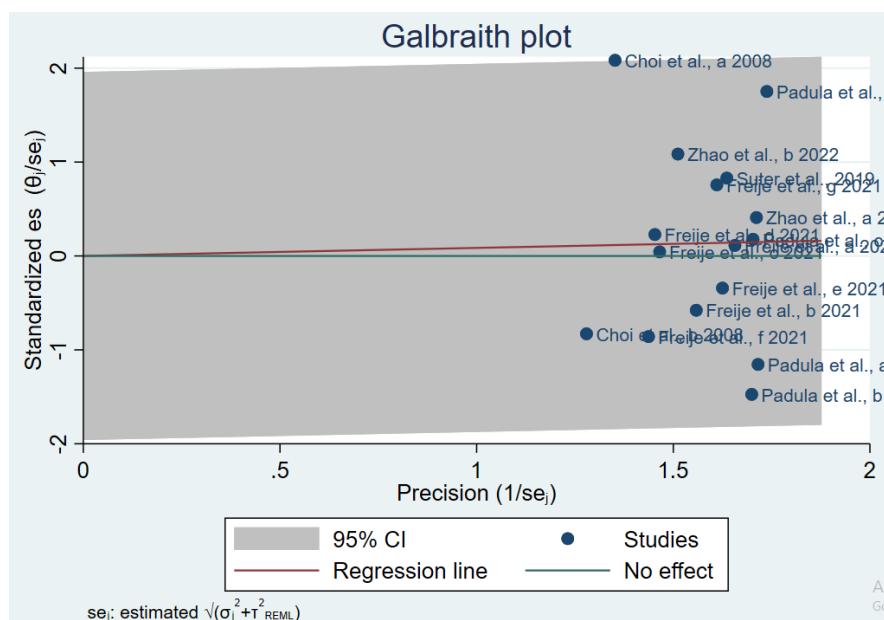
شکل-۳. نمودار کیفی ارزیابی سوگیری انتشار در بررسی ارتباط بین مواجهه با PAHs و زایمان زودرس

نیز در مطالعه خود افزایش خطر زایمان زودرس را در مادران در معرض غلظت بالای ترکیبات بنزو [a] پیرن-DNA گزارش کردند (OR: ۲/۰۵؛ ۹۵٪ CI: ۱/۰۵-۴/۰۱) (۴۰). در مقابل، مطالعات Agarwal و همکاران (۲۰۱۸) بین PAHs (به جز غلظت‌های

مرداد و شهریور ۱۴۰۳



شکل-۴. آنالیز حساسیت ارتباط بین مواجهه با PAHs و زایمان زودرس



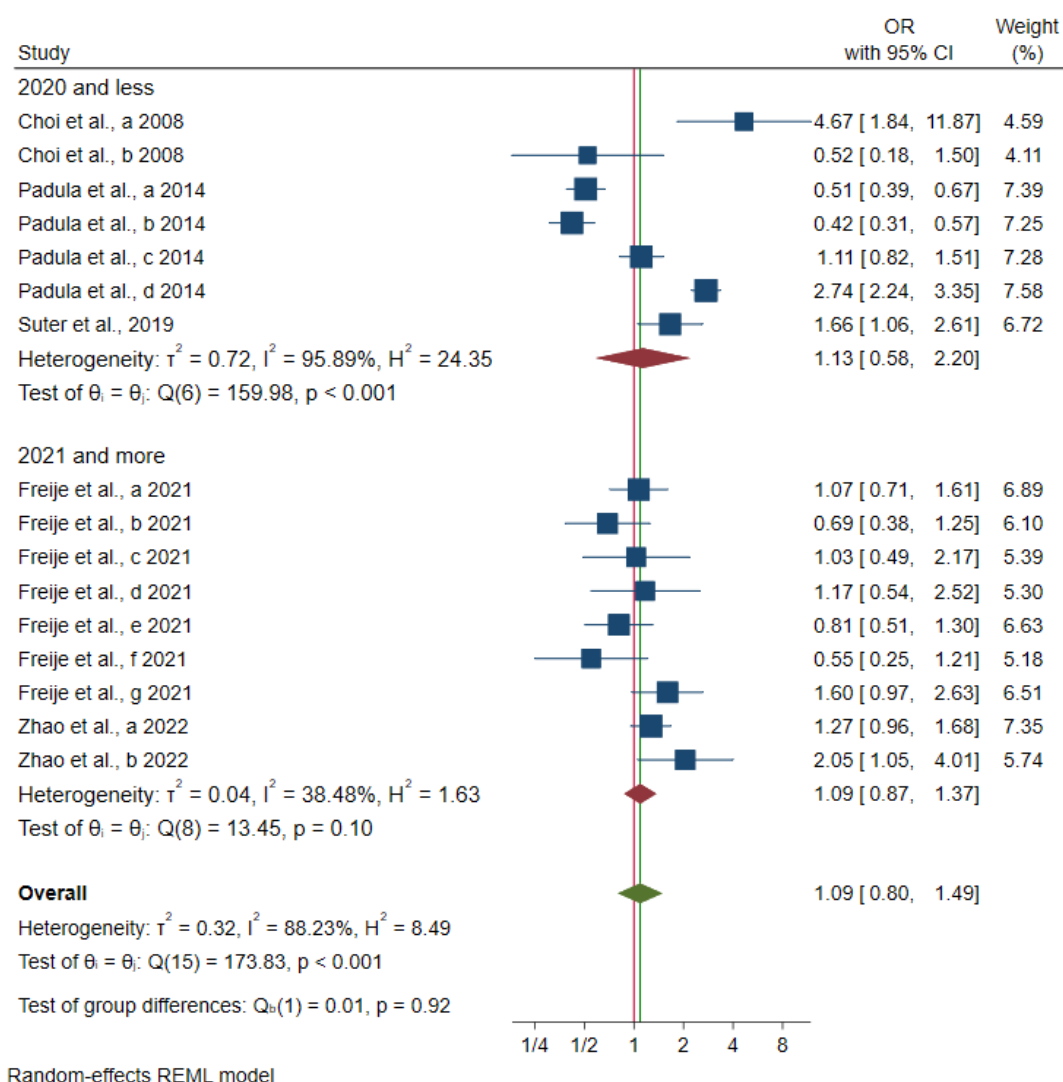
شکل-۵. نمودار گالبریت برای ارزیابی ناهمگونی مطالعات در ارتباط مواجهه با PAHs و زایمان زودرس

نتایج متاآنالیز زایمان زودرس و مواجهه با PAHs
 متاآنالیز داده‌های پنج مطالعه (۳۰-۴۰، ۳۱، ۳۸) برای ارزیابی ارتباط بین مواجهه با متابولیت‌های PAH و زایمان زودرس نشان داد که ارتباط

بالای بنزو [a] پیرن) و زایمان زودرس و همچنین Freije و همکاران (۲۰۲۲) بین متابولیت‌های ادراری PAH و خطر زایمان زودرس ارتباط معناداری مشاهده نکردند (۳۹، ۴۱).

از مطالعات وارد شده قرار ندارد. آنالیز زیرگروه‌ها بر اساس سال انتشار انجام شد و مطالعات به قبل و بعد از سال ۲۰۲۰ متمایز شدند (شکل ۶). نتایج نشان داد که ارتباط معناداری بین مطالعات منتشر شده قبل از سال ۲۰۲۰ (OR: ۱/۱۳؛٪۹۵ CI: ۰/۵۸-۲/۲۰) با ناهمگونی قابل توجه ($I^2 = ۹۵/۸۹$ ؛ $P < ۰/۰۰۱$) در بین این مطالعات وجود ندارد. به طور مشابه، مطالعات منتشر شده بعد از سال ۲۰۲۰ (OR: ۴/۶۷۶؛٪۹۵ CI: ۱/۸۳۹-۱۱/۸۸۶) نیز ارتباط معناداری را با عدم ناهمگونی ($I^2 = ۳۸/۴۸$ ؛ $P = ۰/۱۰۰$) در بین این مطالعات نشان ندادند. علاوه بر این، تحلیل متارگرسیون بین متغیر سال انتشار و ناهمگونی بین مطالعات ارتباط معناداری مشخص نکرد (β : -۰/۰۰۵۸۸؛٪۹۵ CI: -۰/۰۷۸۵-۰/۰۶۶۸؛ $P = ۰/۸۷۴$).

معناداری بین PAHs و زایمان زودرس وجود ندارد ($P = ۰/۵۹$)؛ نتیجه شاخص I^2 و نتایج هتروژنیته قابل توجهی را در بین مطالعات نشان داد ($P < ۰/۰۰۱$)؛ ($I^2 = ۸۸٪/۲۳$) (شکل ۲). با توجه به آنالیز نمودار کیفی و نتایج آزمون همبستگی رتبه‌ای بگ ($P = ۰/۹۶۴$) و آزمون رگرسیون خطی ایگر ($P = ۰/۸۵۵$) سوگیری انتشار قابل توجهی در نتایج به دست آمده وجود ندارد (شکل ۳). آنالیز حساسیت و نمودار گالبریت (Galbraith plot) برای ارزیابی ناهمگونی استفاده شد (شکل ۴ و ۵). بعد از حذف هر مطالعه و آنالیز مجدد داده‌ها تغییری در نتیجه نهایی متاآنالیز حاصل نشد که نشان می‌دهد نتایج از پایایی و اعتبار برخوردار بوده و نسبت شانس برآورد شده تحت تاثیر نتایج هیچکدام



شکل-۶. آنالیز زیر گروه‌ها در بررسی ارتباط بین مواجهه با PAHs و زایمان زودرس براساس سال انتشار

که در بسیاری از کشورهای صنعتی رو به افزایش است و سالانه هزینه‌های بالایی را به جامعه تحمیل می‌کند (۳۰،۴۲). زایمان زودرس شایع‌ترین علت مرگ و میر نوزادان و کودکان زیر ۵ سال است و با خطر اختلالات شناختی، مشکلات رفتاری، تکامل سیستم

بحث

سن حاملگی در بدو تولد یک شاخص مهم سلامتی در دوره نوزادی تا بزرگسالی است (۳۹). زایمان زودرس (Preterm Birth) به تولد نوزاد قبل از ۳۷ هفته کامل بارداری اطلاق می‌شود

زمینه وسیعی از مواجهه را نشان دادند و اگرچه ویژگی های فردی نقشی در آن‌ها نداشتند ولی می‌توانستند تحت تاثیر تنوع در سطوح مواجهه قرار گیرند. این محدودیت‌ها اهمیت انتخاب روش‌های ارزیابی مواجهه بر اساس اهداف مطالعه و جمعیت مورد بررسی، و همچنین مزایای بالقوه استفاده از روش‌های مکمل برای دستیابی به درک جامع‌تری از مواجهه با PAH و اثرات آن را نشان می‌دهد. علاوه بر روش‌های ارزیابی مواجهه، تفاوت در نوع مطالعه، جمعیت‌ها، مکان‌های جغرافیایی، مواد شیمیایی خاص، طول مدت و زمان مواجهه در دوران بارداری، و ویژگی‌های جمعیت‌شناختی مانند نژاد و وضعیت اجتماعی-اقتصادی، احتمالاً در ناهمگونی‌های مشاهده شده در نتایج مطالعات نقش داشتند.

نقاط قوت و محدودیت‌ها

از نقاط قوت این مطالعه می‌توان به استراتژی جستجوی کامل بدون محدودیت زمانی و ارزیابی دقیق کیفیت مقالات با استفاده از رویکردهای NOS و GRADE اشاره کرد. با این حال، محدودیت‌هایی وجود دارد که باید در نظر گرفته شود. ناهمگونی در مطالعات وارد شده از نظر نوع مطالعه، جمعیت، روش‌های ارزیابی و نوع نمونه‌های بیولوژیکی می‌تواند بر یافته‌های کلی مطالعه تاثیر بگذارد و توانایی انجام متآنالیز را محدود کند. علی‌رغم یک استراتژی جستجوی جامع، احتمال سوگیری انتشار وجود دارد که نمی‌توان آن را به طور کامل رد کرد و همچنان نتایج باید با احتیاط تفسیر شوند.

نتیجه‌گیری

این بررسی سیستماتیک و متآنالیز نشان داد ارتباط معناداری بین مواجهه قبل از تولد مادر با متابولیت های PAH و زایمان زودرس وجود ندارد. با این حال، شواهد موجود برای تعیین قطعی اثرات مواجهه محیطی و شغلی PAH با سلامت باروری کافی نیست. ترکیب مطالعات با بررسی انواع مواجهه با متابولیت های

عصبی و نقص شنوایی و بینایی در دوران کودکی همراه است (۳۹،۴۲). مطالعات متعددی رابطه بین آلاینده‌های زیست محیطی و زایمان زودرس را بررسی کرده‌اند، که بسیاری از آن‌ها در ارتباط با آلاینده‌های شاخص از جمله PAHs هستند (۴۳). با این حال، نتایج متناقضی در رابطه با PAHs و زایمان زودرس گزارش کرده‌اند. این مرور سیستماتیک و متآنالیز شواهد علمی و دانش فعلی را برای ارزیابی مجدد و دقیق ارتباط بین قرار گرفتن در معرض PAHs و زایمان زودرس را تا ۱۶ ژوئن ۲۰۲۴ بررسی می‌کند. در این مطالعه یافته‌های ۶ مقاله واجد شرایط که در کل شامل ۴۵۱۵۸ نفر بود، مورد استفاده قرار گرفت.

ارزیابی پیامد زایمان زودرس در مطالعات منتخب نشان از تنوع یافته‌ها و تاکید بر آنالیز آن‌ها داشت. مطالعات Choi و همکاران، Padula و همکاران، Suter و همکاران و Zhao و همکاران به ارتباط معناداری بین مواجهه قبل از تولد مادر با PAHs و زایمان زودرس دست یافتند (۳۰،۳۱،۳۸،۴۰)، در حالی که در مطالعات Agarwal و همکاران و Freije و همکاران، ارتباط معنادار و یا حتی رابطه معکوس بین مواجهه با PAHs و زایمان زودرس مشاهده نشد (۳۹،۴۱). با توجه به نتایج مطالعه مرور سیستماتیک و متآنالیز حاضر ارتباط معناداری بین مواجهه مادر با PAHs و زایمان زودرس مشاهده نشد، با این وجود ناهمگونی قابل توجهی را در بین مطالعات نشان داد.

مواجهه با PAHs در دوران بارداری می‌تواند از منابع مختلفی مانند آلودگی هوا، آلودگی آب، دود تنباکو، رژیم غذایی و عوامل شغلی ناشی شود (۴۳-۴۵). در مطالعات بررسی شده، روش‌های مختلفی برای ارزیابی مواجهه با PAH مورد استفاده قرار گرفته است که هر کدام نقاط قوت و محدودیت‌های خاص خود را داشتند. مطالعاتی که از روش‌های دقیق‌تر برای ارزیابی مواجهه استفاده کردند، به‌ویژه آن‌هایی که در سال‌های اخیر منتشر شده‌اند، تمایل به ارائه نتایج قابل اعتمادتری دارند. برای تأیید این موضوع، سال انتشار به عنوان یک منبع مهم ناهمگونی در مطالعات ارزیابی پیامد زایمان زودرس از طریق تحلیل متارگرسیون و آنالیز زیرگروهی شناسایی شد. در این مطالعات مواجهه با PAH از طریق روش‌های مختلف مانند اندازه‌گیری مواجهه محیطی توسط دستگاه‌های پایش هوا (۳۰)، پایش شخصی (۳۸) و اندازه‌گیری سطح آلاینده‌ها در خون بند ناف، جفت و ادرار مادر (۳۹،۳۱،۴۱) ارزیابی شده است. اندازه‌گیری PAHs در نمونه‌های بیولوژیکی مانند ادرار و خون نشان‌دهنده شواهد مستقیمی از مواجهه داخلی بود. آنالیز ادرار در یکی از مطالعات غیر تهجمی و منعکس کننده مواجهه اخیر بود، که می‌توانست تحت تاثیر تفاوت‌های متابولیک فردی و زمان نمونه‌گیری باشد (۳۹). در مطالعه دیگر که از آنالیز خون استفاده شده بود، اطلاعاتی را در مورد مواجهه سیستمیک نشان داد، اما شامل روش‌های تهجمی‌تر بود که می‌توانست تحت تاثیر متابولیسم بدن و توزیع PAHs قرار گیرد (۴۰). ارزیابی‌های محیطی و شغلی

نکات بالینی کاربردی برای جوامع نظامی

- اشراف علمی بر عوامل مخاطره و تهدید زایمان زودرس در جوامع نظامی
- شناخت علمی عوامل مخاطره و تهدید زایمان زودرس قابل تعدیل در جوامع نظامی
- برنامه‌ریزی جهت حذف یا کاهش عوامل مخاطره و تهدید زایمان زودرس قابل تعدیل در جوامع نظامی
- شناخت علمی عوامل مخاطره و تهدید زایمان زودرس غیر قابل تعدیل در جوامع نظامی
- اجرای برنامه‌های پیشگیری از توسعه و افزایش عوامل مخاطره و تهدید زایمان زودرس غیر قابل تعدیل در جوامع نظامی

سیاستگذاران در اجرای مداخلات بهداشتی با هدف کاهش اثرات مواجهه با PAH، به ویژه در محیط‌های شغلی و جمعیت‌های پرخطر، برای محافظت از سلامت باروری مفید باشد.

تشکر و قدردانی: با تشکر از همکاری‌ها، راهنمایی‌ها و مشاوره‌های واحد توسعه تحقیقات بالینی بیمارستان بقیه الله (عج).

تضاد منافع: نویسندگان تصریح می‌کنند که هیچ‌گونه تضاد منافعی در مطالعه حاضر وجود ندارد.

منابع

- Patel AB, Shaikh S, Jain KR, Desai C, Madamwar D. Polycyclic aromatic hydrocarbons: sources, toxicity, and remediation approaches. *Frontiers in Microbiology*. 2020;11:562813. doi:10.3389/fmicb.2020.562813
- Chen BH, Inbaraj BS, Hsu KC. Recent advances in the analysis of polycyclic aromatic hydrocarbons in food and water. *Journal of Food and Drug Analysis*. 2022;30(4):494-522. doi:10.38212/2224-6614.3429
- Akyüz M, Çabuk H. Gas-particle partitioning and seasonal variation of polycyclic aromatic hydrocarbons in the atmosphere of Zonguldak, Turkey. *Science of the Total Environment*. 2010;408(22):5550-8. doi:10.1016/j.scitotenv.2010.07.063
- Gao P, da Silva EB, Townsend T, Liu X, Ma LQ. Emerging PAHs in urban soils: concentrations, bioaccessibility, and spatial distribution. *Science of the Total Environment*. 2019;670:800-5. doi:10.1016/j.scitotenv.2019.03.247
- Gao P, Xu M, Liu Y, da Silva EB, Xiang P, Ma LQ. Emerging and legacy PAHs in urban soils of four small cities: Concentrations, distribution, and sources. *Science of the Total Environment*. 2019;685:463-70. doi:10.1016/j.scitotenv.2019.05.403
- Drwal E, Rak A, Gregoraszczyk EL. polycyclic aromatic hydrocarbons (PAHs)—action on placental function and health risks in future life of newborns. *Toxicology*. 2019;411:133-42. doi:10.1016/j.tox.2018.10.003
- Kim KH, Jahan SA, Kabir E, Brown RJ. A review of airborne polycyclic aromatic hydrocarbons (PAHs) and their human health effects. *Environment International*. 2013;60:71-80. doi:10.1016/j.envint.2013.07.019
- Zheng H, Xing X, Hu T, Zhang Y, Zhang J, Zhu G, et al. Biomass burning contributed most to the human cancer risk exposed to the soil-bound PAHs from Chengdu Economic Region, western China. *Ecotoxicology and Environmental Safety*. 2018;159:63-70. doi:10.1016/j.ecoenv.2018.04.065
- Abdel-Shafy HI, Mansour MS. A review on polycyclic aromatic hydrocarbons: source, environmental impact, effect on human health and remediation. *Egyptian Journal of Petroleum*. 2016;25(1):107-23. doi:10.1016/j.ejpe.2015.03.011
- Sankar TK, Kumar A, Mahto DK, Das KC, Narayan P, Fukate M, et al. The health risk and source assessment of polycyclic aromatic hydrocarbons (PAHs) in the soil of industrial cities in India. *Toxics*. 2023;11(6):515. doi:10.3390/toxics11060515
- Fakinle BS, Odekanle EL, Ike-Ojukwu C, Sonibare OO, Falowo OA, Olubiyo FW, et al. Quantification and health impact assessment of polycyclic aromatic hydrocarbons (PAHs) emissions from crop residue combustion. *Heliyon*. 2022;8(3). doi:10.1016/j.heliyon.2022.e09113
- Zhao X, Gao J, Zhai L, Yu X, Xiao Y. Recent evidence on polycyclic aromatic hydrocarbon exposure. *Healthcare*. 2023;11(13):1958. doi:10.3390/healthcare11131958
- Das AK, Bhattacharya D, Das A, Nath S, Bandyopadhyay S, Nanda PK, et al. Current innovative approaches in reducing polycyclic aromatic hydrocarbons (PAHs) in processed meat and meat products. *Chemical and Biological Technologies in Agriculture*. 2023;10(1):109. doi:10.1186/s40538-023-00483-8
- Oliveira M, Capelas S, Delerue-Matos C, Morais S. Grill workers exposure to polycyclic aromatic hydrocarbons: levels and excretion profiles of the urinary biomarkers. *International Journal of Environmental Research and Public Health*. 2021;18(1):230. doi:10.3390/ijerph18010230
- Lee KJ, Choi K. Non-carcinogenic health outcomes associated with polycyclic aromatic hydrocarbons (PAHs) exposure in humans: an umbrella review. *Exposure and Health*. 2023;15(1):95-111. doi:10.1007/s12403-022-00475-3
- El-Sikaily A, Helal M, Nsonwu-Anyanwu AC, Azab H, Abd ElMoneim N, Farahat EO, et al. Impacts of PAH accumulation on reproductive hormones, indices of oxidative stress and BPDE-albumin adduct in women with recurrent pregnancy loss. *Toxicological Research*. 2023;39(3):517-31. doi:10.1007/s43188-023-00181-5
- Bukowska B, Duchnowicz P. Molecular mechanisms of action of selected substances involved in the reduction of benzo [a] pyrene-induced oxidative stress. *Molecules*. 2022;27(4):1379. doi:10.3390/molecules27041379

18. Bukowska B, Mokra K, Michałowicz J. Benzo [a] pyrene—Environmental occurrence, human exposure, and mechanisms of toxicity. *International Journal of Molecular Sciences*. 2022;23(11):6348. doi:10.3390/ijms23116348
19. Dai Y, Xu X, Huo X, Faas MM. Effects of polycyclic aromatic hydrocarbons (PAHs) on pregnancy, placenta, and placental trophoblasts. *Ecotoxicology and Environmental Safety*. 2023; 262:115314. doi:10.1016/j.ecoenv.2023.115314
20. Cathey AL, Watkins DJ, Rosario ZY, Vega CM, Loch-Carusio R, Alshawabkeh AN, et al. Polycyclic aromatic hydrocarbon exposure results in altered CRH, reproductive, and thyroid hormone concentrations during human pregnancy. *Science of the Total Environment*. 2020;749:141581. doi:10.1016/j.scitotenv.2020.141581
21. Wang X, Li A, Xu Q. The association between urinary polycyclic aromatic hydrocarbons metabolites and Type 2 diabetes mellitus. *International Journal of Environmental Research and Public Health*. 2022;19(13):7605. doi:10.3390/ijerph19137605
22. Mallah MA, Changxing L, Mallah MA, Naveed M, Liu Y, Noreen S, et al. Association of urinary polycyclic aromatic hydrocarbon metabolites and cardiovascular disease among US population: a cross-sectional study. *Environmental Research*. 2022;209:112775. doi:10.1016/j.envres.2022.112775
23. Kakavandi B, Rafiemanesh H, Giannakis S, Beheshtaeen F, Samoili S, Hashemi M, et al. Establishing the relationship between Polycyclic Aromatic Hydrocarbons (PAHs) exposure and male infertility: A systematic review. *Ecotoxicology and Environmental Safety*. 2023;250:114485. doi:10.1016/j.ecoenv.2022.114485
24. Yang P, Wang YX, Chen YJ, Sun L, Li J, Liu C, et al. Urinary polycyclic aromatic hydrocarbon metabolites and human semen quality in China. *Environmental Science & Technology*. 2017;51(2): 958-67. doi:10.1021/acs.est.6b04810
25. Mandani P, Desai K, Highland H. Cytotoxic effects of benzene metabolites on human sperm function: an in vitro study. *International Scholarly Research Notices*. 2013;2013(1):397524. doi:10.1155/2013/397524
26. Wu X, Wang S, Lin X, Liang H, Wu Y, Tan Y, et al. Association between polycyclic aromatic hydrocarbons and infertility in US women: National Health and Nutrition Examination Survey 2013–2016. *Reproductive Toxicology*. 2024;125:108577. doi:10.1016/j.reprotox.2024.108577
27. Zhang L, Yang X. Association between exposure to polycyclic aromatic hydrocarbons and endometriosis: data from the NHANES 2001–2006. *Frontiers in Public Health*. 2024;11:1267124. doi:10.3389/fpubh.2023.1267124
28. MoghaddamHosseini V, Aval HE, Najafi ML, Lotfi H, Heydari H, Miri M, et al. The association between exposure to polycyclic aromatic hydrocarbons and birth outcomes: A systematic review and meta-analysis of observational studies. *Science of The Total Environment*. 2023;166922. doi:10.1016/j.scitotenv.2023.166922
29. Sun B, Wallace ER, Ni Y, Loftus CT, Szpiro A, Day D, et al. Prenatal exposure to polycyclic aromatic hydrocarbons and cognition in early childhood. *Environment International*. 2023;178: 108009. doi:10.1016/j.envint.2023.108009
30. Padula AM, Noth EM, Hammond SK, Lurmann FW, Yang W, Tager IB, et al. Exposure to airborne polycyclic aromatic hydrocarbons during pregnancy and risk of preterm birth. *Environmental Research*. 2014;135:221-6. doi:10.1016/j.envres.2014.09.014
31. Suter MA, Aagaard KM, Coarfa C, Robertson M, Zhou G, Jackson BP, et al. Association between elevated placental polycyclic aromatic hydrocarbons (PAHs) and PAH-DNA adducts from Superfund sites in Harris County, and increased risk of preterm birth (PTB). *Biochemical and Biophysical Research Communications*. 2019;516(2):344-9. doi:10.1016/j.bbrc.2019.06.049
32. Hudson-Hanley B, Smit E, Branscum A, Hystad P, Kile M. Prenatal Exposure to Polycyclic Aromatic Hydrocarbons (PAHs) and Adverse Birth Outcomes in Infants: A Systematic Review and Meta-Analysis. *InISEE Conference Abstracts*. 2022;2022(1). doi:10.1289/isee.2022.P-0440
33. Dehghani S, Fararouei M, Rafiee A, Hoepner L, Oskoei V, Hoseini M. Prenatal exposure to polycyclic aromatic hydrocarbons and effects on neonatal anthropometric indices and thyroid-stimulating hormone in a Middle Eastern population. *Chemosphere*. 2022;286:131605. doi:10.1016/j.chemosphere.2021.131605
34. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ*. 2021;372:n71. doi:10.1136/bmj.n71
35. Stang A. Critical evaluation of the Newcastle-Ottawa scale for the assessment of the quality of nonrandomized studies in meta-analyses. *European Journal of Epidemiology*. 2010;25:603-5. doi:10.1007/s10654-010-9491-z
36. Lo CK, Mertz D, Loeb M. Newcastle-Ottawa Scale: comparing reviewers' to authors' assessments. *BMC Medical Research Methodology*. 2014;14:1-5. doi:10.1186/1471-2288-14-45
37. Bezerra CT, Grande AJ, Galvão VK, Santos DH, Atallah ÁN, Silva V. Assessment of the strength of recommendation and quality of evidence: GRADE checklist. A descriptive study. *Sao Paulo Medical Journal*. 2022;140(6):829-36. doi:10.1590/1516-3180.2022.0043.R1.07042022
38. Choi H, Rauh V, Garfinkel R, Tu Y, Perera FP. Prenatal exposure to airborne polycyclic aromatic hydrocarbons and risk of intrauterine growth restriction. *Environmental Health Perspectives*. 2008;116(5):658-65. doi:10.1289/ehp.10958
39. Freije SL, Enquobahrie DA, Day DB, Loftus C, Szpiro AA, Karr CJ, Trasande L, Kahn LG, Barrett E, Kannan K, Bush NR. Prenatal exposure to polycyclic aromatic hydrocarbons and gestational age at birth. *Environment International*. 2022;164:

107246. doi:10.1016/j.envint.2022.107246
 40. Zhao N, Wu W, Cui S, Li H, Feng Y, Guo L, Zhang Y, Wang S. Effects of Benzo [a] pyrene-DNA adducts, dietary vitamins, folate, and carotene intakes on preterm birth: a nested case-control study from the birth cohort in China. *Environmental Health*. 2022;21(1):48. doi:10.1186/s12940-022-00859-7
 41. Agarwal P, Singh L, Anand M, Taneja A. Association between placental polycyclic aromatic hydrocarbons (PAHS), oxidative stress, and preterm delivery: a case-control study. *Archives of Environmental Contamination and Toxicology*. 2018;74:218-27. doi:10.1007/s00244-017-0455-0
 42. Deng K, Liang J, Mu Y, Liu Z, Wang Y, Li M, et al. Preterm births in China between 2012 and 2018: an observational study of more than 9 million

women. *The Lancet Global Health*. 2021;9(9): e1226-41. doi:10.1016/S2214-109X(21)00298-9
 43. Porpora MG, Piacenti I, Scaramuzzino S, Masciullo L, Rech F, Benedetti Panici P. Environmental contaminants exposure and preterm birth: a systematic review. *Toxics*. 2019;7(1):11. doi:10.3390/toxics7010011
 44. Yang Y, Wang T, Luo L, He Q, Guo F, Chen Z, et al. Co-exposure of polycyclic aromatic hydrocarbons and phthalates with blood cell-based inflammation in early pregnant women. *Toxics*. 2023;11(10):810. doi:10.3390/toxics11100810
 45. Yang L, Shang L, Wang S, Yang W, Huang L, Qi C, et al. The association between prenatal exposure to polycyclic aromatic hydrocarbons and birth weight: A meta-analysis. *PLoS One*. 2020; 15(8):e0236708. doi:10.1371/journal.pone.0236708