

## بررسی آلودگی هوا با نارسایی قلبی

مهسا بهنمون<sup>۱</sup>، محمد گرگ یراقی<sup>۱</sup>، معصومه صادقی<sup>۱</sup>، مهتاب کشوری<sup>۲</sup>، محدثه بهجتی<sup>۳\*</sup>، مهدی کوشک زری<sup>۳</sup>، مینا نغنائیان<sup>۲</sup>، نضال صراف زادگان<sup>۲</sup>

<sup>۱</sup> مرکز تحقیقات نارسایی قلبی، پژوهشکده قلب و عروق اصفهان، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان  
<sup>۲</sup> پژوهشکده قلب و عروق اصفهان، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان  
<sup>۳</sup> مرکز تحقیقات بازتوانی قلبی، پژوهشکده قلب و عروق اصفهان، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان

### چکیده

**سابقه و هدف:** این مطالعه به منظور تعیین ارتباط میزان آلودگی هوا و بروز یا تشدید علائم نارسایی قلبی (HF) که منجر به بستری شدن بیماران مراجعه کننده به بیمارستانهای دانشگاه علوم پزشکی اصفهان در سال ۱۳۹۰ شد انجام گرفت.

**روش بررسی:** این تحقیق با طراحی مورد-شاهدی (cass-control) بر روی ۱۲۰ بیمار مراجعه کننده به بیمارستان که مبتلا به HF تشخیص داده شدند و براساس دو شاخص ۲۴ ساعت پس از بروز علائم و زمان بستری در بیمارستان، و همچنین ۲۰ نفر گروه شاهد انجام شد. پس از تکمیل اطلاعات بیماران، غلظت آلاینده های هوا شامل میزان ذرات معلق (PM10) و گازها (CO, NO2, SO2) در طی ۲ روز قبل از بستری از سایت های هواشناسی موجود اخذ گردید. داده ها توسط نرم افزار SPSS و با استفاده از آزمون های T test و آزمون همبستگی پیرسون تحلیل شدند.

**یافته ها:** شاخص PM10، CO، NO2 و SO2 در بیماران مبتلا و غیر مبتلا به HF اختلاف معنی داری داشت (P < ۰/۰۰۱). بین سطح سرمی ESR و غلظت PM10 و NO2 ارتباط معنی دار، ولی بین غلظت SO2، CO و ESR ارتباط معنی دار مشاهده نشد. به علاوه غلظت آلاینده PM10 و CO نیز بر حسب سطح سرمی CRP اختلاف معنی داری داشت. غلظت NO2 و SO2 بر حسب سطح سرمی CRP و ICAM اختلاف معنی داری نداشت.

**نتیجه گیری:** ممکن است ارتباط قوی بین غلظت آلاینده های هوا و تشدید علائم نارسایی قلبی باشد.

**واژگان کلیدی:** نارسایی قلبی، آلودگی هوا، تنگی نفس، بستری شدن در بیمارستان.

### مقدمه

بیماری های قلبی عروقی (CVD) مسئول ۳۰٪ مورتالیتی در سطح جهان هستند (۱) و از میان آنها نارسایی قلبی (HF) یکی از مهم ترین و شایع ترین علل می باشد، به طوری که میزان بستری های بیمارستانی به دلیل HF افزایش چشمگیری

در طی دو دهه اخیر داشته است (۲). بنابراین شناسایی فاکتورهای مستعد کننده HF جبران نشده از اهمیت بالایی برخوردار است. بیماران با نارسایی قلبی در صورت کافی بودن مکانیسم های جبرانی و یا درمانی برای جبران و بالانس این اختلال، ممکن است برای مدت طولانی بدون علامت باشند. فاکتورهایی که به طور شایع باعث اختلال در این بالانس می شوند شامل درمان ناقص، فشارخون کنترل نشده، فیبریلاسیون دهلیزی یا هر نوع آریتمی، عفونت ها و ایسکمی یا انفارکتوس میوکارد می باشند (۳-۵). اگرچه افزایش کوتاه

آدرس نویسنده مسئول: اصفهان، پژوهشکده قلب و عروق اصفهان، مرکز تحقیقات نارسایی قلبی، دکتر محدثه بهجتی (e-mail: behjati@med.mui.ac.ir)

تاریخ دریافت مقاله: ۱۳۹۳/۴/۱۲

تاریخ پذیرش مقاله: ۱۳۹۳/۱۱/۸

(PM10,SO2,NO2,CO) و بستری شدن در بیمارستان با تشخیص نارسایی قلبی بررسی شود.

### مواد و روشها

این پژوهش با طراحی مورد-شاهدی (cass-control) انجام گرفت. بدین صورت که برای هر بیمار، یک روز از همان ماه بستری (به صورت یک روز مشابه از هفته- به عنوان مثال شنبه در صورتی که روز بستری شنبه بوده باشد) که احساس سلامتی بهتری داشته است، به عنوان کنترل همان فرد در نظر گرفته شد (۲۰، ۲۱). این مطالعه در سال ۱۳۹۰ در مرکز تحقیقات قلب و عروق اصفهان به انجام رسید. جامعه آماری مورد مطالعه شامل ۱۲۰ نفر از بیماران مراجعه کننده به بیمارستان‌های الزهرا (س)، شهید چمران و نور اصفهان در سال ۱۳۹۰ بود که با علایم تشدید دیس‌پنه که طی بستری بر اساس نمونه‌گیری خون، الکتروکاردیوگرام، گرافی قفسه سینه و اکوکاردیوگرافی در ۲۴ ساعت اول، تشخیص نارسایی قلبی برای آنها مسجل شده بود. همچنین برای تمام بیماران پرسشنامه‌ای حاوی سوالاتی در مورد سن، جنس، محل زندگی، زمان بروز یا تشدید علائم بیماری (به صورت دیس‌پنه)، بیماری‌های همراه شامل دیابت قندی، (chronic obstructive pulmonary diseases) COPD، فیبریلسیون دهلیزی، انفارکتوس اخیر یا قدیمی میوکارد تکمیل شد.

از فروردین تا اسفند ماه در هر ماه ۱۰ بیمار دارای معیارهای ورود به مطالعه، بیماران مذکور تحت معاینه و اکوکاردیوگرافی قرار گرفته و همچنین سطح سرمی ESR، CRP و ICAM بیماران با استفاده از کیت الیزا مورد بررسی قرار گرفت و نتایج حاصل در پرسشنامه مذکور به ثبت رسید. پس از تکمیل اطلاعات بیماران، غلظت آلاینده‌های هوا شامل PM<sub>10</sub>، CO، SO<sub>2</sub> و NO<sub>2</sub> در طی ۲ روز اخیر قبل از بستری (به عنوان مدت مواجهه جمعی که برای بروز علائم لازم است) بر حسب محل سکونت بیمار از سایت‌های هواشناسی موجود در شهر اصفهان اخذ گردید.

در نهایت، اطلاعات بدست آمده وارد رایانه شده و به وسیله نرم افزار SPSS نسخه ۲۰ با استفاده از آزمون‌های T test و آزمون همبستگی پیرسون مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت.

### یافته‌ها

در گروه بیماران، سن بیماران ۶۵/۹±۱۰/۴ با دامنه ۴۵-۸۶ سال بود. از نظر توزیع جنسی (۵۸/۳٪) ۷۰ نفر زن و بقیه مرد

مدت آلاینده‌های هوا با افزایش مورتالیته و مورییدیتی همراهی دارد، ولی مطالعات اندکی در مورد نقش آن در بیماران مبتلا به HF انجام شده است (۶، ۷).

مطالعات متعدد نشان دهنده ارتباط مستقیم بین میزان بستری شدن به دلایل متعدد CVD و تنفسی و آلودگی هوا بوده‌اند (۸-۱۱) که اغلب در امریکا و اروپا انجام شده‌اند و مطالعات بسیار اندکی در آسیا انجام شده است.

بر اساس مطالعات سازمان بهداشت جهانی (WHO)، ذرات معلق آلاینده هوا سیزدهمین علت منجر به مرگ در سرتاسر جهان است و مسئول ۸۰۰۰۰۰ مرگ در سال می‌باشد (۱، ۱۲). آلاینده‌های معلق هوا مخلوط پیچیده‌ای از ذرات مایع و جامد معلق با دیامتر و ترکیب متفاوت می‌باشند که در احاطه مخلوطی از گازهای ازن، دی اکسید سولفور (SO<sub>2</sub>)، دی اکسید نیتروژن (NO<sub>2</sub>) و مونوکسید کربن (CO) هستند. ذرات معلق با قطر کمتر از 10µm (PM10) particulate matter with aerodynamic diameter less than 10 µm می‌توانند استنشاق شوند و وارد نازوفارنکس شوند (۱۲، ۱۳). از میان مطالعات انجام شده، دیده شده است که به ازای هر 10 µg/m<sup>3</sup> افزایش در PM10، مورتالیته روزانه CVD ۰/۶۹٪ (۱۲، ۱۴، ۱۵) و بستری شدن به دلیل HF ۰/۸٪ افزایش پیدا می‌کند (۱۶).

مکانیسم‌های متعددی می‌تواند در پاتوژنز تاثیر آلودگی هوا در بیماری‌های CVD نقش داشته باشد. التهاب اکسیداتیو و اختلال عملکرد اندوتلیوم می‌تواند منجر به افزایش سطوح سرمی انواع فاکتورهای التهابی و انعقادی (مثل فیبرینوژن، ESR: Erythrocyte Sedimentation Rate، CRP: C-reactive، ICAM: Intercellular cell adhesion molecule، VCAM: vascular cell adhesion molecule) شود (۱۲-۱۴، ۱۷، ۱۸). اختلال عملکرد سیستم عصبی اتونوم منجر به افزایش آریتمی‌ها می‌شود (۱۲-۱۴) و نقش آن روی سایر ریسک فاکتورها، مانند افزایش فشارخون به دلیل القای انقباض عروقی در اثر افزایش سطوح سرمی اندوتلین ۱ و فعال کردن رسپتور آنژیوتانسین ۲ است (۱۹).

با توجه به افزایش روزافزون بستری‌های بیمارستانی به دلیل تشدید علائم HF و نیز روند روبه افزایش میزان آلودگی هوا با صنعتی‌تر شدن جوامع کنونی و محدودیت مطالعات انجام شده در این زمینه در کشورمان، این مطالعه با هدف تعیین ارتباط میزان آلاینده‌های هوا و بروز یا تشدید علائم نارسایی قلبی منجر به بستری شدن در بیماران مراجعه کننده به بیمارستان، انجام شد تا ارتباط افزایش غلظت آلاینده‌های هوا

غیرمبتلا به HF به ترتیب  $۱۴/۵ \pm ۵/۴$  و  $۱۹/۱۵ \pm ۹/۳$  بود و طبق آزمون T test اختلاف بین دو گروه معنی‌دار بود ( $P < ۰/۰۱۸$ ).

غلظت گاز SO<sub>2</sub> در کل ایام مورد بررسی  $۶۸/۱ \pm ۶۱/۹$  بود. غلظت متناظر گاز SO<sub>2</sub> در بیماران مبتلا و غیرمبتلا به HF به ترتیب  $۷۸/۸۷ \pm ۶۳/۶۵$  و  $۵۵/۱۹ \pm ۵۷/۷$  بود و طبق آزمون Ttest اختلاف بین دو گروه معنی‌دار بود ( $P < ۰/۰۳۵$ ).

در جدول ۲، غلظت چهار آلاینده CO، PM<sub>10</sub>، NO<sub>2</sub> و SO<sub>2</sub> بر حسب نتایج اکوکاردیوگرافی بیماران مورد مطالعه نشان داده شده است. بر مبنای این جدول، غلظت هر ۴ آلاینده در هوای مورد تنفس بیمارانی که دارای EF غیر نرمال بودند بالاتر از بیماران دارای EF نرمال بود، ولی طبق آزمون t test، غلظت PM<sub>10</sub> در دو گروه EF نرمال و غیر نرمال اختلاف معنی‌دار نداشت ( $P = ۰/۴۵۲$ ). ولی غلظت سه آلاینده دیگر در دو گروه مذکور اختلاف معنی‌دار داشت.

جدول ۲. میزان آلاینده مورد بررسی بر حسب نارسایی قلبی

P-value	EF سالم "نداشته"	EF بیمار "داشته"	نارسایی قلبی آلاینده
۰/۴۵۲	$۱۴۲/۳ \pm ۸۰/۹$	$۱۶۰/۸ \pm ۱۳۱/۶$	PM <sub>10</sub>
۰/۰۱۳	$۳/۹۳ \pm ۲/۳$	$۴/۹۲ \pm ۱/۹$	CO
۰/۰۳۶	$۱۴/۵ \pm ۵/۴$	$۱۹/۱۵ \pm ۱۳$	NO <sub>2</sub>
۰/۰۳۲	$۵۰/۷ \pm ۵/۷$	$۷۶/۴ \pm ۶۲/۷$	SO <sub>2</sub>

همبستگی (R) و یا هم‌خوانی (R<sup>2</sup>) بین یافته‌های آزمایشگاهی و غلظت آلاینده‌های هوا وجود نداشت.

### بحث

تحقیق نشان داد که بیماران مبتلا به HF در مواجهه بیشتر از آلودگی هوا نسبت به گروه شاهد بوده‌اند.

نتایج بدست آمده از مطالعه Symons و همکاران نیز نتایج مشابهی را نشان داده است، به طوری که خطر بروز دیس پنه در بیمارانی که حداقل در ۴۸ ساعت قبل از بروز علائم، با غلظت بالایی از آلاینده‌های هوا در تماس قرار گرفته بودند به طور معنی‌داری بالاتر بود و این مطلب در مورد آلاینده‌های با قطر کمتر از ۲/۵ میکرون به ویژه PM<sub>10</sub>، CO، NO<sub>2</sub> و CO<sub>2</sub> کاملاً صادق بود (۲۲). از مطالب قابل ذکر دیگر در این مطالعه زمان مواجهه با آلاینده‌های هوا است که مهم‌ترین زمان تماس، ۲۴-۴۸ ساعت قبل از بروز علائم بود و این مطلب به ویژه در مورد PM<sub>10</sub> که از مهم‌ترین آلاینده‌های هوا برای بیماران قلبی محسوب می‌گردد، صادق تر می‌باشد. در مطالعات

بودند. سن مردان و زنان به ترتیب  $۶۵/۶ \pm ۱۰/۵$  و  $۶۶/۱ \pm ۱۰/۳$  سال بود و اختلاف معنی‌داری بین دو جنس مشاهده نشد ( $P = ۰/۷۹$ ). همچنین  $۳۱/۷\%$  مبتلا به دیابت،  $۶۲/۵\%$  مبتلا به فشار خون بالا بوده و  $۲۴/۲\%$  دارای سابقه قلبی سکنه قلبی (MI) بودند. از نظر وجود دیس پنه،  $۸۷/۵\%$  دارای علائم شدید دیس پنه بودند. شاخص برون ده قلب (EF) در کل بیماران مورد مطالعه  $۳۹/۸ \pm ۱۲/۵$  با دامنه ۶۰-۲۰ درصد بیمار بود و بر مبنای آن ۸۱ بیمار ( $۶۷/۵\%$ ) با EF غیر نرمال و ۳۹ نفر ( $۳۲/۵\%$ ) با EF نرمال بودند. ۶۵ نفر ( $۵۴/۲\%$ ) از بیماران مورد مطالعه با تشخیص HF در بیمارستان بستری شده بودند (جدول ۱).

جدول ۱. ویژگی‌های دموگرافیک و بالینی افراد شرکت کننده در مطالعه

شاخص	سطح	تعداد (درصد)
جنس	مرد	۵۰ (۴۲/۷)
ابتلا به دیابت	بلی	۳۸ (۳۱/۷)
	خیر	۸۲ (۶۸/۳)
ابتلا به فشار خون بالا	بلی	۷۵ (۶۲/۵)
	خیر	۴۵ (۳۷/۵)
سابقه سکنه قلبی (MI)	بلی	۲۹ (۲۴/۲)
	خیر	۹۱ (۷۵/۸)
علائم دیس پنه	شدید	۱۰۵ (۸۷/۵)
	خفیف و غیر اختصاصی	۱۱۵ (۱۲/۵)
نارسایی قلبی (HF)	سیستولی	۶۵ (۵۴/۲)
	دیاستولی	۵۵ (۴۵/۸)
شاخص برون ده قلب (EF)	غیر نرمال	۸۱ (۶۷/۵)
	نرمال	۳۹ (۳۲/۵)

بر اساس گزارشات دریافتی از سازمان هواشناسی شاخص PM<sub>10</sub> در ۴۸ ساعت قبل از ورود بیماران به بیمارستان  $۱۱۷/۵ \pm ۱۵۷/۸$  بود که این برای بیماران مبتلا به HF  $۱۳۲/۶ \pm ۱۸۸/۵$  و برای بیماران غیر مبتلا به HF  $۱۱۴/۹ \pm ۸۱/۱$  بود و آزمون T test شاخص PM<sub>10</sub> در ۴۸ ساعت قبل، در بیماران مبتلا و غیر مبتلا به HF اختلاف معنی‌داری داشت ( $P < ۰/۰۰۱$ ). در جدول ۲ آلودگی PM<sub>10</sub> در ۴۸ ساعت قبل در بیماران مبتلا و غیر مبتلا به HF ارائه گردیده است و مشاهده می‌شود که غلظت آلودگی با CO در کل روزهای بررسی شده  $۲/۱ \pm ۴/۶$  بود که این در ۴۸ ساعت قبل برای بیماران مبتلا و غیر مبتلا به HF به ترتیب  $۵/۳۱ \pm ۱/۷$  و  $۳/۷۷ \pm ۲/۲$  بود.

غلظت گاز NO<sub>2</sub> در هوای شهر در کل روزهای مورد مطالعه  $۱۷/۶۴ \pm ۱۱/۳$

بیمارانی بود که دارای EF نرمال بودند و از این جهت می‌توان چنین نتیجه‌گیری کرد که تماس زیاد با آلاینده‌های مذکور می‌تواند بر میزان عملکرد و کارایی قلب موثر باشد که از مهم‌ترین علل آن، می‌توان به کاهش اکسیژن دریافتی توسط عضله قلب اشاره نمود.

در نهایت، بر اساس نتایج بدست آمده از مطالعه ما، بین سطح سرمی ESR و غلظت  $PM_{10}$  و  $NO_2$  ارتباط معنی‌داری وجود داشت، ولی بین غلظت CO و ESR ارتباط معنی‌داری مشاهده نشد. همچنین بین غلظت  $SO_2$  و ESR ارتباطی نزدیک به سطح معنی‌داری مشاهده شد. به علاوه، میانگین غلظت آلاینده  $PM_{10}$  و CO نیز بر حسب سطح سرمی CRP اختلاف معنی‌داری داشت، ولی میانگین غلظت  $NO_2$  و  $SO_2$  بر حسب سطح سرمی CRP اختلاف معنی‌داری نداشت و میانگین غلظت آلاینده‌های فوق بر حسب سطح سرمی ICAM نیز اختلاف معنی‌داری نداشت. بنا بر این می‌توان به اثرات سوء آلاینده‌های هوا بر روی مارکرهای خونی و ایجاد راکسیون‌های مختلف در بدن نیز باور داشت و هر چند که سطح سرمی مارکرهای آزمایشگاهی ممکن است در بیماری‌ها و آسیب‌های مختلف نیز بالا رود، ولی ورود آلاینده‌های هوا به خون نیز می‌تواند با ایجاد واکنش‌های ترکیبی و جایگزینی به جای سایر عناصر خونی مانند اکسیژن، به فعل و انفعالات مضر در بدن منتهی گردد. لذا نتیجه‌گیری کلی که می‌توان از این مطالعه داشت این است که تماس با آلاینده‌های هوا به ویژه  $PM_{10}$ ، CO،  $NO_2$  و  $SO_2$  به مدت حداقل ۴۸ ساعت با خطر بروز دیس پنه و بروز و یا تشدید علائم HF در بیماران مبتلا یا مستعد مبتلا به بیماری‌های قلبی عروقی همراه بوده و لذا بار بستری در بیمارستان‌ها در ایام آلودگی هوا به طور قابل توجهی بالاتر خواهد رفت و همین طور میزان مرگ و میر به علت بیماری‌های قلبی عروقی در ایام آلودگی هوا بالاتر خواهد بود. لذا ضمن توصیه به بیماران در معرض خطر در خصوص انجام اقدامات مراقبتی و خودداری از تماس با هوای آلوده، لازم است اقدامات لازم در زمینه کنترل آلودگی هوا به عمل آید.

انجام گرفته توسط Wellenius, Morris و Poloniecki نیز به ارتباط بین غلظت  $PM_{10}$  و خطر بروز نارسایی قلبی اشاره شده است (۲۲-۲۴). همچنین در مطالعات شوارتز و koken در آمریکا، بین غلظت CO و بروز یا تشدید CHF ارتباط معنی‌دار به دست آمده است (۱۰، ۲۵). در عین حال در مطالعه poloniecki و همکاران که در انگلستان انجام گرفت، بین نارسایی قلبی و غلظت آلاینده‌های مذکور ارتباط معنی‌داری به دست نیامد (۲۶). یکی از دلایل اختلاف بین مطالعات مختلف به طبقه بندی بیماری‌ها در بیمارستان مربوط می‌گردد، به طوری که بسیاری از بیماران مبتلا به CHF که در دوره‌های زمانی آلودگی هوا شهرها به مراکز درمانی مراجعه کرده‌اند، ممکن است به عنوان بیماری قلبی در بیمارستان بستری نشده و از این جهت پیدا کردن این بیماران تقریباً غیرممکن است. همچنین بروز دیس پنه در این قبیل بیماران ممکن است به بیماری‌های دیگر سیستم تنفسی ربط داده شده و تشخیص HF در آنان انجام نشده باشد. بنا بر این ثبت اطلاعات درست و تشخیص نهایی دقیق، از جایگاه مهمی در تعیین ارتباط بین نارسایی قلبی و آلودگی برخوردار است (۲۷). در مطالعه ما گاز مونوکسید کربن دارای تاثیر معنی‌داری در بروز HF بود و این در صورتی است که گاز CO از منابع مختلفی مانند خودروها، کارخانجات و وسایل گاز سوز منزل تولید می‌گردد و بنا بر این به عنوان یک منبع بالقوه مهم در بروز HF و دیس پنه خصوصاً در فصول سرد سال محسوب می‌گردد. علاوه بر این، بر حسب مطالعات قبلی، تماس با آلاینده‌های هوا نزد افراد مبتلا به بیماری‌های انسدادی مزمن ریوی، فشار خون و دیابت از خطر بالقوه بالاتری برخوردار است. به عبارت دیگر شانس بروز HF در افراد مبتلا به بیماری‌های مذکور به مراتب بالاتر از افراد غیرمبتلا به این بیماری‌هاست (۲۸).

از دیگر یافته‌های مطالعه ما ارتباط معنی‌دار بین غلظت آلاینده‌های هوا و میزان برون ده قلبی (EF) بود، به طوری که غلظت CO،  $NO_2$  و  $SO_2$  هوا نزد افرادی که دارای EF غیرنرمال (کمتر از ۳۰٪) بودند، به طور معنی‌داری بالاتر از

## REFERENCES

1. World Health Organization. The world health report 2002: reducing risks, promoting healthy life. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2002.
2. Roger VL, Go AS, Lloyd-Jones DM, Adams RJ, Berry JD, Brown TM, et al. Heart disease and stroke statistics—2011 update a report from the American Heart Association. *Circulation* 2011;123:e18-e209.
3. Ghali JK, Kadakia S, Cooper R, Ferlinz J. Precipitating factors leading to decompensation of heart failure: traits among urban blacks. *Arch Intern Med* 1988;148:2013.
4. Khand A, Gemmell I, Rankin A, Cleland J. Clinical events leading to the progression of heart failure: insights from a national database of hospital discharges. *Eur Heart J* 2001;22:153-64.

5. Tsuyuki RT, McKelvie RS, Arnold JMO, Avezum Jr A, Barretto AC, Carvalho AC, et al. Acute precipitants of congestive heart failure exacerbations. *Arch Intern Med* 2001;161:2337-42.
  6. Pope 3rd C. Epidemiology of fine particulate air pollution and human health: biologic mechanisms and who's at risk? *Environ Health Perspect* 2000;108:S713.
  7. Samet JM, Zeger SL, Dominici F, Curriero F, Coursac I, Dockery DW, et al. The national morbidity, mortality, and air pollution study. Part II: morbidity and mortality from air pollution in the United States. *Res Rep Health Eff Inst* 2000;94:5-79.
  8. Atkinson RW, Ross Anderson H, Sunyer J, Ayres J, Baccini M, Vonk JM, et al. Acute effects of particulate air pollution on respiratory admissions: results from APHEA 2 project. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;164:1860-66.
  9. Burnett RT, Smith-Doiron M, Stieb D, Cakmak S, Brook JR. Effects of particulate and gaseous air pollution on cardiorespiratory hospitalizations. *Arch Environ Health* 1999;54:130-39.
  10. Schwartz J, Morris R. Air pollution and hospital admissions for cardiovascular disease in Detroit, Michigan. *Am J Epidemiol* 1995;142:23-35.
۱۱. مسجدی م ر، دوکوهکی پ، نژاد ز، طاهری س، جمعی حر، بیگدلی م، و همکاران. بررسی همبستگی آلودگی هوا با میزان حملات حاد قلبی و تنفسی. پژوهش در پزشکی ۲۰۰۱؛ ۲۵: ۳۳-۲۵.
12. 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;109:2655-71.
  13. Bhatnagar A. Environmental cardiology studying mechanistic links between pollution and heart disease. *Circ Res* 2006;99:692-705.
  14. Brook R. Cardiovascular effects of air pollution. *Clin Sci* 2008;115:175-87.
  15. Zanobetti A, Schwartz J, Samoli E, Gryparis A, Touloumi G, Peacock J, et al. The temporal pattern of respiratory and heart disease mortality in response to air pollution. *Environ Health Perspect* 2003;111:1188.
  16. Morris RD. Airborne particulates and hospital admissions for cardiovascular disease: a quantitative review of the evidence. *Environ Health Perspect* 2001;109:S495.
  17. Nel A. Air pollution-related illness: effects of particles. *Science* 2005;308:804-806.
  18. Bai N, Khazaei M, van Eeden SF, Laher I. The pharmacology of particulate matter air pollution-induced cardiovascular dysfunction. *Pharmacol Ther* 2007;113:16-29.
  19. Li Z, Carter JD, Dailey LA, Huang Y-cT. Pollutant particles produce vasoconstriction and enhance MAPK signaling via angiotensin type I receptor. *Environ Health Perspect* 2005;113: 1009-14.
  20. Greenland S. Confounding and exposure trends in case-crossover and case-time-control designs. *Epidemiology* 1996;7:231-39.
  21. Bateson TF, Schwartz J. Control for seasonal variation and time trend in case-crossover studies of acute effects of environmental exposures. *Epidemiology* 1999;10:539-44.
  22. Symons J, Wang L, Guallar E, Howell E, Dominici F, Schwab M, et al. A case-crossover study of fine particulate matter air pollution and onset of congestive heart failure symptom exacerbation leading to hospitalization. *Am J Epidemiol* 2006;164:421-33.
  23. Wellenius GA, Bateson TF, Mittleman MA, Schwartz J. Particulate air pollution and the rate of hospitalization for congestive heart failure among medicare beneficiaries in Pittsburgh, Pennsylvania. *Am J Epidemiol* 2005;161:1030-36.
  24. Morris RD, Naumova EN, Munasinghe RL. Ambient air pollution and hospitalization for congestive heart failure among elderly people in seven large US cities. *Am J Public Health* 1995;85:1361-65.
  25. Koken PJ, Piver WT, Ye F, Elixhauser A, Olsen LM, Portier CJ. Temperature, air pollution, and hospitalization for cardiovascular diseases among elderly people in Denver. *Environmental health perspectives*. 2003;111(10):1312.
  26. Poloniecki JD, Atkinson RW, de Leon AP, Anderson HR. Daily time series for cardiovascular hospital admissions and previous day's air pollution in London, UK. *Occup Environ Med* 1997;54:535-40.
  27. Goff DC, Pandey DK, Chan FA, Ortiz C, Nichaman MZ. Congestive heart failure in the United States: is there more than meets the I (CD code)? The Corpus Christi Heart Project. *Arch Int Med* 2000;160:197-202.
  28. Havranek EP, Masoudi FA, Westfall KA, Wolfe P, Ordin DL, Krumholz HM. Spectrum of heart failure in older patients: results from the National Heart Failure project. *Am Heart J* 2002;143:412-17.