



Norges miljø- og
biovitenskapelige
universitet

Masteroppgave 2016 30 stp
Institutt for landskapsplanlegging

Ligger det noe i luften? Effekten av luftforurensing på fødselsutfall hos kvinner med inflammatorisk tarmsykdom

Something in the air? The effect of air pollution on birth outcomes in women with inflammatory bowel disease

Bjørnar Finnanger Garshol
Master i folkehelsevitenskap

Forord

Denne masteroppgaven ble til på bakgrunn av en interesse for, og et ønske om, å lære mer om epidemiologiske metoder og muligheten til å bli med i et prosjekt som tok opp et annet interessefelt, nemlig hvordan luftforurensing påvirker menneskers helse og miljørettet helsevern generelt.

Arbeidet med masterprosjektet har vært utfordrende, artig, særdeles lærerikt og tidvis frustrerende. Jeg setter stor pris på å ha fått blitt med i prosjektet ”IBD hos gravide og miljømessige risikofaktorer”, på muligheten til å benytte data fra den norske mor- og barn undersøkelsen og på alt jeg har lært i løpet av perioden. Dette er erfaringer og kunnskap jeg kommer til å ta med meg videre.

En særdeles stor takk rettes til hovedveileder professor Geir Aamodt ved Norges miljø- og biovitenskapelige universitet. Uten hans støtte, tålmodighet, veiledning og kunnskap ville ikke dette prosjektet vært mulig. En stor takk rettes også til biveileder May-Bente Bengtson, ved Sykehuset i Vestfold, for viktige tilbakemeldinger og innspill til oppgaven og til Sviatlana Panasevich for tilgang til luftforurensningsdata. I tillegg vil jeg takke medstudent Thea L. Myklebust for støtte og innspill i masteroppgave-prosessen. Og sist, men absolutt ikke minst, en stor takk til alle deltagerne i den norske mor- og barnundersøkelsen.

Bjørnar Finnanger Garshol

Ås, juni 2016

Sammendrag

Bakgrunn: Kvinner med inflammatorisk tarmsykdom (IBD) har en økt risiko for uheldige fødselsutfall som for eksempel for tidlig fødsel. Både IBD og uheldige fødselsutfall har blitt sett i sammenheng med luftforurensning, men en kjenner ikke til studier som har forsøkt å undersøke den mulige effekten av luftforurensning på gravide kvinner med IBD.

Metode: Denne studien baserer seg på data fra den norske mor- og barn-undersøkelsen (MoBa) og luftforurensningsdata fra Oslo, Akershus, Bergen og Hordaland. Logistisk regresjons analyser ble brukt for å undersøke assosiasjonen mellom eksponering for nitrogendioksid (NO₂) og de uheldige fødselsutfallene for tidlig fødsel og liten for svangerskapsalder (SGA) hos mødre med IBD. Hovedeksponeringsvariabelen var eksponering under svangerskapet, men analyser for de ulike trimesterene ble også gjennomført. For å estimere den ekstra risikoen for mødre med IBD, som var den parameteren vi var interessert i, ble et interaksjonsledd mellom NO₂ og IBD inkludert. Dette leddet uttrykte denne ekstra risikoen. Risiko for alle mødre (OR_{main}) og ekstra risiko for mødre med IBD (OR_{int}) ble estimert. Justeringsvariablene i analysene var: mors alder, KMI, mors utdanningsnivå og mors røykestatus.

Resultat: De justerte regresjons modellen viste en assosiasjon mellom eksponering for NO₂ under svangerskapet og økte odds for for tidlig fødsel hos alle mødre (OR_{main}: 1.182, CI 95%: 1.012-1.382) og en ekstra risiko hos mødre med IBD (OR_{int}: 1.409, CI 95%: 1.032-1.924). Like resultater ble funnet for de ulike trimesterene, men bare andre trimester var signifikant for alle mødre, mens andre og tredje trimester var signifikant hos mødre med IBD. Ingen statistisk signifikant effekt ble funnet for NO₂-eksponering og SGA, med unntak av eksponering under første trimester for mødre med IBD (OR_{int}: 0.725, CI 95%: 0.527-.0997).

Konklusjon: Resultatene viste en statistisk signifikant assosiasjon mellom eksponering for NO₂ og for tidlig fødsel blant mødre med IBD. En mulig forklaring kan være en interaksjon mellom økt oksidativt stress grunnet NO₂ og aspekter ved IBD. Ingen signifikante assosiasjoner ble funnet mellom NO₂-eksponering og SGA med unntak av en tilsynelatende beskyttende effekt av eksponering under første trimester for mødre med IBD. En ser ingen plausible biologiske forklaringer for dette og foreslår at det kan være et resultat av en ukjent konfunder. Studien inkluderte et lite antall tilfeller av uheldige fødselsutfall blant mødre med IBD og videre forskning på feltet er nødvendig

Abstract

Background: Women with inflammatory bowel disease have increased risk of experiencing negative birth outcomes, such as preterm birth. Both IBD and negative birth outcomes have been associated with air pollution, but at present no known study has attempted to investigate the potential effect of air pollution on pregnant women with IBD.

Method: This study is based on data from the Norwegian Mother and Child Cohort Study and air pollution estimates from Oslo, Akershus, Bergen and Hordaland. Logistic regression analyses were used to investigate the association between exposure to nitrogen dioxide (NO₂) and the negative birth outcomes preterm birth and small for gestational age (SGA) in mothers with IBD. The main analysis level was exposure during pregnancy, but analyses for the different trimesters were also conducted. To estimate excess risk for mothers with IBD, the parameter we were interested in, we included an interaction term between NO₂ and IBD which expresses this excess risk. Main risk for all mothers (OR_{main}) and excess risk for mothers with IBD (OR_{int}) were estimated. Adjusting variables were maternal age, BMI, maternal education level and maternal smoking status.

Results: The adjusted regression models showed an association between exposure to NO₂ during pregnancy and increased odds for preterm birth among all mothers (OR_{main}: 1.182, CI 95%: 1.012-1.382) and an excess risk for IBD mothers (OR_{int}: 1.409, CI 95%: 1.032-1.924). Similar results were found for the different trimesters, but only the second trimester was significant for all mothers, while both the second and third trimesters were significant for IBD mothers. No statistically significant effects of exposure to NO₂ on SGA were found, with the exception of exposure during the first trimester for IBD mothers (OR_{int}: 0.725, CI 95%: 0.527-0.997).

Conclusion: The results show a statistically significant association between exposure to NO₂ during pregnancy and preterm birth among mothers with IBD. A possible explanation might be an interaction between increased oxidative stress from NO₂ and aspects of IBD. No significant associations were found between NO₂-exposure and SGA, with the exception of a seemingly protective effect of exposure during the first trimester. Due to no apparent biological explanations for this, we suggest that this might be due to an unknown confounder. The study included a low number of cases of adverse birth outcomes among the IBD mothers and further research in this field is necessary.

Innholdsfortegnelse

FORORD	I
SAMMENDRAG	II
ABSTRACT	III
INNHOLDSFORTEGNELSE	IV
OVERSIKT OVER TABELLER OG VEDLEGG	V
FORKORTELSER OG ORDFORKLARINGER	VI
INTRODUKSJON	2
BAKGRUNN	2
STUDIENS FORMÅL	3
EMPIRISK RAMMEVERK	4
FØDELSUTFALL	4
INFLAMMATORISKE TARMSYKDOMMER.....	5
LUFTFORURENSNING	9
MILJØRETTET HELSEVERN.....	11
MATERIALE OG METODE	15
FORSKNINGSSPØRSMÅL	15
DESIGN.....	15
STUDIEPOPULASJON.....	16
UTFALL, EKSPONERING OG KONTROLLVARIABLER.....	17
<i>Utfall</i>	17
<i>Eksponering</i>	18
<i>Kontrollvariabler</i>	19
STATISTISKE ANALYSER	19
LITTERATURSØK	20
ETIKK	21
RESULTATER	22
DISKUSJON	23
INTERN VALIDITET	23
<i>Systematiske feil</i>	23
EKSTERN VALIDITET – GENERALISERBARHET	26
EKSPONERINGEN.....	26
IMPLIKASJONER FOR FOLKEHELSEARBEID	27
<i>Mulige tiltak</i>	28
KONKLUSJON	30
REFERANSER	31
THE EFFECT OF NITROGEN DIOXIDE ON BIRTH OUTCOMES IN WOMEN WITH INFLAMMATORY BOWEL DISEASE – A NORWEGIAN MOTHER AND CHILD COHORT STUDY	37
VEDLEGG 1: GODKJENNING FRA REK.....	59

Oversikt over tabeller og vedlegg

Tabeller

Tabell 1: Study population characteristics s. 55

Tabell 2: T-test: NO₂exposure among IBD mothers and non-IBD mothers s. 56

Tabell 3: Association between NO₂-exposure during pregnancy and preterm birth among IBD mothers and non-IBD mothers s. 57

Tabell 4: Association between NO₂-exposure during pregnancy and SGA among IBD mothers and non-IBD mothers s. 58

Vedlegg

Vedlegg 1: Godkjenning fra REK s. 59

Forkortelser og ordforklaringer

IBD	Inflammatorisk tarmsykdom (Inflammatory bowel disease)
SGA	Liten for svangerskapsperiode (Small for gestational age)
LBW	Lav fødselsvekt (Low birth weight)
KMI/BMI	Kroppsmasseindeks (Body mass index)
NO ₂	Nitrogendioksid (Nitrogen dioxide)
PM	Svevestøv (Particulate matter)
GIS	Geografisk Informasjonssystem (Geographical Information System)
LUR	Områdebasert regresjonsmodell (Egen oversettelse) (Land use regression model)
MoBa	Den norske mor og barn undersøkelsen (The Norwegian Mother and Child Cohort Study)
NPR	Norsk pasientregister (Norwegian Patient Registry)
MBRN	Medisinsk fødselsregister (Medical Birth Registry of Norway)
WHO	Verdens Helseorganisasjon (World Health Organization)
FHI	Nasjonalt Folkehelseinstitutt (Norwegian Institute of Public Health)
REK	Regionale komiteer for medisinsk og helsefaglig forskningsetikk (Regional Comitees for Medical and Health Research Ethics)

Ligger det noe i luften? Effekten av luftforurensning på fødselsutfall hos gravide med inflammatorisk tarmsykdom

INTRODUKSJON

Denne masteroppgaven består av en artikkel med kappe. Kappen vil utdype og forsøke å sette i en større kontekst den vedlagte artikkelen. Kappen starter med bakgrunn og studiens formål, så videre med det empiriske rammeverket, før den presenterer materialet og metoden som er brukt. Kappen presenterer så kort resultatene fra artikkelen og en diskusjon på bakgrunn av disse sammen med eventuelle implikasjoner for folkehelsearbeidet. Kappen avsluttes med en konklusjon.

Bakgrunn

En viktig del av folkehelsearbeidet er forebyggende helsearbeid og dette arbeidet bør bygge på systematisk forskning (Mæland, 2010). En viktig komponent i denne forskningen er kunnskap om sammenhenger mellom ulike påvirkningsfaktorer og fremtidig helse eller helseutfall, kjent som den epidemiologiske forskningen (Mæland, 2010).

Menneskets miljø inneholder faktorer som kan virke både positivt og negativt på helsen (Mæland, 2010). Dette er også anerkjent i Folkehelseloven (2011) hvor kommunene blir pålagt å ha en oversikt over slike miljøfaktorer som kan påvirke innbyggernes helse. Miljø, eller omgivelsene, kan defineres som alt som er eksternt, utenfor, individet, og kan deles inn i fysiske, biologiske, sosiale og kulturelle aspekter hvor alle og en hver kan påvirke helsetilstanden i populasjonen (Yassi, Kjellström, de Kok, & Guidotti, 2001). Kunnskap om disse faktorene og hvordan de påvirker helsen blir derfor viktig, slik en kan ta gode avgjørelser med tanke på mulige intervensjoner eller forebyggende tiltak.

Norge er et av landene med høyest insidens av inflammatorisk tarmsykdom (IBD) i verden (Ng et al., 2013). Årsakene til IBD er ukjente, men man antar det er et samspill mellom genetiske faktorer og miljøpåvirkninger (Zhang & Li, 2014). IBD medfører en rekke konsekvenser for de som er rammet av det og gravide kvinner med IBD har en større risiko for uheldige fødselsutfall, som for eksempel for tidlig fødsel (Cornish et al., 2007).

Miljøfaktorene bak IBD blir fortsatt utredet, og flere er foreslått, blant annet luftforurensing (Ananthakrishnan, McGinley, Binion, & Saeian, 2011; Beamish, Osornio-Vargas, & Wine, 2011). I Norge er luftforurensing fortsatt et problem, og da særlig i byene

(Folkehelseinstituttet, 2013). Nylig ble Norge dømt av det Europeiske frihandelsforbundet (EFTA) for brudd på sine forpliktelser gjennom det europeiske økonomiske samarbeidsområdet (EØS) om å begrense luftforurensningen og holde luftkonsentrasjonene av forurensende stoffer under vedtatte verdier. Blant stedene som ble pekt ut var Oslo og Bergen (EFTA Surveillance Authority vs Kingdom of Norway, 2015). Oslo kommunes egen luftkvalitetsrapport for 2014 fremhever - blant annet - at Nitrogendioksid (NO₂) er en av forurensningstypene hvor en fortsatt overskrider lovpålagte terskelverdier (Lützenkirchen, Løseth, & Oppegaard, 2015).

Eksisterende forskning antyder at de med IBD kan være sårbare ovenfor luftforurensning (Ananthakrishnan et al., 2011) og luftforurensning har blitt satt i sammenheng med uheldige fødselsutfall (Stieb, Chen, Eshoul, & Judek, 2012). Lite eller ingen forskning synes å ha vært gjort på luftforurensnings påvirkning på fødselsutfall blant kvinner med inflammatorisk tarmsykdom. Som en potensiell sårbar gruppe blir det viktig å få økt kunnskap om hvordan miljøfaktorer påvirker gravide kvinner med inflammatorisk tarmsykdom.

Studiens formål

Denne studiens formål er å undersøke effekten av luftforurensning (NO₂) på uheldige fødselsutfall hos kvinner med inflammatorisk tarmsykdom.

EMPIRISK RAMMEVERK

Fødselsutfall

De alvorligste uheldige fødselsutfallene er at mor eller barn dør. Dette skjer sjeldent i såkalte i-land, men er fortsatt ikke uvanlig i utviklingsland (Kramer, 2003). Andre former for uheldige fødselsutfall er lav fødselsvekt (<2500 gram), for tidlig fødsel (svangerskapsperiode på <37 uker), medfødte misdannelser, intrauterin vekstrestriksjon (IUGR) og det relaterte fødselsutfallet liten for svangerskapsalder (Kramer, 2003). Dette masterprosjektet fokuserer på fødselsutfallene for tidlig fødsel, liten for svangerskapsalder og lav fødselsvekt.

For tidlig fødsel er fødsler som skjer før 37. svangerskapsuke etter enten spontan fødsel med intakte membraner, fødsler med prematur membranruptur, eller indusert fødsel/keisersnitt av hensyn til mor eller barns helse (Goldenberg, Culhane, Iams, & Romero, 2008). For tidlig fødsler står for omkring 75% av den perinatale dødeligheten og for over halvparten av morbiditeten på lengre sikt (Goldenberg et al., 2008). Å være født for tidlig har blitt assosiert med lavere skår på kognitive tester og økt insidens av «attention deficit/hyper activity disorder» (ADHD) (Bhutta, Cleves, Casey, Craddock, & Anand, 2002), mindre motoriske ferdigheter i barndommen (Hutton, Pharoah, Cooke, & Stevenson, 1997) og akademiske vansker (Huddy, Johnson, & Hope, 2001). For tidlig fødsel blir sett på som et syndrom med flere ulike årsaksmekanismer og en antar at flere av risikofaktorene interagerer og fører til for tidlig fødsel (Goldenberg et al., 2008). Risikofaktorer for for tidlig fødsel er blant annet: lav sosioøkonomisk status, mors alder, KMI, tidligere for tidlig fødsler, tvillingsvangerskap, stress, depresjon, røyking, intrauterin infeksjon (Goldenberg et al., 2008), hypertensjon (Kramer, 2003), tidligere sykdom (Heaman et al., 2013) og diabetes (Kock, Kock, Klein, Bancher-Todesca, & Helmer, 2010).

Liten for svangerskapsalder (Small for gestational age/SGA) blir definert som spedbarn med en fødselsvekt som ligger under 10-percentilen for oppnådd svangerskapsperiode (Skjaerven, Gjessing, & Bakketeig, 2000). Å være født SGA medfører en økt mortalitetsrisiko (Kok, Lya den Ouden, Verloove-Vanhorick, & Brand, 1998) og SGA har blitt assosiert med akademiske vansker senere i livet (Strauss, 2000), forsinket motorisk og sosial utvikling (Hediger, Overpeck, Ruan, & Troendle, 2002) og økt risiko for utvikling av diabetes (Levy-Marchal &

Jaquet, 2004). Risikofaktorer for SGA er blant annet: røyking (McCowan & Horgan, 2009; Tsukamoto, Fukuoka, Koyasu, Nagai, & Takimoto, 2007), mor og/eller far født SGA, hypertensjon, nyresykdom (McCowan & Horgan, 2009), lav KMI og stress (Heaman et al., 2013),

Lav fødselsvekt (LBW) defineres som vekt under 2500 gram (Magnus, Gjessing, Skrandal, & Skjaerven, 2001). Lav fødselsvekt innebærer økt risiko for mortalitet og morbiditet (McCormick, 1985) og har blitt sett i sammenheng med økt risiko for hørselsvansker (Nafstad, Samuelsen, Irgens, & Bjerkedal, 2002), akademiske vansker (Hack et al., 2002) og forsinket motorisk og sosial utvikling (Hediger et al., 2002).

Lav fødselsvekt har blitt assosiert med blant annet følgende risikofaktorer: mors alder (veldig lav eller veldig høy), lav sosioøkonomisk status, kronisk hypertensjon, diabetes, inkludert svangerskapsdiabetes, underernæring og infeksjoner (Valero De Bernabe et al., 2004).

Uheldige fødselsutfall har også blitt sett å føre til økt stress hos mor og far og endret mor-barn tilknytning (Forcada-Guex, Borghini, Pierrehumbert, Ansermet, & Muller-Nix, 2011; Sloan, Rowe, & Jones, 2008). I tillegg fører uheldige fødselsutfall til økte kostnader på grunn av økt sykehusinnleggelse og økt behov for behandling (Petrou, 2003; Petrou & Khan, 2012). Både for tidlig fødte barn, barn som er født små for svangerskapsalder og barn med lav fødselsvekt karakteriseres som høyrisiko spedbarn, det vil si spedbarn som bør holdes under observasjon på grunn av økt risiko for komplikasjoner (Carlo, 2011).

Inflammatoriske tarmsykdommer

Inflammatorisk tarmsykdom (IBD) er karakterisert ved kroniske og tilbakevendende betennelsestilstander i tarmene og har to hovedformer: Crohns sykdom og ulcerøs kolitt (Zhang & Li, 2014). Vanlige symptomer er blodig diare, abdominale smerter, vekttap og underernæring (Podolsky, 1991). Etiologien til IBD er ukjent, men det er antatt å være en kompleks interaksjon mellom genetikk, miljøpåvirkninger, mikrober og immunrespons. Så langt er det gjort størst fremskritt innen forskning på genetikk (Zhang & Li, 2014).

Man har sett en betydelig økning i insidensen og prevalensen av IBD i Nord-Amerika og Nord-Europa og det ser ut til at forekomsten har stabilisert seg i disse områdene. Forekomsten øker fortsatt i områder med tidligere lav insidens, som Sør- og Øst-Europa, Asia og utviklingslandene (Ng et al., 2013). En antatt årsak til den økende insidens og prevalens i områder med tidligere lav insidens er en overgang fra utviklingsland til et utviklet land og en overgang til mer ”vestlig” livsstil. Videre øker insidens blant migranter som flytter fra land med lav insidens til land med relativt høy insidens. Dette styrker ideen om miljøfaktorer og livsstil som en del av årsaksforklaringen (Ng et al., 2013). Samtidig er variasjonen mellom land, og innad i land, stor og det kan være ulike livsstiler og egenskaper ved de forskjellige geografiske områdene som kan forklare denne variasjonen, som for eksempel konsentrasjonen av industri og industritype i et område kontra et annet (Ng et al., 2013).

Geografisk sett er to gradienter observert for insidens av IBD, en nord-sør gradient og en øst-vest gradient (Ng et al., 2013). I Europa har en sett en øst-vest gradient hvor landene i vest har en høyere insidens av IBD enn landene i øst (Burisch et al., 2014). Her ser en også en nord-sør gradient hvor landene mot nord har en progressivt høyere insidens enn landene lengre sør. Lignende gradienter har blitt observert i Amerika, men for resten av verden foreligger det ikke data for å kunne se slike gradienter (Ng et al., 2013).

Den genetiske komponenten ved IBD ble først utforsket gjennom familie- og tvillingstudier (Ananthakrishnan, 2015). For eksempel rapporterte de med IBD oftere at andre i familien også hadde sykdommen. Studiene viste også at det blant enkelte etniske grupper var høyere risiko for å utvikle IBD. Blant eneggede tvillinger fant man at hos 20-50% av tvillingparene så hadde begge Crohns sykdom, mot ca. 10% hos toeggede tvillinger. For ulcerøs kolitt var tallene henholdsvis 16% og 4%, noe som kan tyde på en relativt svakere genetisk komponent for ulcerøs kolitt (Ananthakrishnan, 2015). Videre undersøkelser av arvematerialet har identifisert flere genetiske loci som er assosiert med økt risiko for IBD. Crohns sykdom og ulcerøs kolitt deler noen av disse, mens andre loci kun har være assosiert med enten Crohns sykdom eller ulcerøs kolitt (Ananthakrishnan, 2015). Genene som er sett i sammenheng med IBD faller primært i tre ulike kategorier: de som påvirker bakteriegjenkjenning, de som påvirker immunrespons og de som påvirker transport eller polaritet i slimhinnene (Schreiber, Rosenstiel, Albrecht, Hampe, & Krawczak, 2005).

Genetiske studier har funnet sammenhenger mellom det indre mikromiljøet, særlig tarmens mikrober, og vertens immunrespons på disse (Ananthakrishnan, 2015). Dysbiose, ubalanse i tarmfloraen, er sett hos pasienter med IBD og da først og fremst hos de med Crohns sykdom, mens de med ulcerøs kolitt har en mer normal tarmflora. Det er primært snakk om en dysbiose i form av en mer homogen tarmflora, altså mindre variasjon enn forventet. Patogene mikrober er ikke observert i alle sykdomstilfeller, men det antas at individer med enkelte fenotyper kan være utsatt for mikrobielle triggere. Samtidig er enkelte mikrober også assosiert med en beskyttende effekt da man i mindre grad finner disse hos mennesker med IBD (Ananthakrishnan, 2015). Gener kan påvirke effekten av mikrober gjennom at ulike gener gir ulik immunrespons. En annen viktig påvirkning på mikrobene er det eksterne miljøet, blant annet gjennom kosthold (Ananthakrishnan, 2015).

Røyking og fjerning av blindtarm (appendektomi) er de to risikofaktorene som så langt gjentatte ganger har vist seg å ha sammenheng med IBD. Studier har angitt en 1,5 til 2 ganger så høy risiko for å utvikle Crohns sykdom dersom en røyker (Ng et al., 2013). Disse tallene er for den vestlige verden (Europa og Nord-Amerika), men en studie fra Kina fant ikke den samme sammenhengen mellom røyking og Crohns sykdom (Ng et al., 2013). Forfatterne bak studien spekulerer om dette kan skyldes en genetisk komponent som modifierer effekten av røyking og som finnes blant kinesere. Videre har studier vist at effekten modifieres av kjønn og graden av eksponering for røyk, altså hvor lenge man har vært utsatt for røyk (Ng et al., 2013). For ulcerøs kolitt har studier vist en beskyttende effekt av røyking hos vestlige etniske grupper, mens denne effekten er ikke nødvendigvis tilstede for andre etniske grupper (Ng et al., 2013). Årsaken til at røyking har ulik effekt på Crohns sykdom og ulcerøs kolitt er ukjent, men man antar at immunologiske og mikrobielle faktorer spiller inn (Ng et al., 2013).

Denne ulike effekten på Crohns sykdom og ulcerøs kolitt finner man også ved appendektomi, hvor appendektomi kan ha en beskyttende effekt mot ulcerøs kolitt, men kan ha en negativ effekt for Crohns sykdom (Ananthakrishnan, 2015). Den beskyttende effekten mot ulcerøs kolitt er derimot bare tilstede dersom appendektomien skjer før vedkommende fyller 20 år (Ananthakrishnan, 2015). Mekanismene bak den beskyttende effekten mot ulcerøs kolitt og den økte risikoen for Crohns sykdom er så langt ukjente (Ng et al., 2013).

Disse to risikofaktorene kan ikke alene sies å forklare variasjonen i risiko for sykdommene. Land med høy IBD-insidens kan ha få røykere, som Sverige og Canada og mens antallet

appendektomier har gått ned i vestlige land har IBD-insidensen holdt seg stabil (Ng et al., 2013). Dette gjør at andre miljøfaktorer kan være medvirkende årsaker til IBD og forklare variasjonen.

Hygiene – forstått som den totale mengden mikroorganismer vi blir utsatt for – og hygienehypotesen har blitt foreslått som en mulig årsaksfaktor, men forskningen har så langt ingen robuste resultater (Ananthakrishnan, 2015). Forskningen har vist at faktorer som store familier, å bo på en gård eller ha husdyr er korrelert negativt med risikoen for å utvikle Crohns sykdom eller ulcerøs kolitt. Det samme gjelder for å bli ammet (Ananthakrishnan, 2015). I utviklingsland har derimot hygiene ikke hatt den samme sammenhengen og har blitt assosiert med høyere risiko for ulcerøs kolitt (Ananthakrishnan, 2015).

En årsak som kan forklare den geografiske variasjonen i sykdomsforekomst, er sannsynligvis variasjonen i matvaner (Ng et al., 2013). Fett, og særlig mettet fett antas å spille en rolle i patogenesen og dyrestudier har støttet denne antagelsen (Ananthakrishnan, 2015). Hos mennesker har mindre studier vist en sammenheng mellom mettet fett og økt risiko for IBD, men denne sammenhengen er ikke sett i større prospektive kohortstudier, noe som tyder på en mer kompleks årsakssammenheng (Ananthakrishnan, 2015). Et fiberrikt kosthold ser ut til å ha en beskyttende effekt og det er observert et lavere inntak av frukt og grønt enn gjennomsnittet hos de diagnostisert med Crohns sykdom (Ananthakrishnan, 2015). Innen mikroernæring er lave nivåer av vitamin D og sink og et høyt inntak av jern assosiert med økt risiko for IBD (Ananthakrishnan, 2015).

En annen mulig forklaring på geografisk variasjon kan også være temperatur. Høye verdier for gjennomsnittstemperatur er assosiert med synkende odds for å utvikle ulcerøs kolitt. Det antas at temperatur påvirker variasjonen og mengden av mikrober og at dette medvirker til utviklingen av sykdommen (Aamodt, Bengtson, & Vatn, 2013).

Livsstilsfaktorer som stress, fysisk aktivitet og søvn kan også ha sammenheng med utvikling av IBD (Ananthakrishnan, 2015). Å være fysisk aktiv kan føre til en reduksjon av risikoen for å utvikle IBD, mens irregulære søvnmønstre blir observert oftere hos de med IBD enn hos gjennomsnittsbefolkningen. Observasjonsstudier i store kohorter støtter opp om en sammenheng mellom stress, angst og depresjon og utvikling av IBD (Ananthakrishnan, 2015)

Kvinner med IBD har en større risiko for å oppleve uheldige fødselsutfall som for tidlig fødsel, SGA og LBW (Bengtson et al., 2010; Cornish et al., 2007; Dominitz, Young, & Boyko, 2002; Elbaz, Fich, Levy, Holcberg, & Sheiner, 2005; Fonager, Sørensen, Olsen, Dahlerup, & Rasmussen, 1998; Getahun et al., 2014; Kornfeld, Cnattingius, & Ekblom, 1997; Mahadevan et al., 2007). Foreslåtte mekanismer for denne økte risikoen er: sykdomsaktivitet (Bush, Patel, Lapinski, & Stone, 2004), inflammasjon i tynntarmen (Mahadevan et al., 2007), tidligere tarmreseksjon (Moser, Okun, Mayes, & Bailey, 2000), familiær IBD (Bengtson et al., 2010) og feilernæring (Raatikainen, Mustonen, Pajala, Heikkinen, & Heinonen, 2011).

Vi vil nå drøfte luftforurensning siden denne faktoren er den eksponeringsvariabelen som er av interesse for denne studien.

Luftforurensning

Luftforurensning oppstår som følge av at skadelige stoffer blir sluppet ut i atmosfæren i slike kvanta at det overgår kapasiteten til naturlige prosesser, som regn og vind, til å konvertere, utvanne eller deponere disse stoffene (Yassi et al., 2001). Eksempler på slik forurensning kan være: nitrogenoksider, karbonmonoksid, svoveloksider, ozon og luftpartikler/svevestøv (particulate matter - PM) (Yassi et al., 2001).

Effekten av luftforurensning på menneskers helse sees klart ved høye konsentrasjoner, men også lave konsentrasjoner kan påvirke helsen. Videre kan luftforurensning påvirke våre omgivelser og generelle livskvalitet (Yassi et al., 2001). Ifølge en studie kunne omtrent 3 220 000 dødsfall i 2010 tilskrives luftforurensning, og da spesifikt til luftforurensning i form av partikler i omkringliggende luft (ambient air) (Lim et al., 2013). For Europa fant Künzli et al. (2000) at luftforurensning stod for 6% av mortaliteten, eller mer enn 40 000 tilfeller hvert år, 25 000 nye tilfeller av kronisk bronkitt hos voksne, 290 000 episoder med bronkitt for barn, 500 000 astmaanfall og 16 millioner person-dager med begrenset aktivitet.

I oversiktsartikkelen til Ng et al. (2013) argumenterer forfatterne for at koblingen mellom luftforurensning og IBD har vært lite utforsket. Ananthakrishnan (2015) nevner eksempelvis ikke denne problemstillingen i sin oversikt over risikofaktorer. Beamish et al. (2011) påpeker at det er gjort få epidemiologiske studier på feltet, men at det finnes studier som tyder på en

sammenheng mellom de. De peker, blant annet, på en studie der det ikke var signifikant sammenheng mellom eksponering for NO₂ og Crohns og mellom SO₂ og ulcerøs kolitt i hele populasjonen, men som fant signifikante sammenhenger i enkelte undergrupper (Kaplan et al., 2010). Ananthakrishnan et al. (2011) fant i sin studien en sammenheng mellom økte luftforurensningsnivåer og en økning i antall IBD-relaterte innleggelser.

For den generelle befolkningen har studier rapportert om en sammenheng mellom luftforurensning og uheldige fødselsutfall (Brauer et al., 2008; Llop et al., 2010; Marozienne & Grazuleviciene, 2015; Stieb et al., 2012). Det er foreslått ulike virkningsmekanismer for hvordan luftforurensning påvirker fødselsutfall. Gassen NO₂ antar en kan påvirke svangerskapsutfallet gjennom å undertrykke kroppens antioksidant-forsvarssystem og slik føre til oksidativt stress (Tabacova, Nikiforov, & Balabaeva, 1985), ved å forårsake lipidperoksidering i morkaken og slik forstyrre fosterutviklingen (Tabacova, Baird, & Balabaeva, 1998) og gjennom å være toksisk for fosteret (Marozienne & Grazuleviciene, 2015).

NO₂ er en reaktiv gass som dannes ved høye temperaturer, som for eksempel ved forbrenning av brennstoff. Hovedkilden til NO₂ i Norge er veitrafikk og bensinbiler står for 7% av utslippene, mens diesebilene og diesel-varebiler står for henholdsvis 24% og 22% av utslippene fra veitrafikk. (Folkehelseinstituttet, 2013). Dieselmotorer slipper ut 10-40 ganger mer NO₂ per kilometer enn tilsvarende bensinmotorer og den økende andelen av dieserbiler er antatt å stå bak den svake økningen i NO₂-utslipp i enkelte norske byer de siste ti årene (Folkehelseinstituttet, 2013).

Nivåene av NO₂ i luften varierer i løpet av dagen, årstidene, på tvers av år og steder. Gjennomsnittsnivået i løpet av året har vært på mellom 40 og 50 µg/m³ i de største byene, men timesverdiene kan være høyere og da særlig i de største byen og om vinteren (Folkehelseinstituttet, 2013). Forskrift om begrensning av forurensing (2004) setter timegrenseverdien for beskyttelse av menneskers helse til 200 µg/m³ og denne verdien kan ikke overskrides mer enn 18 ganger i løpet av et kalenderår, mens årsgrenseverdien for beskyttelse av menneskers helse, det vil si gjennomsnittlig luftkonsentrasjon gjennom hele året, ikke skal overskride 40 µg/m³. Ved eksponering og inhalasjon trenger mesteparten av gassen ned til de nedre luftveier hvor 70-90% blir absorbert (Folkehelseinstituttet, 2013).

Modellering av NO₂-avsetningen i luftveiene viser at mesteparten blir deponert i overgangen mellom de minste luftveiene og gassutvekslingssonen i alveolene (Folkehelseinstituttet, 2013)

Luftforurensning påvirker den generelle befolkning på ulike måter og i denne oppgaven skal vi se på hvordan luftforurensning påvirker en mer spesifikk del av befolkningen, gravide kvinner med IBD. Oversikt over og håndtering av slike miljøpåvirkninger er en viktig del av miljørettet helsevern.

Miljørettet helsevern

Folkehelseloven (2011) sier at miljørettet helsevern omfatter de faktorene i miljøet som til en hver tid direkte eller indirekte påvirker helsen. Eksempler på slike faktorer er: biologiske, fysiske, kjemiske og sosiale miljøfaktorer. Ifølge Kogstad (2002) skifter innholdet i miljørettet helsevern etter hvem som har forvaltningsansvaret for det. Dersom forankringen er innenfor miljøvernsektoren får en et økt fokus på det teknisk-hygieniske, som biologiske og kjemiske miljøfaktorer. Dersom helsesektoren har forvaltningsansvaret får en et svakt miljøbegrep med et fokus på de sosiale faktorene. Kogstad (2002) mener at en ideelt sett innenfor miljørettet helsevern skal tenke helhetlig om alle faktorene, men at dette kan bli for ambisiøst. Hun tar derfor heller til ordet for beviste valg og prioritering og et fokus på at miljørettet helsevern er et tverrfaglig felt hvor flere faggrupper må samarbeide for å finne løsninger på utfordringene.

Forskrift om miljørettet helsevern (2003) pålegger kommunene å vurdere aktuelle miljøfaktorer og deres påvirkning på helsen til befolkningen. På bakgrunn av dette skal kommunen komme med forslag til mulige helsefremmende, forebyggende eller avbøtende tiltak. Folkehelseloven (2011) pålegger også kommunene å ha en oversikt over befolkningens helsetilstand og de positive og negative faktorene som kan virke inn på denne. Mæland (2010) løfter frem luftforurensning som en slik miljøfaktor og poengterer at selv om luftkvaliteten i byen har blitt merkbart bedre i de senere tiår så er det fortsatt perioder hvor luftkvaliteten i byene er dårlige, som for eksempel på kalde vintersdager med stillestående luft. Han mener følgende stoffer er de mest aktuelle helserelaterte faktorene: Nitrogenoksider (NO og NO₂), hydrokarboner og svevestøv.

Mæland (2010) poengterer viktigheten av overvåkning og kontroll av de ulike miljøfaktorene. For luftforurensing i Norge skjer dette gjennom at en tar regelmessige målinger for å fastslå forurensningsnivået, men dette skjer bare i byene (Mæland, 2010). Ved tilfeller hvor en har lite målinger eller helserisikoen til en miljørisiko er lite underbygd fra et vitenskapelig synspunkt, kan føre-var-prinsippet likevel tilsi at en bør iverksette tiltak for å minske eller fjerne miljørisikoen (Mæland, 2010). Dette må derimot sees oppimot konsekvensene slike tiltak innebærer (Mæland, 2010). Smith og Spigseth (2008) snakker om det hygieniske skjønnet innenfor miljørettet helsevern. De skriver at felles for alle faktorer innen miljørettet helsevern er at det er først når de overstiger en viss grense, enten med tanke på antall eller mengde, at de vil kunne true menneskers helse og trivsel på kort eller lengre sikt. Det hygieniske skjønnet ligger i vurderingen av hvor stor trusselen er og hva avbøtende tiltak vil medføre av kostnader eller ulemper for enkeltindivider eller samfunnet (Smith & Spigseth, 2008).

I Plan og bygningsloven (2008) blir fokus på både helhetstenkning, miljørettet helsevern og helse løftet frem. Den stipulerer at planlegging skal ”fremme befolkningens helse og motvirke sosial ulikhet”, videre skal planleggingen ”fremme helhet ved at sektorer, oppgaver og interesser i et område skal sees i sammenheng gjennom samordning og samarbeid om oppgaveløsning mellom sektormyndigheter og mellom statlige, regionale og kommunale organer, private organisasjoner og institusjoner, og allmennheten” (Plan og bygningsloven, 2008). Plan og bygningsloven (2008) stipulerer også at for kommuneplaner som kan gi vesentlige virkninger for miljø og samfunn skal en ha en konsekvensutredning av planens mulige virkning på miljøet og samfunnet.

Miljørettet helsevern er et felt med omfattende lovgiving, men også en del vurderingssituasjoner. Dermed blir det viktig å få god og adekvat informasjon om de ulike risikofaktorene, ikke bare for den generelle befolkningen, men også for potensielt sårbare grupper. I Forskrift om oversikt over folkehelsen (2012) stilles det som krav til kommunene at en slik oversikt over positive og negative miljøfaktorer inneholder kjemiske miljøfaktorer, hvor NO₂-eksponering faller under. Gjennom å få en utvidet kunnskap om i hvilken grad NO₂-eksponering påvirker svangerskapsutfall vil en kunne ta mer informerte avgjørelser rundt hvordan man skal håndtere en slik miljørisiko.

Yassi et al. (2001) presenterer et rammeverk for vurdering og håndtering av risikofaktorer i miljøet som består av åtte trinn. De fire første omhandler risikovurdering og de fire siste omhandler risikohåndtering:

1. Identifisering av fare eller risiko: dette skjer på bakgrunn av toksikologiske og epidemiologiske studier som identifiserer risikofaktorer i miljøet og om mulig beskriver hvordan disse påvirker menneskekroppen (Yassi et al., 2001).

2. Vurdering av dose-respons: omhandler å benytte forskningsdata for å beskrive og kvantifiserer forholdet mellom eksponering eller absorbert dose og dets relaterte helserisiko eller helseutfall. Her benyttes både dyre- og menneskestudier, avhengig av hva som er passende (Yassi et al., 2001). Et eksempel på en slik vurdering er: Ved hvilke luftkonsentrasjoner, ofte gitt som $\mu\text{g}/\text{m}^3$, forårsaker NO_2 negative helseeffekter?

3. Vurdering av eksponering omhandler å måle selve eksponeringen. Dette innebærer å identifisere kilder til eksponeringen, estimerer inntaket av eksponeringen gjennom ulike ruter og innhenting av informasjon om den eksponerte populasjonen (Yassi et al., 2001). Innen luftforurensing kan «land use regression» (LUR) modeller være en aktuelle metode for å måle eksponeringen for luftforurensning i et område. For aktuelle områder (byer) har man ved hjelp av geografiske informasjonssystemer funnet hvilke karakteristika (land use) som påvirker nivåer av de ulike komponentene i luften. Ved hjelp av regresjonsteknikker kan man beregne luftkvalitet for aktuelle adressepunkter basert på disse karakteristika.

4. Risiko karakterisering er en sammenfatning av de tre foregående trinnene til en kvantitativ estimering av risiko for eksponerte populasjoner og består av å koble kunnskapen om eksponering, dose og risiko for enkeltindivider sammen for å finne risikoen for populasjonen (Yassi et al., 2001). En form for rapportering av risikoen for en eksponert populasjon i forhold til en ueksponert populasjon er relative risiko (RR) eller odds ratio (OR) (Webb & Bain, 2011).

5. Risiko evaluering innebærer en vurdering basert på de fire foregående punktene om hvorvidt en signifikant helserisiko er tilstede. Dette kan gjøres ved å koble funn til etablerte standarder eller retningslinjer (Yassi et al., 2001). Forskrift om begrensning av forurensing (2004) setter som tidligere nevnt timesgrensen for NO_2 ved $200 \mu\text{g}/\text{m}^3$ og en overskridelse av

dette kan dermed være en signifikant helserisiko. Dersom det ikke finnes standarder eller retningslinjer kan en for eksempel benytte seg av slike gitt for lignende stoffer eller eksponeringer (Yassi et al., 2001).

6. Risiko-oppfatning og -kommunikasjon omhandler hvordan oppdagede eller antatte risikoer oppfattes, hvordan denne oppfatningen kan variere i befolkningen og hvordan en velger å kommunisere risikofaktorer til en befolkning (Yassi et al., 2001).

7. Kontroll av eksponering omfatter tiltak gjort for å enten å forhindre eller minske eksponering for en risikofaktor (Yassi et al., 2001). For luftforurensing kan dette være tiltak hvor en forsøker å begrense bilbruken på særlig utsatte dager, som om vinteren.

8. Risiko-overvåkning innebærer en overvåkning av eksponeringer og helsestatus i etterkant av igangsatte tiltak (Yassi et al., 2001). Dette betyr at dersom en igangsatte tiltak for å begrense NO₂ for å minske astmaplager så ville en fortsatt å måle NO₂ for å sjekke hvorvidt tiltaket fungerte. I tillegg kunne en ha undersøkt om astmaplagene minket.

De fire siste trinnene speiler også i mer eller mindre grad det Smith og Spigseth (2008), som nevnt over, omtaler som det hygieniske skjønnet hvor man må gjøre en vurdering av hvor stor trusselen er og hvordan en eventuelt skal gjennomføre tiltak.

I denne studien vil vi forsøke å bidra til dette arbeidet gjennom å analysere kohortdata og luftforurensningsdata for å se om det er en eventuell sammenheng mellom luftforurensning og uheldige fødselsutfall.

MATERIALE OG METODE

Forskningsspørsmål

Masterprosjektet hadde følgende forskningsspørsmål:

Hvilken effekt har luftforurensning (NO₂) på fødselsutfall hos kvinner med inflammatorisk tarmsykdom?

Design

For å besvare forskningsspørsmålet benyttet en data fra den Norske mor og barnundersøkelsen (MoBa), koblet sammen med målinger av luftforurensning. MoBa er en prospektiv kohort (Magnus et al., 2006). Kohort-studier baserer seg på at man samler inn opplysninger om levesett fra personer før bestemte utfall, som sykdom, oppstår (Hjartåker & Lund, 2007). Deretter kan man sammenligne forekomsten av utfallet for individer med ulik eksponering. Prospektive kohorter samler inn informasjon om eksponeringer før utfall inntreffer (Hjartåker & Lund, 2007).

I situasjoner hvor eksperimenter eller randomiserte kontrollerte studier ikke er mulige eller uetiske er kohort-studier det beste alternativet man har (Webb & Bain, 2011) og er ansett for å være en arketype blant epidemiologiske metoder (Rothman, 2012).

Kohorter har flere typer feilkilder som seleksjonsskjevhet, informasjonsskjevhet og konfundering (Hjartåker & Lund, 2007). Seleksjonsskjevhet har liten betydning for den interne validiteten av risikoestimatene, men kan ha stor betydning for den eksterne validiteten dersom noen grupper av befolkningen ikke deltar (Hjartåker & Lund, 2007). Informasjonsskjevhet er den viktigste feilkilden i kohortstudier og kan gi både differensielle og ikke-differensielle målefeil. Eksposisjonen kan ofte endre seg i oppfølgingstiden og repeterte målinger er mest gunstig. Samtidig er det muligheter for deteksjonsskjevhet i forbindelse med bestemte målinger (Hjartåker & Lund, 2007). Hovedutfordringen med konfundering i kohortstudier er at en må baserer innhenting av informasjon om konfunderende variabler på den kunnskapen

man har ved oppstart og at ny kunnskap ikke kan inkluderes i oppfølgingstiden (Hjartåker & Lund, 2007)

Studiepopulasjon

Studiepopulasjonen bestod av deltagerne i MoBa. Dette er en en prospektiv graviditetskohort drevet av det Nasjonale Folkehelseinstituttet (FHI) (Magnus et al., 2006). Deltagerne ble rekruttert fra hele Norge mellom 1999 og 2008 og alle gravide kvinner var kvalifisert til å delta (Magnus et al., 2016). Rekrutteringen startet ved et sykehus i Bergen og ble gradvis utvidet til 50 av landets 52 fødeavdelinger. I løpet av rekrutteringsperioden ble kvinner i 277 702 graviditeter invitert til å delta og deltagelsesraten var 41%. Kohorten inkluderer nå 114 500 barn, 95 200 mødre og 75 200 fedre (Magnus et al., 2016).

Kvinnene mottok invitasjon til å delta i forbindelse med en rutine ultralydundersøkelse i 17. svangerskapsuke. Dersom kvinnene deltok ble resultatet av denne ultralydundersøkelsen tatt vare på i MoBa sammen med et utfylt spørreskjema og dersom ferdene deltok, også et utfylt spørreskjema fra de. Disse spørreskjemaene sammen med et skjema fylt ut av mor i 30. svangerskapsuke, tar for seg generell informasjon, tidligere og nåværende sykdommer og eventuelle eksponeringer (Magnus et al., 2016). I løpet av deltagelsen i MoBa blir en rekke andre spørreskjema også sendt ut: et semikvalitativt food frequency questionnaire i 22. svangerskaps uke for å kartlegge kostholdet, et når barnet var 6 måneder, 18 måneder, 3 år, 5 år, 7 år, 8 år og et siste ved fylte 13 år som barnet selv skal fylle ut (Magnus et al., 2016). I tillegg til spørreskjemaene ble også biologisk materiale samlet inn: blod fra mor, far og barn, urinprøver fra mor og melketenner fra barna ved 6-7 årsalderen (Magnus et al., 2016). I denne studien har en data brukt MoBa Questionnaire 1(Q1).

Data fra en rekke andre registre er knyttet opp i mot MoBa. Dette er data fra: Kreftregisteret, Dødsårsaksregisteret, Reseptregisteret, Vaksinasjonsregisteret (SYSVAK), Norsk medisinsk fødselsregister (MBRN) og Norsk pasientregister (NPR) (Magnus et al., 2016). I denne studien har det vært data fra MBRN og NPR som har vært aktuelle. MBRN er basert på obligatorisk registrering av alle levende fødte og dødfødte fra 16. svangerskapsuke før 2001 og fra 12. svangerskapsuke etter 2001. Registrert inneholder informasjon om fødselen samt demografiske data om foreldre og barn (Irgens, 2000). NPR samler inn data fra

spesialisthelsetjenesten i hele Norge, og drives etter egen forskrift (Bakken, Suren, Haberg, Cappelen, & Stoltenberg, 2014). Data fra NPR inkluderer all kontakt med spesialisthelsetjenester i tillegg til ventelister og inkluderer informasjon om blant annet diagnoser, operasjoner og eventuelle innleggelser (Bakken, Nyland, Halsteinli, Kvam, & Skjeldestad, 2004)

MoBa inkluderer også en rekke subkohorter som ser spesifikt på ulike utfall og som har samlet inn egne data i tillegg til de generelle MoBa-dataene: Autisme Spektrum-lidelse, ADHD, epilepsi, cerebral parese, språkutvikling, astma, cøliaki, diabetes type 1 og inflammatorisk tarmsykdom (Magnus et al., 2016). I denne studien har en brukt tilleggsdata om inflammatorisk tarmsykdom gjennom ”Tilleggsspørreskjema om inflammatorisk tarmsykdom”. I MoBas Q1 svarte 739 kvinner at de led av inflammatorisk tarmsykdom. 655 av disse mottok tilleggsspørreskjemaet om inflammatorisk tarmsykdom. Dette spørreskjemaet inneholder spørsmål om klassifisering av IBD, gjennomgått kirurgi, medisiner og sykdomsaktivitet under svangerskapet. 328 mødre responderte og av disse led 136 av Crohns sykdom og 192 av ulcerøs kolitt. De som ikke responderte ble identifisert gjennom NPR. Basert på luftforurensingsdata var deltagerne bosatt i Oslo, Akershus, Bergen og Hordaland kvalifiserte til å bli inkludert i denne studien. Dette gjorde at studien totalt hadde 93 IBD-pasienter, hvorav 43 hadde Crohns sykdom og 50 hadde ulcerøs kolitt. I den statistiske analysen ble disse pasientene analysert under ett som IBD for å øke den statistiske styrken. Studier har vist at det er lignende risiko for uheldige fødselsutfall hos de to gruppene og det er derfor forsvarlig å slå disse sykdommene sammen (Cornish et al., 2007). De resterende deltagerne som ikke var registrert som IBD-pasienter ble satt som kontroller og klassifisert som kvinner/mødre uten IBD.

Utfall, eksponering og kontrollvariabler

Utfall

Som utfall benyttet studien utfall som var definerte i MBRN. Prematur fødsel ble definert som fødsel før 37. svangerskapsuke (Moth et al., 2016); Liten for svangerskapsalder (SGA) ble definert som fødselsvekt under 10-percentilen ved oppnådde svangerskapsalder (Morken,

Klungsoyr, & Skjaerven, 2014); lav fødselsvekt ble definert som vekt mindre enn 2500 gram (Magnus et al., 2001). Kun enkeltfødsler ble inkludert i analysen.

Eksponering

Luftforurensingsdataen ble innhentet i sammenheng med et annet prosjekt som vi fikk tilgang til gjennom søknad til FHI og godkjenning fra REK (Panasevich et al., Akseptert for publisering i Archives of Public Health). Luftforurensningsestimatene baserer seg på en metodologi utviklet for ESCAPE-prosjektet (Beelen et al., 2013). Luftkvalitetsmålinger ble gjennomført i Oslo, Akershus, Bergen og Hordaland. Måletiden var på et år og bestod av tre separate perioder med målinger. Hver periode gikk over to uker, hvor en var på vinteren, en på sommeren og en enten var på våren eller høsten. Målingene ble foretatt i 2010 i Oslo og Akershus og i 2011 i Bergen og Hordaland. Målestasjoner ble plassert for å best mulig kunne representere variasjonen i eksponering ved bosted hos deltagerne (Panasevich et al., Akseptert for publisering i Archives of Public Health). Gjennomsnittsnivået av NO₂ fra hver måleperiode ble slått sammen og gjennomsnittet av dette ble brukt for å finne gjennomsnittlig NO₂-nivå i løpet av hele året. Disse gjennomsnittene ble inkludert i en «land use regression» modell (LUR) for å danne en eksponeringsmodell (Panasevich et al., Akseptert for publisering i Archives of Public Health).

LUR-modellering er et geografisk informasjonssystem basert på statistiske metoder hvor en ser på karakteristikk ved området, geografien og trafikken, for eksempel trafikkintensitet, veilengde eller befolkningstetthet, for å forklare variasjoner i konsentrasjoner i et område (Wang et al., 2013). LUR-modeller kan modellere NO₂-eksponering dersom det er nok målestasjoner (Wang et al., 2012). For å evaluere LUR-modeller er særlig to evalueringsmetoder benyttet: den interne «leave-one-out cross validation» (LOOCV) og den eksterne «hold-out-evaluation» (HEV) hvor en ser modellen i forhold til uavhengige målinger (Wang et al., 2013). Luftforurensingsdataene i dette studiet ble evaluert ved hjelp av LOOCV (Panasevich et al., Akseptert for publisering i Archives of Public Health).

LUR-modeller ble laget for hvert av studiestedene for å ta hensyn til regionale forskjeller basert på målingene fra hvert områdes målestasjoner. Oslo og Akershus hadde separate modeller, mens Bergen og Hordaland fikk en felles modell på grunn av få valide målestasjoner i Hordaland. Ved hjelp av LUR-modellen ble gjennomsnittlig årlig NO₂-nivå

under svangerskapet og gjennomsnittsnivået for de tre ulike trimesterene estimert (Panasevich et al., Akseptert for publisering i Archives of Public Health).

Kontrollvariabler

Kontrollvariabler ble identifisert på bakgrunn av tilgjengelig litteratur og inkludert etter tilgjengelighet i datasettet. Data om variablene ble innhentet fra MoBa-dataene.

Mors alder baserer seg på selvrapportert alder, i hele tall, ved fødsel og ble i kategorisert til fire kategorier: <25, 25-30, 30-35 og 35+ år. Utdanning ble brukt som proxy for sosioøkonomisk status og deltagerne ble gruppert til tre ulike kategorier basert på selvrapportert utdanningsnivå: Videregående eller mindre, Universitet/Høyskole (3 år) og Mastergrad eller høyere.

Kroppsmasseindeks (KMI) før graviditet ble regnet ut basert på selvrapportert høyde og vekt og delt opp i fire kategorier: undervektig (<18,5), normalvektig (18,5 – 24,9), overvektig (25 – 29,9) og fedme (>30). Disse kategoriene er basert på verdier gitt av Verdens Helseorganisasjon (WHO Expert Consultation, 2004). Røykestatus ble basert på selvrapporterte data og kategorisert i tre kategorier: ikke-røyker, røyker av og til og røyker daglig. De to røyke-kategoriene ble slått sammen til en kategori, røyker, i den endelige analysen. Diabetes ble delt inn i to kategorier: ja og nei. Det ble ikke skilt mellom diabetes-type i ja-kategoriene og denne inneholdt: diabetes type 1, type 2, uspesifisert type, svangerskapsdiabetes og pasienter som gikk på antidiabetika. Hypertensjon ble basert på registrert kronisk hypertensjon før svangerskapet i MBRN og kategorisert som ja eller nei.

Statistiske analyser

Populasjonen ble oppsummert ved hjelp av deskriptiv statistikk. T-test ble benyttet for å undersøke sammenhengen mellom og fordelingen av kontinuerlige variabler, som eksponering for NO₂, og fødselsutfall hos de to gruppene. Videre ble kji-kvadrat benyttet for å undersøke sammenhengen mellom de kategoriske variablene, som mors alder, KMI, mors utdanningsnivå og mors røykestatus, og fødselsutfall. Kji-kvadrat ble også benyttet for å undersøke forskjellene mellom mødre med IBD og mødre uten IBD.

For å se på effekten mellom eksponering for NO₂ og fødselsutfall hos mødre med IBD i forhold til mødre uten IBD ble det benyttet logistisk regresjon for å estimere oddsforholdet (OR). Hypertensjon og diabetes ble ikke inkludert i regresjonsmodellene på grunn av få eller manglende tilfeller hos mødrene med IBD. LBW ble heller ikke inkludert i analysene på grunn av for få tilfeller hos mødre med IBD. Tilfeller med manglende data ble ekskludert fra analysen. Den viktigste eksponeringsvariabelen var gjennomsnittlig NO₂-eksponering under svangerskapet, men analyser av de ulike semestrene ble også gjennomført. For å finne ekstra risiko for mødre med IBD sammenlignet med mødre uten IBD, inkluderte vi et interaksjonsledd mellom NO₂ og IBD i alle de logistiske regresjonsmodellene. Dette leddet gir den ekstra risikoen for mødre med IBD sammenlignet med risikoen for alle mødrene og det er denne ekstra risikoen vi er interessert i. I resultatene blir hovedrisikoen for alle mødre rapportert som OR_{main}, og den ekstra risikoen for kvinner med IBD rapportert som OR_{int}. I analysene har en justerte for mors alder, KMI, mors utdanningsnivå og mors røykestatus.

Alle analyser ble gjennomført i SPSS 23.0 (IBM Corp., NY, USA). P-verdier på mindre enn 0.05 ble ansett som statistisk signifikante.

Stratifisering av populasjonen etter område, Oslo, Akershus og Bergen og Hordaland, var planlagt for å få sett på eventuelle lokale variasjoner som følge av ulik luftforurensningsnivå i de ulike områdene. Dette ble ikke gjennomført på grunn av for få tilfeller av uheldige fødselsutfall hos de med IBD i utvalget.

Litteratursøk

Det ble søkt etter litteratur til bruk i artikkelen og til kappen i kapitlene: Introduksjon, Empirisk rammeverk, Materiale og Metode og Diskusjon. Følgende databaser ble brukt: Web of Science, Helsebiblioteket, Medline (Ovid), SveMed+, Google Scholar og Biological Abstracts (Ovid). Søkeordene som ble benyttet var: air pollution, nitrogenoxide, nitrogendioxide, birth outcome, preterm birth, small for gestational age, low birth weight, inflammatory bowel disease, Crohns disease, ulcerative colitis, health, health effects, health consequences, oxidative stress, disease activity og validity. Disse søkeordene ble brukt i ulike

kombinasjoner og både på norsk og engelsk. Relevante artikler ble identifisert på bakgrunn av tittel og sammendrag.

Etikk

Lov om medisinsk og helsefaglig forskning (Helseforskningsloven, 2008) stiller flere krav til gjennomførelsen av helsefaglig forskning. Forskningen skal utføres og organiseres på en forsvarlig måte, forskerne har taushetsplikt angående individers helseopplysninger og kommersiell utnyttelse av forskningen er forbudt. Loven stipulerer også at helsefaglig forskning skal ha forhåndsgodkjennelse fra regionale forskningsetiske komiteer som skal gjennomføre en etisk vurdering av forskningen. Loven krever at deltagerne i helsefaglig forskning samtykker, og at dette samtykket skal være informert, frivillig, uttrykkelig og dokumenterbart. Samtykke kan også når som helst trekkes tilbake (Helseforskningsloven, 2008). Ruyter, Førde, og Solbakk (2007) mener den forskningsetiske vurderingen etiske komiteer skal gjøre innebærer å sikre at det er gjort en risikoavveining, sikrer at prosjektet holder seg til frivillig samtykke og påse at prosjektet innehar vitenskapelig nødvendighet, nytte og kvalitet.

MoBa-studien har godkjenning fra regionale komiteer for medisinsk og helsefaglig forskningsetikk (REK) og fra Datatilsynet, i tillegg har deltagerne gitt informert samtykke (Magnus et al., 2006). Dette prosjektet er en del av et tidligere REK-godkjent prosjekt. Det ble derfor ikke søkt om egen godkjennelse fra REK for dette delprosjektet, men forfatter ble meldt inn som medarbeider i det allerede godkjente prosjektet. Det ble også meldt inn en endringsmelding om at prosjektet skulle bruke data, verdier for NO₂, fra et annet prosjekt.

RESULTATER

Resultatene fremgår i artikkelen, men vil bli kort oppsummert her.

T-testene viste at NO₂-eksponering under hele svangerskapet var assosiert med for tidlig fødsel blant mødre med IBD (p= 0.004), men ikke blant mødre uten IBD (p= 0.502).

Lignende resultater ble sett for de ulike trimesterene. SGA var assosiert med NO₂-eksponering under hele svangerskapet for mødre uten IBD (p= <0.001), men ikke for mødre med IBD (p= 0.132). Analyser av de ulike trimesterene gav lignende resultater.

Kji-kvadratstest viste at alle de kategoriske variablene var assosiert med for tidlige fødsel, med unntak av røyking, hos mødre uten IBD. Alle de kategoriske variablene, med unntak av utdanning, var assosiert med SGA hos mødre uten IBD. For mødre med IBD var ingen av de kategoriske variablene relatert til verken for tidlig fødsel eller SGA.

De ujusterte logistisk regresjonsmodellene viste at eksponering for NO₂ under svangerskapet var assosiert med økt odds for for tidlig fødsel både blant alle mødre (OR_{main}: 1,123, CI 95%: 1,016-1,241) og blant mødre med IBD (OR_{int} : 1,271, CI 95%: 1,040-1,552). Lignende resultater ble sett for eksponering under de ulike trimesterene både for alle mødre og mødre med IBD, men bare eksponering under det andre trimesteret var statistisk signifikant. For SGA var det ingen statistiske signifikante sammenheng mellom eksponering og SGA.

De justerte logistisk regresjonsmodellene viste at NO₂-eksponering under svangerskapet var assosiert med økte odds for for tidlig fødsel hos alle mødre (OR_{main} : 1,182, CI 95%: 1,012-1,382) og mødre med IBD (OR_{int}: 1,409, CI 95%: 1,032-1,924). Lignende resultater ble sett for eksponering under de ulike trimesterene; for alle mødre var bare eksponering under det andre trimesteret statistisk signifikant, mens hos mødre med IBD var både eksponering under andre og tredje trimester statistisk signifikant. For SGA var det ingen statistiske signifikante sammenhenger i de justerte analysene for noen av gruppene. Et unntak var eksponering under første trimester hos mødre med IBD som var assosiert med mindre odds for SGA (OR_{int} : 0,725, CI 95%: 0,527-0,997).

DISKUSJON

I denne studien fant en en statistisk signifikant sammenheng mellom NO₂-eksponering og for tidlig fødsel for både mødre med IBD og mødre uten IBD. Mødrene med IBD hadde høyere oddsratio enn kvinnene uten IBD. Vi fant ingen statistisk signifikant sammenheng mellom eksponering for NO₂ og SGA, med unntak av eksponering under første trimester for mødre med IBD hvor eksponering hadde en tilsynelatende beskyttende effekt. Resultatene blir diskutert i artikkelen og vil derfor ikke bli diskutert videre her. En vil først diskutere metodologiske aspekter ved oppgaven og så forsøke å sette resultatene inn i en folkehelsevitenskapelig kontekst og gi en kort oversikt over eventuelle mulige tiltak.

Intern validitet

Intern validitet omhandler i hvilken grad funnene i en studie reflekterer den sanne tilstanden eller situasjonen i studiepopulasjonen i fraværet av andre alternative forklaringer (Webb & Bain, 2011). Slike alternative forklaringer kan være tilfeldigheter, skjevheter eller konfundering (Webb & Bain, 2011).

Systematiske feil

Seleksjonsskjevhet

Seleksjonsskjevhet oppstår når det er en systematisk forskjell mellom de som blir inkludert i studien og de som ikke blir inkludert og når studiegruppen og kontrollgruppen blir valgt på bakgrunn av forskjellige eller upassende kriterier (Webb & Bain, 2011)

Nilsen et al. (2009) tok for seg mulige skjevheter i MoBa og fant en underrepresentasjon av følgende grupper: røykere, kvinner under 25 år, de som bor alene, mødre med mer en to tidligere fødsler og mødre med dødfødsler og neonatal mortalitet. Samtidig var brukere av folsyre og multivitaminer overrepresenterte. Et annet potensielt problem er at deltagelse i MoBa-studien forutsatte norskkunnskaper for å kunne fylle ut spørreskjemaene (Magnus et al., 2016). Ifølge Magnus et al. (2016) var responsraten til MoBa-studien på 41%, dermed kan det stilles spørsmål ved om de resterende 59% som valgte å ikke delta innehar ulike karakteristika i forhold til de som deltok eller representerer mangelfull dekning av

eksponeringsfordelingen. Og videre om dette har noe å si for generaliserbarheten og/eller kan føre til endrede resultater. I tillegg forutsatte MoBa at en kunne lese norsk siden alt informasjonsmateriale og spørreskjemaer var på norsk (Magnus et al., 2016). Dette gjør at det er en mulighet for at personer med annet morsmål eller etnisitet er underrepresenterte i studien. Nilsen et al. (2009) fant at det var forskjeller mellom MoBa og den generelle befolkningen på prevalens- og eksponeringsestimater, men ikke på estimatene av sammenhenger mellom eksponering og utfall. De konkluderte med at det ikke var selvselektions-skjevhet relatert til disse estimatene. Dermed kan man si at resultater fra MoBa om sammenhenger mellom eksponering og utfall kan sies å si noe om den generelle befolkningen.

I denne studien ser vi på nettopp slike estimater av assosiasjoner mellom eksponering og utfall og vi tror derfor ikke at seleksjonsskjevheten nevneverdig påvirker denne biologiske sammenhengen.

Informasjonsskjevhet

Informasjonsskjevhet oppstår når studiedeltagerne oppgir feilaktig informasjon, bevisst eller ubevisst, eller at feilaktig informasjon på en annen måte blir registrert under studien (Laake, Hjartaker, Thelle, & Veierød, 2007).

Deltagerne svarte på flere spørreskjema, MoBa Questionnaire 1 og Additional Questionnaire for Inflammatory Bowel Disease. En har ikke funnet noen studier som tok for seg validiteten til disse spørreskjemaene og en kan ikke utelukke at deltagerne kan ha krysset av feil eller unnlatt å svare korrekt på noen av spørsmålene. En vanlig måte å svare på kalles sosial ønskelighet, det vil si at en svarer det en anser som sosialt akseptabelt. Dette opptrer oftest ved sensitive temaer (Cozby, 2003). De fleste av punktene i spørreskjemaene ansees ikke å virke støtende og en kan anta at det bare er en liten andel av skjevhet grunnet sosial ønskelighet.

Denne studien brukte en standardisert metode, LUR-modellering, for å estimere NO₂-eksponering studiepopulasjonen ble utsatt for. Denne var basert på en metode utformet for ESCAPE-prosjektet og LUR-modellen utviklet av dette prosjektet har vist seg å kunne forklare en stor andel av variasjonen i eksponering i et område (Wang et al., 2013). En benyttet seg av LOOCV for å estimere hvor treffsikker modellen var og denne formen for

validering kan overestimere treffsikkerheten til modellen dersom det er få test-sett eller få målestasjoner (Wang et al., 2013). Dette kan for eksempel ha påvirket modellen som ble brukt for Bergen og Hordaland siden disse to måtte slås sammen på grunn av få valide målesteder i Hordaland. En estimerte eksponering ved bostedsadressen til deltagerne og dette introduserer en mulighet for ikke-differensiell misklassifisering. Deltagerne kunne ha flyttet eller hatt en annen eksponering hvor de jobbet eller i forbindelse med reise. I og med at det her er snakk om ikke-differensiell misklassifisering vil dette innebære at det kan ha ført til en demping av estimatene.

Konfundering

Konfundering oppstår når en har en blanding av eller rot i effekter (Webb & Bain, 2011), for eksempel ved at en variabels effekt på en annen variabel kan forklares helt eller delvis ved en tredje variabel. Rothman (2012) definerer en konfunderende variabel som en variabel som er assosiert med den aktuelle eksponeringen og som samtidig er en årsak til sykdommen/utfallet.

I denne studien inkluderte vi en rekke potensielt konfunderende variabler. Disse ble identifisert på bakgrunn av litteratur og inkludert basert på tilgjengelighet i datasettet. Enkelte konfundere ble ikke inkludert i den endelige analysen på grunn av fravær av, eller for få tilfeller av de blant mødrene med IBD. Andre konfunderende variabler enn de som ble inkludert i våre analyser har også blitt foreslått: nyresykdom, mor og/eller far født SGA (McCowan & Horgan, 2009), stress, depresjon og intrauterin infeksjon (Goldenberg et al., 2008). Fraværet av disse potensielt konfunderende variablene betyr at vi ikke kan utelukke at disse har en bakenforliggende effekt og således påvirket estimatene.

Denne studien så på effekten av NO₂-eksponering, men flere studier har bemerket at effekten av NO₂ og svevestøv (PM) er vanskelige å skille i fra hverandre (Beckerman et al., 2008; Ito, Thurston, & Silverman, 2007). Dette innebærer at PM-eksponering kan være en konfunderende variabel hvor effekten av NO₂-eksponering kan forklares helt eller delvis av eksponering for PM.

Fremtidige studier bør ha som mål å inkludere et bredt spekter av konfunderende variabler og flere ulike typer luftforurensning slik en kan estimere de potensielt ulike effektene av, og korrelasjonene mellom, de ulike forurensningstypene.

Ekstern validitet – Generaliserbarhet

Ekstern validitet omhandler hvorvidt resultatene fra studiepopulasjonen kan generaliseres til den generelle populasjonen (Webb & Bain, 2011), her alle gravide kvinner med IBD.

Rothman (2012) mener at vurderingen av generaliserbarhet ikke bør sees på som en ren statistisk øvelse. Han sier at en i epidemiologien gjør spesifikke observasjoner i studier som en i etterkant forsøker å generalisere til et bredere grunnlag for forståelse. For han er denne prosessen mer basert på vitenskapelig kunnskap, innsikt og antagelser om verden enn den er basert på hvor representative studiedeltagerne er (Rothman, 2012).

En styrke ved denne studien er en stor studiepopulasjon og en stor kontroll-gruppe. Dette kan sies å øke sannsynligheten for at studiepopulasjonen best mulig speiler den generelle populasjonen. En responsrate på 41% og mulig ekskludering av fremmedspråklige (Magnus et al., 2016) gjør derimot at enkelte grupper kan ha havnet utenfor studien og slik gjøre den mindre representativ. Samtidig har en sett at det er seleksjonsskjevheter i MoBa-materialet (Nilsen et al., 2009), men disse skjevhetene har imidlertid ikke blitt sett for estimatene av eksponering-utfall.

En utfordring i denne studien er at IBD er en sjelden diagnose og antallet personer med denne diagnosen i denne studien er relativt lavt. Dette gjør at vi i analyse materialet har få tilfeller av uheldige fødselsutfall blant de med IBD. For for tidlig fødsel og SGA var antallet tilstrekkelig til at en kunne gjøre analyser, mens det for lav fødselsvekt ikke var mange nok til å gjennomføre analysene. Med et så lite utvalg av uheldige fødselsutfall risikerer vi at karakteristikker ved disse utfallene blir i lagt for mye vekt og at resultatene ikke representerer IBD-populasjonen som helhet. Det er dermed med en viss forsiktighet at en bør trekke linjer fra denne studien og til den generelle populasjonen som helhet.

Eksponeringen

En annen svakhet ved studien er at de fleste i studiepopulasjonen ble utsatt for relativt lave nivåer av NO₂. Dette gjør at en har en mindre sjanse for å oppdage noe enn dersom NO₂-nivåene hadde vært høyere. Dette gir en lav styrke og med et høyere eksponeringsnivå ville en hatt større sjanse for å finne potensielle sammenhenger mellom eksponering og utfall.

Implikasjoner for folkehelsearbeid

Resultatet fra denne studien vil inngå som en del av risikovurderingen dersom en benytter seg av rammeverket presentert av Yassi et al. (2001). Gjennom å se på sammenhengen mellom eksponering for NO₂ og uheldige fødselsutfall har en forsøkt å gi økt kunnskap om effekten av NO₂ og da spesielt for en mulig utsatt gruppe, gravide med inflammatorisk tarmsykdom. Denne kunnskapen kan inngå i risiko evalueringen, eller som en del av det hygieniske skjønnet.

Hvordan kan man gjøre en risikoevaluering på bakgrunn av funnene? En måte kan være å se på generaliserbarheten til resultatene. Hvem er dette representativt for? Hvor mange er potensielt rammet? Er de få tilfellene av uheldige fødselsutfall man finner blant mødre med IBD nok til at resultatene bør få konsekvenser? Et problem her blir å vurdere nettopp hvor mange som er mange nok. Man kan også vurdere det etter alvorlighetsgraden til utfallene. Er uheldige fødselsutfall, som de vi har undersøkt i denne studien, så alvorlige at de nødvendiggjør tiltak? I rammeverket presentert av Yassi et al. (2001) foreslår en å se på eksisterende standarder og retningslinjer. For Norge angir Forskrift om begrenning av forurensing (2004) som nevnt 40 µg/m³ som årsgrensenivået. I denne studien ligger eksponeringene primært under denne grensen, noe som betyr at luftforurensningsnivået ligger innenfor de standardene satt av staten. Resultatene for NO₂-eksponering og for tidlig fødsel peker således i retning av at den etablerte grensen kan være for høy. Dersom gjentatte funn viser at denne grensen ikke beskytter befolkningens helse bør en vurdere endringer av regelverket. En annen måte er å se på odds ratioen og størrelsen på denne. Odds ratio over 2.0 blir vanligvis sett på som viktige, men også odds ratio mellom 1.0 og 2.0 kan være viktige i folkehelsesammenheng dersom store populasjoner er utsatt for eksponeringen (Peat & Barton, 2005). Samtidig sier Peat og Barton (2005) at tolkning av odds ratio er gjenstand for stadig debatt og at en må inkludere antallet mennesker eksponert og den kliniske viktigheten av utfallene i en slik tolkning. Mødre med IBD hadde en statistisk signifikant OR_{int} på 1,409 for for tidlig fødsel ved eksponering for NO₂ under svangerskapet, dette er under 2.0 og IBD er en sjelden sykdom, altså er det få eksponerte. Samtidig ble det påvist en risiko for alle mødre, noe som øker antallet eksponerte, og konsekvensene av for tidlig fødsel kan potensielt være alvorlige.

Evalueringen av forskningsfunn og implikasjonene disse har for folkehelsearbeidet er mangefasetterte, involverer mange analyser og er ikke gjort i en håndvending. Vurderingen om hvorvidt forskningsfunn tilsier at man bør gjøre endringer eller gjennomføre tiltak bør også skje gjennom at en ser på disse endringene og tiltakene og hva slags konsekvenser de får. Som Smith og Spigseth (2008) skriver ligger skjønnet både i vurderingen av hvor stor trusselen er, men også i vurderingen av konsekvenser og kostnader av tiltakene.

Mulige tiltak

Hvilke muligheter står en ovenfor dersom en ønsker å redusere eksponeringen for luftforurensning? Yassi et al. (2001) foreslår tre fremgangsmåter for å kontrollere eksponering på:

- Kontroll ved kilden, det vil si der hvor luftforurensningen oppstår.
- Kontroll langs eksponeringsveien, det vil si veien fra eksponeringskilden til den eksponerte.
- Kontroll ved målet, det vil si hos den eksponerte personen.

En måte å fjerne en eksponering på er å fjerne kilden til eksponeringen, men dette er ofte ikke aktuelt eller hensiktsmessig. En annen måte er å sette utslippsstandarder (Yassi et al., 2001). Motorkjøretøyparken, og da særlig dieserbiler, er pekt ut som en av de største kildene til NO₂ i Norge (Folkehelseinstituttet, 2013) og gjennom å stille krav til hvor mye biler kan slippe ut kan en få begrenset utslippsmengden. Et annet alternativ er å igangsette tiltak som fører til nedgang i bruken av motorkjøretøy generelt. Dette kan for eksempel være tiltak som bompenger eller økt fokus på kollektivtransport.

En måte å kontrollere langs eksponeringsveien kan være gjennom arealplanlegging. Gjennom å planlegge slik at en får en større avstand mellom bebyggelse og store samferdselsårer kan det tenkes at en kan senke eksponeringsmengden gjennom en større mulighet for diffusjon av NO₂. Å planlegge slik en unngår nærhet mellom andre kilder til NO₂ og bebyggelse kan også være hensiktsmessig. Samtidig følger en føringen lagt i Plan og bygningsloven (2008) gjennom å planlegge slik at en fremmer helse.

Å kontrollere for eksponeringen ved den eksponerte skjer primært i yrkessituasjoner i form av verneutstyr eller gjennom vaksinerings mot patogener (Yassi et al., 2001). Dette vil være lite aktuelt i denne situasjonen hvor det er snakk om eksponering i hverdagen og ikke noen form for smitte. Et potensielt tiltak her kan være informasjon slik at den utsatte selv får anledning til å ta veloverveide valg på bakgrunn av den eksisterende kunnskapen.

For Norge har Miljødirektoratet gitt ut en tiltaksveileder for lokal luftkvalitet hvis hensikt er å tydeliggjøre hvilke ansvar de ulike aktørene har etter regelverket og gi anbefalinger om hvordan tiltak kan gjennomføres (Miljødirektoratet, 2013). Tiltaksveilederen overlater utformingen av konkrete tiltak til de lokale myndighetene, men kan sies å fremheve tiltak rettet mot veitrafikk som bompenger, rushtidsavgift, miljøfartsgrenser og piggdekkavgift (Miljødirektoratet, 2013). Disse tiltakene kan sies være forsøk på å kontrollere for eksponering ved eksponeringskilden gjennom å endre bruksmønsteret for eksponeringskilden. I Oslo kommunes årsrapport om luftkvalitet fra 2014 blir flere ulike tiltak fremsatt (Lützenkirchen et al., 2015), blant annet:

- Lavere hastigheter på hovedveiene/miljøfartsgrense
- Sikre el-sykler for by-sykelordningen og legge til rette for at sykler kan benyttes som transportmiddel
- Gjennomføre luftkvalitetsmålinger hele året
- Lage beredskapsplan for overskridelse av grenseverdiene

I rapporten blir god og effektiv areal- og transportplanlegging fremhevet som det viktigste langsiktige tiltaket for å redusere luftforurensningen og eksponeringen (Lützenkirchen et al., 2015). Tiltak knyttet til arealplanleggingen i rapporten er konsentrert utbygging, parkeringsregulering, innfartsparkering og styrket kollektivtilbud.

Oversikt over vårt eget miljø, risikoen i det og hvordan vi skal håndtere disse på en god måte krever kunnskap og det blir viktig å få samlet alle puslespillbitene slik at en kan se mest mulig av helheten. Denne studien er et forsøk på å bidra til dette.

KONKLUSJON

Denne studien har avdekket en assosiasjon mellom eksponering for NO₂ og økte odds for tidlig fødsel hos kvinner med IBD. En slik sammenheng ble ikke avdekket for SGA, med unntak av en tilsynelatende beskyttende effekt av eksponering for NO₂ i første trimester hos kvinner med IBD. Assosiasjonen mellom eksponering for NO₂ og økte odds for for tidlig fødsel hos kvinner med IBD tror jeg kan forklares av oksidativt stress produsert av NO₂ som interagerer med IBD.

Veien fra forskningsfunn til igangsetting av tiltak involverer en serie med vurderingen og avveininger. Det lave antallet av kvinner med IBD i studien og uheldige fødselsutfall blant disse kvinnene gjør at videre forskning er nødvendig før forskningsresultatene kan brukes i planleggingen og implementeringen av utbedrende tiltak. Fremtidige studier med tilgang på mer omfattende luftforurensningsdata vil potensielt bedre kunne estimere assosiasjonen mellom luftforurensning og uheldige fødselsutfall.

Referanser

- Ananthakrishnan, Ashwin N. (2015). Epidemiology and risk factors for IBD. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*.
- Ananthakrishnan, Ashwin N, McGinley, Emily L, Binion, David G, & Saeian, Kia. (2011). Ambient air pollution correlates with hospitalizations for inflammatory bowel disease: an ecologic analysis. *Inflammatory bowel diseases*, 17(5), 1138-1145.
- Bakken, IJ, Suren, P, Haberg, SE, Cappelen, I, & Stoltenberg, C. (2014). Norsk pasientregister- en viktig kilde for forskning. *Tidsskr Nor Laegeforen*, 134, 12-13.
- Bakken, Inger Johanne, Nyland, Kari, Halsteinli, Vidar, Kvam, UH, & Skjeldestad, FE. (2004). Norsk pasientregister: Administrativ database med mange forskningsmuligheter. *Norsk epidemiologi*, 14(1), 65-69.
- Beamish, Leigh A, Osornio-Vargas, Alvaro R, & Wine, Eytan. (2011). Air pollution: An environmental factor contributing to intestinal disease. *Journal of Crohn's and Colitis*, 5(4), 279-286.
- Beckerman, Bernardo, Jerrett, Michael, Brook, Jeffrey R, Verma, Dave K, Arain, Muhammad A, & Finkelstein, Murray M. (2008). Correlation of nitrogen dioxide with other traffic pollutants near a major expressway. *Atmospheric Environment*, 42(2), 275-290.
- Beelen, Rob, Hoek, Gerard, Vienneau, Danielle, Eeftens, Marloes, Dimakopoulou, Konstantina, Pedeli, Xanthi, . . . Marcon, Alessandro. (2013). Development of NO₂ and NO_x land use regression models for estimating air pollution exposure in 36 study areas in Europe—the ESCAPE project. *Atmospheric Environment*, 72, 10-23.
- Bengtson, May-Bente, Solberg, Inger Camilla, Aamodt, Geir, Jahnsen, Jørgen, Moum, Bjørn, & Vatn, Morten H. (2010). Relationships between inflammatory bowel disease and perinatal factors: both maternal and paternal disease are related to preterm birth of offspring. *Inflammatory bowel diseases*, 16(5), 847-855.
- Bhutta, Adnan T, Cleves, Mario A, Casey, Patrick H, Cradock, Mary M, & Anand, KJS. (2002). Cognitive and behavioral outcomes of school-aged children who were born preterm: a meta-analysis. *Jama*, 288(6), 728-737.
- Brauer, Michael, Lencar, Cornel, Tamburic, Lillian, Koehoorn, Mieke, Demers, Paul, & Karr, Catherine. (2008). A cohort study of traffic-related air pollution impacts on birth outcomes. *Environmental health perspectives*, 116(5), 680.
- Burisch, J, Pedersen, Natalia, Čuković-Čavka, Silvija, Brinar, Marko, Kaimakliotis, I, Duricova, D, . . . Thorsgaard, N. (2014). East–West gradient in the incidence of inflammatory bowel disease in Europe: the ECCO-EpiCom inception cohort. *Gut*, 63(4), 588-597.
- Bush, M. C., Patel, S., Lapinski, R. H., & Stone, J. L. (2004). Perinatal outcomes in inflammatory bowel disease. *J Matern Fetal Neonatal Med*, 15(4), 237-241. doi: 10.1080/14767050410001668662
- Carlo, W. A. . (2011). The High-Risk Infant. I R. M. Kliegmann, B. F. Stanton, J. W. St. Geme, N. F. Schor & R. E. Behrman (Red.), *Nelson Textbook of Pediatrics* (19th utg.). Philadelphia: Elsevier Saunders.
- Cornish, J, Tan, E, Teare, Julian, Teoh, Teoh G, Rai, Raj, Clark, Susan K, & Tekkis, Paris P. (2007). A meta-analysis on the influence of inflammatory bowel disease on pregnancy. *Gut*, 56(6), 830-837.
- Cozby, Paul C. (2003). *Methods in behavioral research* (8th ed. utg.). Boston: McGraw-Hill.

- Dominitz, Jason A, Young, Josephine CC, & Boyko, Edward J. (2002). Outcomes of infants born to mothers with inflammatory bowel disease: a population-based cohort study. *The American journal of gastroenterology*, 97(3), 641-648.
- EFTA Surveillance Authority vs Kingdom of Norway. (2015). *Case E7/15*. Lastet ned fra http://www.eftacourt.int/uploads/tx_nvcases/7_15_Judgment.pdf.
- Elbaz, Gabby, Fich, Alex, Levy, Amalia, Holcberg, Gershon, & Sheiner, Eyal. (2005). Inflammatory bowel disease and preterm delivery. *International Journal of Gynecology & Obstetrics*, 90(3), 193-197.
- Folkehelseinstituttet. (2013). *Luftkvalitetskriterier - Virkninger av luftforurensing på helse*. Oslo: Nasjonalt Folkehelseinstitutt.
- Folkehelseloven. (2011). *Lov om folkehelsearbeid*. Lastet ned fra <https://lovdata.no/dokument/NL/lov/2011-06-24-29>.
- Fonager, Kirsten, Sørensen, Henrik Toft, Olsen, Jørn, Dahlerup, Jens Frederik, & Rasmussen, Sten Nørby. (1998). Pregnancy outcome for women with Crohn's disease: a follow-up study based on linkage between national registries. *The American journal of gastroenterology*, 93(12), 2426-2430.
- Forcada-Guex, Margarita, Borghini, Ayala, Pierrehumbert, Blaise, Ansermet, François, & Muller-Nix, Carole. (2011). Prematurity, maternal posttraumatic stress and consequences on the mother–infant relationship. *Early human development*, 87(1), 21-26.
- Forskrift om begrensning av forurensing. (2004). *Forskrift om begrensning av forurensing*. Lastet ned fra <https://lovdata.no/dokument/SF/forskrift/2004-06-01-931>.
- Forskrift om miljørettet helsevern. (2003). *Forskrift om miljørettet helsevern*. Lastet ned fra <https://lovdata.no/dokument/SF/forskrift/2003-04-25-486>.
- Forskrift om oversikt over folkehelsen. (2012). *Forskrift om overskrift over folkehelsen*. Lastet ned fra <https://lovdata.no/dokument/SF/forskrift/2012-06-28-692>.
- Getahun, D, Fassett, MJ, Longstreth, GF, Koebnick, C, Langer-Gould, AM, Strickland, D, & Jacobsen, SJ. (2014). Association between maternal inflammatory bowel disease and adverse perinatal outcomes. *Journal of Perinatology*, 34(6), 435-440.
- Goldenberg, R. L., Culhane, J. F., Iams, J. D., & Romero, R. (2008). Epidemiology and causes of preterm birth. *Lancet*, 371(9606), 75-84. doi: 10.1016/S0140-6736(08)60074-4
- Hack, Maureen, Flannery, Daniel J, Schluchter, Mark, Cartar, Lydia, Borawski, Elaine, & Klein, Nancy. (2002). Outcomes in young adulthood for very-low-birth-weight infants. *New England Journal of Medicine*, 346(3), 149-157.
- Heaman, Maureen, Kingston, Dawn, Chalmers, Beverley, Sauve, Reginald, Lee, Lily, & Young, David. (2013). Risk Factors for Preterm Birth and Small-for-gestational-age Births among Canadian Women. *Paediatric and perinatal epidemiology*, 27(1), 54-61.
- Hediger, Mary L, Overpeck, Mary D, Ruan, W, & Troendle, James F. (2002). Birthweight and gestational age effects on motor and social development. *Paediatric and perinatal epidemiology*, 16(1), 33-46.
- Helseforskningsloven. (2008). *Lov om medisinsk og helsefaglig forskning*. Lastet ned fra <https://lovdata.no/dokument/NL/lov/2008-06-20-44>.
- Hjartåker, A. , & Lund, E. . (2007). Kohortstudier. I P. Laake, A. Hjatråker, D. S. Thelle & M. B. Veierød (Red.), *Epidemiologiske og kliniske forskningsmetoder*. Oslo: Gyldendal Akademisk.

- Huddy, CLJ, Johnson, A, & Hope, PL. (2001). Educational and behavioural problems in babies of 32–35 weeks gestation. *Archives of Disease in Childhood-Fetal and Neonatal Edition*, 85(1), F23-F28.
- Hutton, Jane L, Pharoah, Peter OD, Cooke, Richard WI, & Stevenson, Richard C. (1997). Differential effects of preterm birth and small gestational age on cognitive and motor development. *Archives of Disease in Childhood-Fetal and Neonatal Edition*, 76(2), F75-F81.
- Irgens, Lorentz M. (2000). The Medical Birth Registry of Norway. Epidemiological research and surveillance throughout 30 years. *Acta obstetrica et gynecologica Scandinavica*, 79(6), 435-439.
- Ito, K., Thurston, G. D., & Silverman, R. A. (2007). Characterization of PM2.5, gaseous pollutants, and meteorological interactions in the context of time-series health effects models. *J Expo Sci Environ Epidemiol*, 17 Suppl 2, S45-60. doi: 10.1038/sj.jes.7500627
- Kaplan, Gilaad G, Hubbard, James, Korzenik, Joshua, Sands, Bruce E, Panaccione, Remo, Ghosh, Subrata, . . . Villeneuve, Paul J. (2010). The inflammatory bowel diseases and ambient air pollution: a novel association. *The American journal of gastroenterology*, 105(11), 2412-2419.
- Kock, K., Kock, F., Klein, K., Bancher-Todesca, D., & Helmer, H. (2010). Diabetes mellitus and the risk of preterm birth with regard to the risk of spontaneous preterm birth. *J Matern Fetal Neonatal Med*, 23(9), 1004-1008. doi: 10.3109/14767050903551392
- Kogstad, Ragnfrid. (2002). *Miljørettet helsevern : folkehelse, forebygging og samfunn*. Bergen: Fagbokforlaget.
- Kok, Joke H, Lya den Ouden, A, Verloove-Vanhorick, S Pauline, & Brand, Ronald. (1998). Outcome of very preterm small for gestational age infants: the first nine years of life. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*, 105(2), 162-168.
- Kornfeld, Dan, Cnattingius, Sven, & Ekblom, Anders. (1997). Pregnancy outcomes in women with inflammatory bowel disease—a population-based cohort study. *American journal of obstetrics and gynecology*, 177(4), 942-946.
- Kramer, M. S. (2003). The epidemiology of adverse pregnancy outcomes: an overview. *J Nutr*, 133(5 Suppl 2), 1592S-1596S.
- Künzli, Nino, Kaiser, Reinhard, Medina, Sylvia, Studnicka, M, Chanel, Olivier, Filliger, Paul, . . . Quénel, Philippe. (2000). Public-health impact of outdoor and traffic-related air pollution: a European assessment. *The Lancet*, 356(9232), 795-801.
- Levy-Marchal, Claire, & Jaquet, Delphine. (2004). Long-term metabolic consequences of being born small for gestational age. *Pediatric diabetes*, 5(3), 147-153.
- Lim, Stephen S, Vos, Theo, Flaxman, Abraham D, Danaei, Goodarz, Shibuya, Kenji, Adair-Rohani, Heather, . . . Andrews, Kathryn G. (2013). A comparative risk assessment of burden of disease and injury attributable to 67 risk factors and risk factor clusters in 21 regions, 1990–2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *The lancet*, 380(9859), 2224-2260.
- Llop, Sabrina, Ballester, Ferran, Estarlich, Marisa, Esplugues, Ana, Rebagliato, Marisa, & Iñiguez, Carmen. (2010). Preterm birth and exposure to air pollutants during pregnancy. *Environmental Research*, 110(8), 778-785.
- Lützenkirchen, S., Løseth, Å. , & Oppegaard, C. (2015). *Årsrapport 2014 - Luftkvaliteten i Oslo* Oslo: Oslo Kommune Lastet ned fra

- http://www.luftkvalitet.info/Libraries/Rapporter/Oslo_%C3%A5rsrapport_2014.sflb.ashx.
- Laake, P., Hjartåker, A., Thelle, D. S., & Veierød, M. B. (2007). Epidemiologisk og klinisk forskning. I P. Laake, A. Hjartåker, D. S. Thelle & M. B. Veierød (Red.), *Epidemiologiske og kliniske forskningsmetoder*. Oslo: Gyldendal Akademisk.
- Magnus, P, Gjessing, HK, Skrondal, A, & Skjaerven, RJ. (2001). Paternal contribution to birth weight. *Journal of Epidemiology and Community Health, 55*(12), 873-877.
- Magnus, P., Birke, C., Vejrup, K., Haugan, A., Alsaker, E., Daltveit, A. K., . . . Stoltenberg, C. (2016). Cohort Profile Update: The Norwegian Mother and Child Cohort Study (MoBa). *Int J Epidemiol*, dyw029. doi: 10.1093/ije/dyw029
- Magnus, Per, Irgens, Lorentz M, Haug, Kjell, Nystad, Wenche, Skjærven, Rolv, Stoltenberg, Camilla, & Group, MoBa Study. (2006). Cohort profile: the Norwegian mother and child cohort study (MoBa). *International journal of epidemiology, 35*(5), 1146-1150.
- Mahadevan, Uma, Sandborn, William J, Li, De-Kun, Hakimian, Shahbaz, Kane, Sunanda, & Corley, Douglas A. (2007). Pregnancy outcomes in women with inflammatory bowel disease: a large community-based study from Northern California. *Gastroenterology, 133*(4), 1106-1112.
- Maroziene, L, & Grazuleviciene, R. (2015). Maternal exposure to low-level air pollution and pregnancy outcomes: a population-based study. *Environmental Health: A Global Access Science Source, 1*(6), 7.
- McCormick, M. C. (1985). The contribution of low birth weight to infant mortality and childhood morbidity. *N Engl J Med, 312*(2), 82-90. doi: 10.1056/NEJM198501103120204
- McCowan, L., & Horgan, R. P. (2009). Risk factors for small for gestational age infants. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol, 23*(6), 779-793. doi: 10.1016/j.bpobgyn.2009.06.003
- Miljødirektoratet. (2013). *Lokal luftkvalitet - Tiltaksveileder*. Trondheim: Miljødirektoratet Lastet ned fra <http://www.miljodirektoratet.no/Documents/publikasjoner/M48/M48.pdf>.
- Morken, Nils-Halvdan, Klungsoyr, Kari, & Skjaerven, Rolv. (2014). Perinatal mortality by gestational week and size at birth in singleton pregnancies at and beyond term: a nationwide population-based cohort study. *BMC pregnancy and childbirth, 14*(1), 1.
- Moser, M. A., Okun, N. B., Mayes, D. C., & Bailey, R. J. (2000). Crohn's disease, pregnancy, and birth weight. *Am J Gastroenterol, 95*(4), 1021-1026. doi: 10.1111/j.1572-0241.2000.01852.x
- Moth, F. N., Sebastian, T. R., Horn, J., Rich-Edwards, J., Romundstad, P. R., & Asvold, B. O. (2016). Validity of a selection of pregnancy complications in the Medical Birth Registry of Norway. *Acta Obstet Gynecol Scand, 95*(5), 519-527. doi: 10.1111/aogs.12868
- Mæland, John Gunnar. (2010). *Forebyggende helsearbeid : folkehelsearbeid i teori og praksis* (3. utg. utg.). Oslo: Universitetsforl.
- Nafstad, Per, Samuelsen, Sven O, Irgens, Lorentz M, & Bjerkedal, Tor. (2002). Birth weight and hearing impairment in Norwegians born from 1967 to 1993. *Pediatrics, 110*(3), e30-e30.
- Ng, Siew C, Bernstein, Charles N, Vatn, Morten H, Lakatos, Peter Laszlo, Loftus, Edward V, Tysk, Curt, . . . Colombel, Jean-Frédéric. (2013). Geographical variability and environmental risk factors in inflammatory bowel disease. *Gut, 62*(4), 630-649.

- Nilsen, Roy M, Vollset, Stein Emil, Gjessing, Håkon K, Skjærven, Rolv, Melve, Kari K, Schreuder, Patricia, . . . Magnus, Per. (2009). Self-selection and bias in a large prospective pregnancy cohort in Norway. *Paediatric and perinatal epidemiology*, 23(6), 597-608.
- Panasevich, S. , Håberg, S. E., Aamodt, G., London, S. J., Stigum, H. , Nystad, W., & Nafstad, P. (Akseptert for publisering i Archives of Public Health). Association between pregnancy exposure to air pollution and birth weight in selected areas of Norway. *Archives of Public Health*.
- Peat, J. , & Barton, B. . (2005). *Medical Statistics - A Guide to Data Analysis and Critical Appraisal* Malden: Blackwell Publishing.
- Petrou, Stavros. (2003). Economic consequences of preterm birth and low birthweight. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*, 110(s20), 17-23.
- Petrou, Stavros, & Khan, Kamran. (2012). *Economic costs associated with moderate and late preterm birth: primary and secondary evidence*. Paper presentert ved Seminars in Fetal and Neonatal Medicine.
- Plan og bygningsloven. (2008). *Lov om planlegging og byggesaksbehandling*. Lastet ned fra <https://lovdata.no/dokument/NL/lov/2008-06-27-71>.
- Podolsky, Daniel K. (1991). Inflammatory bowel disease. *New England Journal of Medicine*, 325(13), 928-937.
- Rothman, K. J. (2012). *Epidemiology : an introduction* (2nd ed. utg.). Oxford: Oxford University Press.
- Ruyter, K. W. , Førde, R., & Solbakk, J. H. . (2007). *Medisinsk og helsefagelig etikk* (2. utg.). Oslo: Gyldendal Akademisk.
- Raatikainen, K., Mustonen, J., Pajala, M. O., Heikkinen, M., & Heinonen, S. (2011). The effects of pre- and post-pregnancy inflammatory bowel disease diagnosis on birth outcomes. *Aliment Pharmacol Ther*, 33(3), 333-339. doi: 10.1111/j.1365-2036.2010.04538.x
- Schreiber, S., Rosenstiel, P., Albrecht, M., Hampe, J., & Krawczak, M. (2005). Genetics of Crohn disease, an archetypal inflammatory barrier disease. *Nat Rev Genet*, 6(5), 376-388. doi: 10.1038/nrg1607
- Skjærven, R., Gjessing, H. K., & Bakketeig, L. S. (2000). Birthweight by gestational age in Norway. *Acta Obstet Gynecol Scand*, 79(6), 440-449.
- Sloan, Kirsty, Rowe, Jennifer, & Jones, Liz. (2008). Stress and coping in fathers following the birth of a preterm infant. *Journal of Neonatal Nursing*, 14(4), 108-115.
- Smith, Anders, & Spigseth, Ragnhild. (2008). Miljørettet helsevern. I Øivind Larsen, Anne Alvik, Kristian Hagestad & Magne Nylenna (Red.), *Samfunnsmedisin*. Oslo: Gyldendal akademisk, 2008.
- Stieb, David M, Chen, Li, Eshoul, Maysoon, & Judek, Stan. (2012). Ambient air pollution, birth weight and preterm birth: a systematic review and meta-analysis. *Environmental research*, 117, 100-111.
- Strauss, Richard S. (2000). Adult functional outcome of those born small for gestational age: twenty-six-year follow-up of the 1970 British birth cohort. *Jama*, 283(5), 625-632.
- Tabacova, Sonia, Baird, Donna Day, & Balabaeva, Liudmila. (1998). Exposure to oxidized nitrogen: lipid peroxidation and neonatal health risk. *Archives of Environmental Health: An International Journal*, 53(3), 214-221.
- Tabacova, SONIA, Nikiforov, Bojidar, & Balabaeva, LUIDMILA. (1985). Postnatal effects of maternal exposure to nitrogen dioxide. *Neurobehav Toxicol Teratol*, 7(6), 785-789.

- Tsukamoto, H., Fukuoka, H., Koyasu, M., Nagai, Y., & Takimoto, H. (2007). Risk factors for small for gestational age. *Pediatr Int*, 49(6), 985-990. doi: 10.1111/j.1442-200X.2007.02494.x
- Valero De Bernabe, J., Soriano, T., Albaladejo, R., Juarranz, M., Calle, M. E., Martinez, D., & Dominguez-Rojas, V. (2004). Risk factors for low birth weight: a review. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 116(1), 3-15. doi: 10.1016/j.ejogrb.2004.03.007
- Wang, M., Beelen, R., Basagana, X., Becker, T., Cesaroni, G., de Hoogh, K., . . . Brunekreef, B. (2013). Evaluation of Land Use Regression Models for NO₂ and Particulate Matter in 20 European Study Areas: The ESCAPE Project. *Environmental Science & Technology*, 47(9), 4357-4364. doi: 10.1021/es305129t
- Wang, Meng, Beelen, Rob, Eeftens, Marloes, Meliefste, Kees, Hoek, Gerard, & Brunekreef, Bert. (2012). Systematic evaluation of land use regression models for NO₂. *Environmental science & technology*, 46(8), 4481-4489.
- Webb, Penny, & Bain, Chris. (2011). *Essential epidemiology : an introduction for students and health professionals* (2nd ed. utg.). Cambridge: Cambridge University Press.
- WHO Expert Consultation. (2004). Appropriate body-mass index for Asian populations and its implications for policy and intervention strategies. *The Lancet*, 363(9403), 157-163. doi: 10.1016/s0140-6736(03)15268-3
- Yassi, Annalee, Kjellström, Tord, de Kok, Theo, & Guidotti, Tee L. (2001). *Basic environmental health*. Oxford: Oxford University Press.
- Zhang, Yi-Zhen, & Li, Yong-Yu. (2014). Inflammatory bowel disease: pathogenesis. *World J Gastroenterol*, 20(1), 91-99.
- Aamodt, Geir, Bengtson, May-Bente, & Vatn, Morten H. (2013). Can temperature explain the latitudinal gradient of ulcerative colitis? Cohort of Norway. *BMC public health*, 13(1), 530.

The effect of Nitrogen Dioxide on Birth Outcomes in Women with Inflammatory Bowel Disease – a Norwegian Mother and Child Cohort Study

Bjørnar Finnanger Garshol¹, Geir Aamodt¹, Morten H. Vatn², Sviatlana Panasevich³ and May-Bente Bengtson⁴

¹ Norwegian University of Life Sciences

² Epigen – Akershus University Hospital

³ Norwegian Institute of Public Health, Oslo, Norway.

⁴ Sykehuset i Vestfold HF, Tønsberg, Norway

Abstract

Background: Women with inflammatory bowel disease have increased risk of experiencing negative birth outcomes, such as preterm birth. Both IBD and negative birth outcomes have been associated with air pollution, but at present no known study has attempted to investigate the potential effect of air pollution on pregnant women with IBD.

Method: This study is based on data from the Norwegian Mother and Child Cohort Study and air pollution estimates from Oslo, Akershus, Bergen and Hordaland. Logistic regression analyses were used to investigate the association between exposure to nitrogen dioxide (NO₂) and the negative birth outcomes preterm birth and small for gestational age (SGA) in mothers with IBD. The main analysis level was exposure during pregnancy, but analyses for the different trimesters were included. To estimate excess risk for mothers with IBD, the parameter we were interested in, we included an interaction term between NO₂ and IBD which expresses this excess risk. Main risk for all mothers (OR_{main}) and excess risk for mothers with IBD (OR_{int}) were estimated. Adjusting variables were maternal age, BMI, maternal education level and maternal smoking status.

Results: The adjusted regression models showed an association between exposure to NO₂ during pregnancy and increased odds for preterm birth among all mothers (OR_{main}: 1.182, CI 95%: 1.012-1.382) and an excess risk for IBD mothers (OR_{int}: 1.409, CI 95%: 1.032-1.924). Similar results were found for the different trimesters, but only the second trimester was significant for all mothers, while both the second and third trimesters were significant for IBD mothers. No statistically significant effects of exposure to NO₂ on SGA were found, with the exception of exposure during the first trimester for IBD mothers (OR_{int}: 0.725, CI 95%: 0.527-0.997).

Conclusion: The results show a statistically significant association between exposure to NO₂ during pregnancy and preterm birth among mothers with IBD. A possible explanation might be an interaction between increased oxidative stress from NO₂ and aspects of IBD. No significant associations were found between NO₂-exposure and SGA, with the exception of a seemingly protective effect of exposure during the first trimester. Due to no apparent biological explanations for this, we suggest that this might be due to an unknown confounder. The study included a low number of cases of adverse birth outcomes among the IBD mothers and further research in this field is necessary.

Introduction

Inflammatory bowel disease (IBD) represents chronic, complex disorders of the gastrointestinal tract, Crohn's disease (CD) and ulcerative colitis (UC), and common symptoms are bloody diarrhoea, abdominal pain and weight loss (Podolsky, 1991). The aetiology of the disease is largely unknown, but pathogenesis is considered to be based on an interaction between genetic and environmental factors (Ananthkrishnan, 2015b). The genes associated with IBD primarily fall into three classes: those affecting bacterial recognition, those affecting immune response and those affecting mucosal transport or polarity (Schreiber, Rosenstiel, Albrecht, Hampe, & Krawczak, 2005). A leading hypothesis suggest that the intestinal inflammation is caused by an inappropriate immune response to commensal bacteria in genetically susceptible individuals (Ananthkrishnan, 2015a; Conte et al., 2006). The two most explored environmental factors are smoking and appendectomies, both associated with an increased risk of CD and a decreased risk of UC (Ng et al., 2013). Other suggested environmental factors are: hygiene, dietary patterns, lifestyle factors, such as stress, sleep and physical activity (Ananthkrishnan, 2015b), and temperature (Aamodt, Bengtson, & Vatn, 2013).

Women with IBD are more likely to experience adverse pregnancy outcomes such as preterm birth, small for gestational age (SGA) and low birth weight (LBW) (Bengtson et al., 2010; Cornish et al., 2007; Dominitz, Young, & Boyko, 2002; Elbaz, Fich, Levy, Holberg, & Sheiner, 2005; Fonager, Sørensen, Olsen, Dahlerup, & Rasmussen, 1998; Getahun et al., 2014; Kornfeld, Cnattingius, & Ekblom, 1997; Mahadevan et al., 2007). Suggested predictors of adverse birth outcomes in women with IBD are disease activity (Bush, Patel, Lapinski, & Stone, 2004), inflammation in the small bowel (Mahadevan et al., 2007), earlier bowel resections (Moser, Okun, Mayes, & Bailey, 2000), familial IBD (Bengtson et al., 2010) and malnutrition (Raatikainen, Mustonen, Pajala, Heikkinen, & Heinonen, 2011).

Infants born preterm, SGA or LBW are at greater risk of mortality and morbidity (Goldenberg, Culhane, Iams, & Romero, 2008; Kok, Lya den Ouden, Verloove-Vanhorick, & Brand, 1998; McCormick, 1985; Moster, Lie, & Markestad, 2008; Swamy, Østbye, & Skjærven, 2008). These adverse pregnancy outcomes have been demonstrated to reduce cognitive ability in childhood and academic abilities in young adults (Bhutta, Cleves, Casey,

Cradock, & Anand, 2002; Hack et al., 2002; Huddy, Johnson, & Hope, 2001; Strauss, 2000). Furthermore, these outcomes have been associated with delayed social and motor development in childhood and increased risk and chronic disease in adult life, like diabetes and hypertension (Hediger, Overpeck, Ruan, & Troendle, 2002; Hutton, Pharoah, Cooke, & Stevenson, 1997; Levy-Marchal & Jaquet, 2004; Nafstad, Samuelsen, Irgens, & Bjerkedal, 2002). Having adverse pregnancy outcomes are also associated with increased maternal and paternal stress and altered mother-child attachment (Forcada-Guex, Borghini, Pierrehumbert, Ansermet, & Muller-Nix, 2011; Sloan, Rowe, & Jones, 2008). Moreover, adverse pregnancy outcomes are also associated with increased costs due to increased hospitalization and need of treatment (Petrou, 2003; Petrou & Khan, 2012).

Studies have reported an association between air pollution and adverse pregnancy outcomes (Brauer et al., 2008; Llop et al., 2010; Stieb, Chen, Eshoul, & Judek, 2012). Nitrogen dioxide (NO₂) exposure is thought to have an effect on pregnancy outcomes through suppression of the antioxidant defence system leading to oxidative stress (Tabacova, Nikiforov, & Balabaeva, 1985), by causing lipid peroxidation in the placenta and thus disturbing the postnatal development (Tabacova, Baird, & Balabaeva, 1998), and by having a direct toxic effects on the foetus (Marozienne & Grazuleviciene, 2015). A link between IBD and air pollution has also been suggested (Beamish, Osornio-Vargas, & Wine, 2011; Kaplan et al., 2010). High levels of air pollution have been associated with increased IBD-related hospitalization (Ananthakrishnan, McGinley, Binion, & Saeian, 2011) suggesting that air pollution trigger inflammatory mechanics in IBD-patients. The association between air pollution and disease activity could implicate women with IBD as a vulnerable group with regards to air pollution and merits further investigation.

As far as we know, no study has attempted to investigate the effects of air pollution on pregnancy outcomes in women with IBD. The aim of the present study is to investigate the association between air pollution and adverse pregnancy outcomes in women with IBD.

Materials and Methods

Study Population

In the present study we used the Norwegian Mother and Child Cohort Study (MoBa), which is a prospective population-based pregnancy cohort study (Magnus et al., 2006). The MoBa-study was conducted by the Norwegian Institute of Public Health (FHI) and the cohort includes participants recruited from all over Norway. The recruitment window was from 1999 to 2008 and the response rate of the study was 41% (Magnus et al., 2016). The cohort as a whole includes 114 500 children, 95 200 mothers and 75 200 fathers (Magnus et al., 2016). Participants in MoBa filled several questionnaires and gave biological samples, e.g. blood and urine (Magnus et al., 2006). This study used data from MoBa Questionnaire 1 (Q1) and the Additional Questionnaire on Inflammatory Bowel Disease. In MoBa Q1 739 mothers claimed to be suffering from IBD. Of these IBD-mothers, 655 received an additional questionnaire in 2013. The questionnaire included questions on sub-classification of IBD, surgery, medication and disease activity during pregnancy. Disease activity was defined as change in medication, hospital admission during pregnancy or IBD related surgery. Of 328 responders, 136 suffered from CD and 192 suffered from UC. The non-responders were identified as CD and UC through the Norwegian Patient Register (NPR). This register includes individuals that have been in contact with specialist health care services and their diagnosis (Inger Johanne Bakken, Nyland, Halsteinli, Kvam, & Skjeldestad, 2004). Based on available air pollution data, only participants living in Oslo, Akershus, Bergen and Hordaland were eligible to be included in this study. This left the present study with 93 IBD-patients, 43 with CD and 50 with UC. In the statistical analysis CD and UC were considered one group, IBD, to increase statistical power. Furthermore, studies have revealed similar risks for preterm birth between the two groups (Cornish et al., 2007). The remaining study population was classified as non-IBD mothers and considered a control group. Birth records from the Medical Birth Registry of Norway (MBRN) are connected to MoBa (Magnus et al., 2006) and were used to identify birth outcomes. Only singleton births were included in the analysis.

Ethics

The MoBa-study has approval from the regional ethics committee (REK) and the Norwegian Data Inspectorate (Magnus et al., 2006). The present study is also approved by REK.

Variables

Outcome variables

Birth outcomes were defined based on existing categories from the MBRN-records. Preterm birth was defined as birth before 37 weeks of gestation (Moth et al., 2016); small for gestational age was defined as infants with birth weight below the 10th percentile at the attained gestational age (Skjaerven, Gjessing, & Bakketeig, 2000); low birth weight was defined as birth weight <2500 grams (Magnus, Gjessing, Skrondal, & Skjaerven, 2001).

Air pollution exposure

This study makes use of already existing air pollution exposure data (Panasevich et al., Accepted for publication in Archives of Public Health). The estimates were made using methodology developed for the ESCAPE-project (Beelen et al., 2013). Air pollution measurements were conducted in Oslo and Akershus in 2010 and in Bergen and Hordaland in 2011. The measurement period was three separate rounds of measurements during one year. Each round had a duration of about two weeks: one was conducted in winter, one in summer and one in an intermediate season (either spring or autumn). Measurement sites were chosen to represent the range of residential exposure in each area. To obtain a yearly mean NO₂-level the mean exposure from the three different measurement periods were averaged (Panasevich et al., Accepted for publication in Archives of Public Health).

Land use regression (LUR) models were made for each of the studied areas to account for regional differences based on measurements from the different measurement sites (Panasevich et al., Accepted for publication in Archives of Public Health). LUR-models have been shown to model NO₂-exposure given enough sample sites (Meng Wang et al., 2012). Models were made separately for Oslo and Akershus, but a joint model was made for Bergen and Hordaland due to too few valid measurement sites in Hordaland. Leave-one-out-cross validation (LOOCV) was used to evaluate model performance (Panasevich et al., Accepted for publication in Archives of Public Health). Using the resulting LUR-models yearly means of NO₂-levels during pregnancy were estimated at the residential addresses of the participants. Mean NO₂-levels were also estimated for the first, second and third trimesters.

Potential confounding variables

We included several confounding variables and data for these were retrieved from the MoBa-dataset.

Sociodemographic variables and socioeconomic status

Maternal age was based on self-reported age at birth and was categorized into four categories: <25, 25-30, 30-35 and 35+ years. Education level was used as a proxy for socioeconomic status and the subjects were allocated to three separate groups based on self-reported education length: High school or less, College/University (3 years) and Master's degree or higher.

Health status and behaviour

Body mass index (BMI) was calculated based on self-reported weight and height pre-pregnancy and categorized into four categories: underweight (<18.5), normal weight (18.5-24.9), overweight (25-29.9) and obese (>30). These categories were based on values given by the World Health Organization (WHO Expert Consultation, 2004). Diabetes was based on data from MBRN and categorized into yes and no. The yes-category included diabetes type 1, type 2, pregnancy diabetes and use of anti-diabetic medication. Smoking was based on self-reported data and categorized into three categories: non-smoker, occasional smoker, current smoker. In the analysis the two smoker categories were collapsed into a smoker category. High blood pressure was based on recorded chronic hypertension before pregnancy from the MBRN-records and categorized into yes or no.

Statistical Analysis

We used t-tests to investigate associations between continuous variables such as NO₂-exposure and birth outcomes and to investigate the distribution of exposure among the cases. Chi-square tests were used to investigate association between the birth outcomes and categorical variables such as maternal age, BMI, maternal education level and maternal smoking status. We also used Chi-square test to study differences between the IBD mothers and the non-IBD mothers. Diabetes and hypertension were excluded from the analysis due to too few cases among the IBD mothers. LBW was also excluded from the analysis due to too

few cases among the IBD mothers (N=2). Cases with missing values were not included in the analysis. Logistic regression models were used to evaluate the association between exposure to NO₂ during pregnancy and birth outcomes in women with IBD. The main analysis level was mean NO₂-exposure during pregnancy, but models for the separate trimesters were also included. To estimate excess risk for the IBD mothers when compared to the non-IBD mothers we included an interaction term between NO₂ and IBD in all the logistic regression models. This term expresses excess risk for the IBD-mothers compared to the main risk for all mothers and is the parameter that we are interested in. We report main risk for all mothers (OR_{main}) and excess risk (OR_{int}) for IBD mothers compared to non-IBD mothers. We also report results from adjusted and unadjusted models. Adjusting variables were maternal age, BMI, maternal education level and maternal smoking status.

P-values of 0.05 or less were considered as statistically significant. The statistical analysis was performed using SPSS 23.0 (IBM Corp., NY, USA).

(Insert Table 1 here)

Results

Study population characteristics are reported in Table 1, showing distribution of exposure variables, birth outcomes, demographic data and potential confounders among the IBD mothers and the non-IBD mothers. The typical woman participating and included in our study was between 31 and 35 years old, with normal body mass index. She had three years of college or university education and did not smoke. The distribution of preterm birth was almost similar among non-IBD mothers (4.6%) and IBD mothers (4.3 %). There was a higher level of SGA among non-IBD mothers (7.3%) compared to IBD mothers (4.3%). The mean level of modelled NO₂-exposure was $13.6 \pm 6.9 \mu\text{g}/\text{m}^3$ among non-IBD mothers and $13.7 \pm 6.5 \mu\text{g}/\text{m}^3$ for the IBD mothers. Similar mean exposure levels were observed for the different trimesters (see Table 2).

(Insert Table 2 here)

The results from the t-tests are shown in Table 2. Mean NO₂-exposure during pregnancy was associated with preterm birth outcome among the IBD mothers (p= 0.004), but not among the

non-IBD mothers ($p= 0.502$). Exposure during the second ($p= 0.002$) and third trimester ($p= 0.041$) was significantly associated with preterm birth, and close to statistical significance ($p= 0.075$) in the first trimester among IBD mothers. Exposure during the first, second and third trimesters was not associated with preterm birth among the non-IBD mothers. IBD-mothers who experienced preterm birth had a higher NO_2 -exposure compared to non-IBD mothers experiencing preterm birth.

SGA was associated with mean NO_2 -exposure during the pregnancy among the non-IBD mothers ($p< 0.001$), but not among the IBD mothers ($p= 0.132$). Similar results were seen among the non-IBD mothers for exposure during the first ($p= 0.001$), second ($p<0.001$) and third ($p=0.001$) trimesters. NO_2 -exposure during the different trimesters were not associated with SGA for the IBD mothers. IBD mothers who delivered SGA-infants were exposed to a lower level of NO_2 compared to non-IBD mothers with SGA infants.

Chi-square-tests were performed to investigate the association between the categorical variables and preterm birth and SGA (data not shown). Among the non-IBD mothers, the following variables were associated with preterm birth: maternal age ($p= 0.025$), BMI ($p= 0.001$) and education level ($p= 0.009$). Smoking ($p= 0.114$) was not associated with preterm birth among the non-IBD mothers. None of the variables were associated with preterm birth among the IBD mothers (data not shown). Among the non-IBD mothers the following variables were associated with SGA: maternal age ($p= 0.005$), BMI ($p=<0.001$) and smoking ($p=<0.001$). Education level ($p= 0.221$) was not associated with SGA among the non-IBD mothers. Among the IBD mothers none of the variables were associated with SGA (data not shown).

Table 3 presents the results from the unadjusted and adjusted logistic regression models. In the unadjusted models exposure to NO_2 during the pregnancy was associated with increased odds for preterm birth for all mothers (OR_{main} : 1.123, CI 95%: 1.016 – 1.241) and an excess risk for IBD mothers (OR_{int} : 1.271, CI 95%: 1.040-1.552). When we investigated the results in the different trimesters we found a significant main effect of preterm birth in the second trimester (OR_{main} : 1.132, CI 95%: 1.015-1.262) for all mothers. This was mirrored in the IBD mothers with the only statistically significant excess effect being in the second trimester (OR_{int} : 1.296, CI 95%: 1.043-1.161).

Parallel results were found in the adjusted models: Exposure to NO₂ during the pregnancy was associated with increased odds for preterm birth among all mothers (OR_{main}: 1.182, CI 95%: 1.012-1.382) and an excess risk for IBD mothers (OR_{int} : 1.409, CI 95%: 1.032-1.924). Among all mothers similar effects were seen for exposure in all trimesters, but again, only exposure during the second trimester (OR_{main}: 1.132, CI 95%: 1.013-1.265) was statistically significant. The excess risk effect for IBD mothers showed similar results, but here both exposure during the second (OR_{int}: 1.30, CI 95%: 1.042-1.622) and third (OR_{int}: 1.229, CI 95%: 1.001-1.511) trimesters were statistically significant.

When we investigated the unadjusted effect of NO₂-exposure during the different trimesters and the entire pregnancy on SGA, both main effects and excess risk effects showed protective associations; however, none were statistically significant. In the adjusted models exposure to NO₂ we did not find any significant main effects; however, a statistically significant excess risk effect among IBD mothers was found during the first trimester for the IBD-group (OR_{int}: 0.725, CI 95%: 0.527-0.997).

(Insert Table 3 and 4 here)

Discussion

In this study, we found statistically significant main effects and excess risk effects for NO₂-exposure during the pregnancy and preterm birth. No statistically significant associations were found for NO₂-exposure during the pregnancy and SGA, with the exception of exposure during the first trimester for the IBD-mothers (excess risk effect).

To our knowledge no other studies have investigated the link between air pollution and birth outcomes in women with IBD. However, results have been reported from studies looking at general populations. The associations between NO₂-exposure and preterm birth are confirmed by Marozienne and Grazuleviciene (2015), Llop et al. (2010) and Wu, Wilhelm, Chung, and Ritz (2011). Other studies have not observed any association, such as Gehring et al. (2011), though this study was not statistically significant. Our main analysis found no association between exposure to NO₂ and SGA. Other studies, however, report different findings. Brauer et al. (2008) found, using an inverse distance weighting as an approximation of NO₂ concentration, that exposure to NO₂ gave a statistically significant increase in odds for SGA;

Sathyanarayana et al. (2013) found a statistically significant association between increasing quartiles of NO₂-exposure and SGA.

We speculate that our main findings showing significant excess risk between NO₂-exposure and preterm birth among IBD mothers may be the results of increased oxidative stress caused by NO₂ (Tabacova et al., 1985) interacting with aspects of IBD. Oxidative stress and imbalances in the redox system, that is the balance between pro- and antioxidants, have been associated with preterm births in general (Menon, 2014). A suggested mechanism is oxidative stress causing directed damage to foetal cells and to intrauterine tissues. This damage promotes foetal cell senescence (aging), which in turn generate biomolecular signals that are uteronic and trigger the labour process (Menon, 2014). Oxidative stress could cause inflammation (Biswas, 2016) or interact with existing inflammation in the bowel, thereby increasing the risk of systemic inflammation which could lead to increased risk of preterm birth for women with IBD (Mahadevan et al., 2007). Such a connection between oxidative stress and inflammation in women with IBD has been observed in other studies (Rezaie, Parker, & Abdollahi, 2007) Oxidative stress has also been connected to disease activity among those with CD (Lih-Brody et al., 1996), meaning that oxidative stress could cause increased disease activity, which again is linked to increased risk of preterm birth (Bush et al., 2004).

We see no apparent biological mechanisms for the seemingly protective effect of NO₂-exposure during the first trimester on SGA among the IBD mothers. We suggest that it might be the result of an unknown confounder and/or less exposure among the IBD mothers, rather than an actual interaction between IBD and NO₂-exposure.

We found different levels of exposure between the non-IBD mothers and in the IBD mothers. The preterm-cases among the IBD mothers were exposed to higher concentrations of NO₂ than the preterm-cases among the non-IBD mothers. Therefore, it is possible that the increased odds for preterm birth among the IBD mothers could be a reflection of a dose-response relationship rather than an interaction between NO₂-exposure and IBD. The SGA-cases among the IBD mothers were exposed to smaller concentrations of NO₂ than the SGA-cases among the non-IBD mothers. This could mean that the decreased odds for SGA among the IBD mothers when compared to the non-IBD mothers could also be a reflection of a dose-response relationship rather than an interaction between NO₂ and IBD.

One of the main strengths of the study is that it is based on a large population sample, MoBa, and has a large control group. The cohort is linked to mandatory health registries, such as MBRN and NPR, which has limited loss-to-follow up. Only about a hundred families have left the cohort altogether (Magnus et al., 2016). Of those invited only 41% participated (Magnus et al., 2016). MoBa has been shown to have a self-selection bias with regards to prevalence estimates of exposures and outcomes, but no self-selection bias has been found with regards to exposure-outcome estimates (Nilsen et al., 2009). Nilsen et al. (2009) therefore suggests that there may not be a validity problem regarding risk estimates in MoBa and that a wholly representative sample may not be essential. The IBD mothers were identified based on response to the mail out questionnaire sent in 2013 (65%) and on data from the Norwegian Patient Registry (35%). No studies looking at the validity of the IBD-diagnosis in the registry has been found, however Bakken et al. (2012) found satisfactory agreement between NPR and the Norwegian Cancer Registry for different cancer outcomes. Outcomes were based on records from MBRN and the validity of these outcomes have been shown to be good (Moth et al., 2016). No studies have investigated the validity of MoBa Questionnaire 1 and the Additional Questionnaire on Inflammatory Bowel Disease so we cannot preclude wrongfulness or misregistration by the participants. Most questions in the questionnaires though are innocuous and should not lead to social desirability bias.

The IBD diagnosis is relatively rare and the number of IBD mothers included in this study is comparatively small. The number of adverse outcomes within the IBD-group is thus smaller still, but the prevalence is, at least for preterm birth, comparable with the non-IBD mothers. The small IBD-sample has consequences for the validity of the findings. With such a small sample of IBD-patients and adverse outcomes among the IBD mothers we risk that the characteristics of these few samples are given undue weight and that the results might not represent the the IBD-population as a whole. Additionally, few observations created problems studying the associations between categorical variables and outcomes among the IBD mothers.

Another strength of this study is the standardized method of assessing individual exposure for the study population. The method was based on methodology developed for the ESCAPE-project and the land use regression models from that project has been shown to explain a substantial fraction of the variation in exposure in the study areas (Wang et al., 2013). A

caveat is that the leave-one-out cross validation often used to assess the fit of LUR- models might overestimate the fit when there is a small number of test sets or sample sites (Wang et al., 2013). This might have affected the model used for Bergen and Hordaland since these had to be merged due to too few valid sites in Hordaland. The use of exposure at home address at birth in the estimates introduces a possibility of non-differential misclassification. The women could have moved or they could have had a different exposure at work or due to traveling. This means the results could be biased towards null due to the potential non-differential misclassification.

We included a number of potential confounders in our logistic regression models. Hypertension and diabetes had to be excluded from the analysis due to none or too few cases among the IBD mothers. Other confounders for preterm and SGA has also been suggested, such as: renal disease, mother and/or father born SGA (McCowan & Horgan, 2009), stress, depression and intrauterine infection (Goldenberg et al., 2008). The lack of these confounders in the models means that we cannot preclude the effect they might have on the estimates. This study looked at the effects of NO₂-exposure. Several studies (Beckerman et al., 2008; Ito, Thurston, & Silverman, 2007) have noted a difficulty with separating the effect of NO₂ and the effects of particulate matter (PM). This means that PM-exposure could also potentially be a confounding factor. Further research should therefore aim to include a broad spectrum of confounders and several types of air pollution to estimate the potentially different effects and correlation between the different pollution types.

Conclusions

In this study, which is based on the MoBa cohort study, we found statistically significant association between exposure to NO₂ during pregnancy and preterm birth among mothers with IBD. We suggest that this might be a result of increased oxidative stress due to NO₂-exposure interacting with IBD. No statistically significant association were found between NO₂-exposure during pregnancy and SGA among mothers with IBD, with the exception of a protective effect of NO₂ -exposure during the first trimester among the IBD mothers. We suggest that this is based on an unknown confounder and/or differences in exposure. The low number of cases of adverse birth outcomes among the IBD mothers in the study population means that more research, with larger samples, are necessary to more accurately estimate the potential associations and their strength.

References:

- Ananthakrishnan, A. N. (2015a). Environmental risk factors for inflammatory bowel diseases: a review. *Digestive diseases and sciences*, *60*(2), 290-298.
- Ananthakrishnan, A. N. (2015b). Epidemiology and risk factors for IBD. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*.
- Ananthakrishnan, A. N., McGinley, E. L., Binion, D. G., & Saeian, K. (2011). Ambient air pollution correlates with hospitalizations for inflammatory bowel disease: an ecologic analysis. *Inflammatory bowel diseases*, *17*(5), 1138-1145.
- Bakken, I. J., Gystad, S. O., Christensen, O. O., Huse, U. E., Laronningen, S., Nygard, J., . . . Larsen, I. K. (2012). Comparison of data from the Norwegian Patient Register and the Cancer Registry of Norway. *Tidsskr Nor Laegeforen*, *132*(11), 1336-1340. doi:10.4045/tidsskr.11.1099
- Bakken, I. J., Nyland, K., Halsteinli, V., Kvam, U., & Skjeldestad, F. (2004). Norsk pasientregister: Administrativ database med mange forskningsmuligheter. *Norsk epidemiologi*, *14*(1), 65-69.
- Beamish, L. A., Osornio-Vargas, A. R., & Wine, E. (2011). Air pollution: An environmental factor contributing to intestinal disease. *Journal of Crohn's and Colitis*, *5*(4), 279-286.
- Beckerman, B., Jerrett, M., Brook, J. R., Verma, D. K., Arain, M. A., & Finkelstein, M. M. (2008). Correlation of nitrogen dioxide with other traffic pollutants near a major expressway. *Atmospheric Environment*, *42*(2), 275-290.
- Beelen, R., Hoek, G., Vienneau, D., Eeftens, M., Dimakopoulou, K., Pedeli, X., . . . Marcon, A. (2013). Development of NO₂ and NO_x land use regression models for estimating air pollution exposure in 36 study areas in Europe—the ESCAPE project. *Atmospheric Environment*, *72*, 10-23.
- Bengtson, M. B., Solberg, I. C., Aamodt, G., Jahnsen, J., Moum, B., & Vatn, M. H. (2010). Relationships between inflammatory bowel disease and perinatal factors: both maternal and paternal disease are related to preterm birth of offspring. *Inflammatory bowel diseases*, *16*(5), 847-855.
- Bhutta, A. T., Cleves, M. A., Casey, P. H., Cradock, M. M., & Anand, K. (2002). Cognitive and behavioral outcomes of school-aged children who were born preterm: a meta-analysis. *Jama*, *288*(6), 728-737.
- Biswas, S. K. (2016). Does the Interdependence between Oxidative Stress and Inflammation Explain the Antioxidant Paradox? *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2016.
- Brauer, M., Lencar, C., Tamburic, L., Koehoorn, M., Demers, P., & Karr, C. (2008). A cohort study of traffic-related air pollution impacts on birth outcomes. *Environmental health perspectives*, *116*(5), 680.
- Bush, M. C., Patel, S., Lapinski, R. H., & Stone, J. L. (2004). Perinatal outcomes in inflammatory bowel disease. *J Matern Fetal Neonatal Med*, *15*(4), 237-241. doi:10.1080/14767050410001668662
- Conte, M. P., Schippa, S., Zamboni, I., Penta, M., Chiarini, F., Seganti, L., . . . Cucchiara, S. (2006). Gut-associated bacterial microbiota in paediatric patients with inflammatory bowel disease. *Gut*, *55*(12), 1760-1767. doi:10.1136/gut.2005.078824
- Cornish, J., Tan, E., Teare, J., Teoh, T. G., Rai, R., Clark, S. K., & Tekkis, P. P. (2007). A meta-analysis on the influence of inflammatory bowel disease on pregnancy. *Gut*, *56*(6), 830-837.

- Dominitz, J. A., Young, J. C., & Boyko, E. J. (2002). Outcomes of infants born to mothers with inflammatory bowel disease: a population-based cohort study. *The American journal of gastroenterology*, *97*(3), 641-648.
- Elbaz, G., Fich, A., Levy, A., Holcberg, G., & Sheiner, E. (2005). Inflammatory bowel disease and preterm delivery. *International Journal of Gynecology & Obstetrics*, *90*(3), 193-197.
- Fonager, K., Sørensen, H. T., Olsen, J., Dahlerup, J. F., & Rasmussen, S. N. (1998). Pregnancy outcome for women with Crohn's disease: a follow-up study based on linkage between national registries. *The American journal of gastroenterology*, *93*(12), 2426-2430.
- Forcada-Guex, M., Borghini, A., Pierrehumbert, B., Ansermet, F., & Muller-Nix, C. (2011). Prematurity, maternal posttraumatic stress and consequences on the mother–infant relationship. *Early human development*, *87*(1), 21-26.
- Gehring, U., van Eijsden, M., Dijkema, M. B., van der Wal, M. F., Fischer, P., & Brunekreef, B. (2011). Traffic-related air pollution and pregnancy outcomes in the Dutch ABCD birth cohort study. *Occup Environ Med*, *68*(1), 36-43. doi:10.1136/oem.2009.053132
- Getahun, D., Fassett, M., Longstreth, G., Koebnick, C., Langer-Gould, A., Strickland, D., & Jacobsen, S. (2014). Association between maternal inflammatory bowel disease and adverse perinatal outcomes. *Journal of Perinatology*, *34*(6), 435-440.
- Goldenberg, R. L., Culhane, J. F., Iams, J. D., & Romero, R. (2008). Epidemiology and causes of preterm birth. *Lancet*, *371*(9606), 75-84. doi:10.1016/S0140-6736(08)60074-4
- Hack, M., Flannery, D. J., Schluchter, M., Cartar, L., Borawski, E., & Klein, N. (2002). Outcomes in young adulthood for very-low-birth-weight infants. *New England Journal of Medicine*, *346*(3), 149-157.
- Hediger, M. L., Overpeck, M. D., Ruan, W., & Troendle, J. F. (2002). Birthweight and gestational age effects on motor and social development. *Paediatric and perinatal epidemiology*, *16*(1), 33-46.
- Huddy, C., Johnson, A., & Hope, P. (2001). Educational and behavioural problems in babies of 32–35 weeks gestation. *Archives of Disease in Childhood-Fetal and Neonatal Edition*, *85*(1), F23-F28.
- Hutton, J. L., Pharoah, P. O., Cooke, R. W., & Stevenson, R. C. (1997). Differential effects of preterm birth and small gestational age on cognitive and motor development. *Archives of Disease in Childhood-Fetal and Neonatal Edition*, *76*(2), F75-F81.
- Ito, K., Thurston, G. D., & Silverman, R. A. (2007). Characterization of PM2.5, gaseous pollutants, and meteorological interactions in the context of time-series health effects models. *J Expo Sci Environ Epidemiol*, *17 Suppl 2*, S45-60. doi:10.1038/sj.jes.7500627
- Kaplan, G. G., Hubbard, J., Korzenik, J., Sands, B. E., Panaccione, R., Ghosh, S., . . . Villeneuve, P. J. (2010). The inflammatory bowel diseases and ambient air pollution: a novel association. *The American journal of gastroenterology*, *105*(11), 2412-2419.
- Kok, J. H., Lya den Ouden, A., Verloove-Vanhorick, S. P., & Brand, R. (1998). Outcome of very preterm small for gestational age infants: the first nine years of life. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*, *105*(2), 162-168.
- Kornfeld, D., Cnattingius, S., & Ekblom, A. (1997). Pregnancy outcomes in women with inflammatory bowel disease—a population-based cohort study. *American journal of obstetrics and gynecology*, *177*(4), 942-946.

- Levy-Marchal, C., & Jaquet, D. (2004). Long-term metabolic consequences of being born small for gestational age. *Pediatric diabetes*, 5(3), 147-153.
- Lih-Brody, L., Powell, S. R., Collier, K. P., Reddy, G. M., Cerchia, R., Kahn, E., . . . Mullin, G. E. (1996). Increased oxidative stress and decreased antioxidant defenses in mucosa of inflammatory bowel disease. *Dig Dis Sci*, 41(10), 2078-2086.
- Llop, S., Ballester, F., Estarlich, M., Esplugues, A., Rebagliato, M., & Iñiguez, C. (2010). Preterm birth and exposure to air pollutants during pregnancy. *Environmental research*, 110(8), 778-785.
- Magnus, P., Birke, C., Vejrup, K., Haugan, A., Alsaker, E., Daltveit, A. K., . . . Stoltenberg, C. (2016). Cohort Profile Update: The Norwegian Mother and Child Cohort Study (MoBa). *Int J Epidemiol*, dyw029. doi:10.1093/ije/dyw029
- Magnus, P., Gjessing, H., Skrandal, A., & Skjaerven, R. (2001). Paternal contribution to birth weight. *Journal of Epidemiology and Community Health*, 55(12), 873-877.
- Magnus, P., Irgens, L. M., Haug, K., Nystad, W., Skjærven, R., Stoltenberg, C., & Group, M. S. (2006). Cohort profile: the Norwegian mother and child cohort study (MoBa). *International journal of epidemiology*, 35(5), 1146-1150.
- Mahadevan, U., Sandborn, W. J., Li, D. K., Hakimian, S., Kane, S., & Corley, D. A. (2007). Pregnancy outcomes in women with inflammatory bowel disease: a large community-based study from Northern California. *Gastroenterology*, 133(4), 1106-1112.
- Maroziene, L., & Grazuleviciene, R. (2015). Maternal exposure to low-level air pollution and pregnancy outcomes: a population-based study. *Environmental Health: A Global Access Science Source*, 1(6), 7.
- McCormick, M. C. (1985). The contribution of low birth weight to infant mortality and childhood morbidity. *N Engl J Med*, 312(2), 82-90. doi:10.1056/NEJM198501103120204
- McCowan, L., & Horgan, R. P. (2009). Risk factors for small for gestational age infants. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*, 23(6), 779-793. doi:10.1016/j.bpobgyn.2009.06.003
- Menon, R. (2014). Oxidative stress damage as a detrimental factor in preterm birth pathology. *Frontiers in Immunology*, 5(567), b6. doi:ARTN 567 10.3389/fimmu.2014.00567
- Moser, M. A., Okun, N. B., Mayes, D. C., & Bailey, R. J. (2000). Crohn's disease, pregnancy, and birth weight. *Am J Gastroenterol*, 95(4), 1021-1026. doi:10.1111/j.1572-0241.2000.01852.x
- Moster, D., Lie, R. T., & Markestad, T. (2008). Long-term medical and social consequences of preterm birth. *New England Journal of Medicine*, 359(3), 262-273.
- Moth, F. N., Sebastian, T. R., Horn, J., Rich-Edwards, J., Romundstad, P. R., & Asvold, B. O. (2016). Validity of a selection of pregnancy complications in the Medical Birth Registry of Norway. *Acta Obstet Gynecol Scand*, 95(5), 519-527. doi:10.1111/aogs.12868
- Nafstad, P., Samuelsen, S. O., Irgens, L. M., & Bjerkedal, T. (2002). Birth weight and hearing impairment in Norwegians born from 1967 to 1993. *Pediatrics*, 110(3), e30-e30.
- Ng, S. C., Bernstein, C. N., Vatn, M. H., Lakatos, P. L., Loftus, E. V., Tysk, C., . . . Colombel, J.-F. (2013). Geographical variability and environmental risk factors in inflammatory bowel disease. *Gut*, 62(4), 630-649.

- Nilsen, R. M., Vollset, S. E., Gjessing, H. K., Skjærven, R., Melve, K. K., Schreuder, P., . . . Magnus, P. (2009). Self-selection and bias in a large prospective pregnancy cohort in Norway. *Paediatric and perinatal epidemiology*, 23(6), 597-608.
- Panasevich, S., Håberg, S. E., Aamodt, G., London, S. J., Stigum, H., Nystad, W., & Nafstad, P. (Accepted for publication in Archives of Public Health). Association between pregnancy exposure to air pollution and birth weight in selected areas of Norway. *Archives of Public Health*.
- Petrou, S. (2003). Economic consequences of preterm birth and low birthweight. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*, 110(s20), 17-23.
- Petrou, S., & Khan, K. (2012). *Economic costs associated with moderate and late preterm birth: primary and secondary evidence*. Paper presented at the Seminars in Fetal and Neonatal Medicine.
- Podolsky, D. K. (1991). Inflammatory bowel disease. *New England Journal of Medicine*, 325(13), 928-937.
- Rezaie, A., Parker, R. D., & Abdollahi, M. (2007). Oxidative stress and pathogenesis of inflammatory bowel disease: an epiphenomenon or the cause? *Dig Dis Sci*, 52(9), 2015-2021. doi:10.1007/s10620-006-9622-2
- Raatikainen, K., Mustonen, J., Pajala, M. O., Heikkinen, M., & Heinonen, S. (2011). The effects of pre- and post-pregnancy inflammatory bowel disease diagnosis on birth outcomes. *Aliment Pharmacol Ther*, 33(3), 333-339. doi:10.1111/j.1365-2036.2010.04538.x
- Sathyanarayana, S., Zhou, C., Rudra, C. B., Gould, T., Larson, T., Koenig, J., & Karr, C. J. (2013). Prenatal ambient air pollution exposure and small for gestational age birth in the Puget Sound Air Basin. *Air Quality Atmosphere and Health*, 6(2), 455-463. doi:10.1007/s11869-012-0182-7
- Schreiber, S., Rosenstiel, P., Albrecht, M., Hampe, J., & Krawczak, M. (2005). Genetics of Crohn disease, an archetypal inflammatory barrier disease. *Nat Rev Genet*, 6(5), 376-388. doi:10.1038/nrg1607
- Skjaerven, R., Gjessing, H. K., & Bakketeig, L. S. (2000). Birthweight by gestational age in Norway. *Acta Obstet Gynecol Scand*, 79(6), 440-449.
- Sloan, K., Rowe, J., & Jones, L. (2008). Stress and coping in fathers following the birth of a preterm infant. *Journal of Neonatal Nursing*, 14(4), 108-115.
- Stieb, D. M., Chen, L., Eshoul, M., & Judek, S. (2012). Ambient air pollution, birth weight and preterm birth: a systematic review and meta-analysis. *Environmental research*, 117, 100-111.
- Strauss, R. S. (2000). Adult functional outcome of those born small for gestational age: twenty-six-year follow-up of the 1970 British birth cohort. *Jama*, 283(5), 625-632.
- Swamy, G. K., Østbye, T., & Skjærven, R. (2008). Association of preterm birth with long-term survival, reproduction, and next-generation preterm birth. *Jama*, 299(12), 1429-1436.
- Tabacova, S., Baird, D. D., & Balabaeva, L. (1998). Exposure to oxidized nitrogen: lipid peroxidation and neonatal health risk. *Archives of Environmental Health: An International Journal*, 53(3), 214-221.
- Tabacova, S., Nikiforov, B., & Balabaeva, L. (1985). Postnatal effects of maternal exposure to nitrogen dioxide. *Neurobehav Toxicol Teratol*, 7(6), 785-789.
- Wang, M., Beelen, R., Basagana, X., Becker, T., Cesaroni, G., de Hoogh, K., . . . Brunekreef, B. (2013). Evaluation of Land Use Regression Models for NO₂ and Particulate Matter in

- 20 European Study Areas: The ESCAPE Project. *Environmental science & technology*, 47(9), 4357-4364. doi:10.1021/es305129t
- Wang, M., Beelen, R., Eeftens, M., Meliefste, K., Hoek, G., & Brunekreef, B. (2012). Systematic evaluation of land use regression models for NO₂. *Environmental science & technology*, 46(8), 4481-4489.
- WHO Expert Consultation. (2004). Appropriate body-mass index for Asian populations and its implications for policy and intervention strategies. *The Lancet*, 363(9403), 157-163. doi:10.1016/s0140-6736(03)15268-3
- Wu, J., Wilhelm, M., Chung, J., & Ritz, B. (2011). Comparing exposure assessment methods for traffic-related air pollution in an adverse pregnancy outcome study. *Environmental research*, 111(5), 685-692.
- Aamodt, G., Bengtson, M.-B., & Vatn, M. H. (2013). Can temperature explain the latitudinal gradient of ulcerative colitis? Cohort of Norway. *BMC public health*, 13(1), 530.

Table 1: Study population characteristics

Variables	Baseline Cohort based on exposure data (N=17 522)	IBD-mothers (N= 93)	Non-IBD mothers (N= 17 429)
Maternal age at birth	31 ± 4.5	31,3 ± 3,8	31 ± 4,5
<25	1322 (7,5)	4 (4,3)	1318 (7,6)
25-30	6505 (37,1)	36 (38,7)	6469 (37,1)
31-35	6954 (39,7)	41 (44,1)	6913 (39,7)
>35	2741 (15,6)	12 (12,9)	2729 (15,7)
Maternal BMI pre-pregnancy	23,7 ± 4,2	26,8 ± 7,3	23,7 ± 6,9
<18,5	560 (3,2)	2 (2,2)	558 (3,2)
18,5-24,9	11057 (63,1)	63 (67,7)	10994 (63,1)
25-29,9	3321 (19,0)	18 (19,4)	3303 (19,0)
>30	1302 (7,4)	7 (7,5)	1295 (7,4)
Missing	1282 (7,3)	3 (3,2)	1279 (7,3)
Maternal education levels			
High school or less	4581 (26,1)	26 (20,0)	4555 (26,1)
College/University (3 years)	6231 (35,6)	39 (41,9)	6192 (35,5)
Master or higher	4866 (27,8)	23 (24,7)	4843 (27,8)
Missing	1844 (10,5)	5 (5,4)	1839 (10,6)
Maternal smoking status			
Non-smoker	14 323 (81,7)	84 (90,3)	14 239 (81,7)
Smokers	951 (5,4)	7 (7,5)	944 (5,4)
Missing	2248 (12,8)	2 (2,2)	2246 (12,9)
Maternal Diabetes			
Diabetic	287 (1,6)	1 (1,1)	286 (1,6)
Non-Diabetic	17 235 (98,4)	92 (98,9)	17 143 (98,4)
Maternal Hypertension			
Yes	93 (0,5)	0	93 (0,5)
No	17429 (99,5)	93 (100)	17 336 (99,5)
LUR modelled NO₂-exposure (µg/m³)			
For the entire pregnancy	13, 6 ± 6,9	13,7 ± 6,5	13,6 ± 6,9
Preterm birth	804 (4,6)	4 (4,3)	800 (4,6)
Missing	0	0	0
Small for gestational age (SGA)	1271 (7,3)	4 (4,3)	1267 (7,3)
Missing	19	0	19

Table 2 – T-test: NO₂-exposure among IBD-mothers and non-IBD mothers

	Group mean ± SD	Preterm			Small for gestational age (SGA)		
		Mean difference – term/preterm	p-value	CI ^a (95%) for the difference	Mean difference – Non-SGA/SGA	p-value	CI ^a (95%) for the difference
First trimester							
IBD mothers	13.12 ± 6.38	6.69	0.075	-0.68 - 14.05	-5.24	0.109	-11.68 – 1.20
Non-IBD mothers	13.72 ± 7.34	-0.0198	0.944	-0.57 – 0.53	0.76	0.001	0.31 – 1.22
Second trimester							
IBD mothers	13.48 ± 7.03	10.79	0.002	3.98 – 17.60	-4.66	0.198	-11.80 – 2.48
Non-IBD mothers	13.78 ± 7.47	-0.31	0.274	-0.86 – 0.24	0.95	<0.001	0.48 – 1.42
Third trimester							
IBD mothers	14.15 ± 7.44	10.82	0.041	0.43 – 21.22	-4.84	0.206	- 12.40 – 2.71
Non-IBD mothers	13.55 ± 7.29	-0.69	0.101	-1.51 – 0.13	0.78	0.001	0.32 – 1.25
During pregnancy							
IBD mothers	13.74 ± 6.57	9.43	0.004	3.02 – 15.85	-5.07	0.132	-11.69 – 1.55
Non-IBD mothers	13.61 ± 6.90	-0.17	0.502	-0.69 – 0.34	0.84	<0.001	0.43 – 1.25

^a: Confidence interval

Table 3: Association between NO₂-exposure during pregnancy and preterm among IBD and non-IBD mothers

	Unadjusted analysis				Adjusted analysis			
	Total (N)	Cases (N)	OR (95% CI)	p-value	Total (N)	Cases (N)	OR (95% CI)	p-value
Preterm births								
Main effects (OR_{main})								
First trimester	15738	731	1.068 (0.988-1.154)	0.098	12680	598	1.088 (0.992-1.193)	0.074
Second trimester	15796	737	1.132 (1.015-1.262)	0.025	12639	603	1.132 (1.013-1.265)	0.028
Third trimester	15456	310	1.075 (0.984-1.174)	0.107	12408	248	1.087 (0.980-1.205)	0.113
Mean NO ₂ -exposure	17522	804	1.123 (1.016-1.241)	0.023	14135	659	1.182 (1.012-1.382)	0.035
Excess risk for IBD mothers (OR_{int})								
First trimester	85	3	1.141 (0.977-1.334)	0.096	77	3	1.181 (0.981-1.420)	0.079
Second trimester	84	4	1.296 (1.043-1.610)	0.019	77	4	1.300 (1.042-1.622)	0.02
Third trimester	84	2	1.187 (0.996-1.416)	0.056	76	2	1.229 (1.001-1.511)	0.049
Mean NO ₂ -exposure	93	4	1.271 (1.040-1.552)	0.019	84	4	1.409 (1.032-1.924)	0.031

Table 4: Association between NO₂-exposure during pregnancy and SGA among IBD and non-IBD mothers

	Unadjusted analysis				Adjusted analysis			
	Total (N)	Cases (N)	OR (95% CI)	p-value	Total (N)	Cases (N)	OR (95% CI)	p-value
Small for gestational age								
Main effects (OR_{main})								
First trimester	15721	1150	0.912 (0.808-1.029)	0.113	12668	919	0.863 (0.736-1.012)	0.07
Second trimester	15779	1152	0.948 (0.860-1.044)	0.278	12628	917	0.941 (0.839-1.056)	0.299
Third trimester	15441	1097	0.948 (0.863-1.042)	0.267	12398	879	0.908 (0.796-1.035)	0.148
Mean NO ₂ -exposure	17503	1271	0.933 (0.841-1.036)	0.194	14122	1012	0.902 (0.788-1.032)	0.134
Excess risk for IBD mothers (OR_{int})								
First trimester	85	4	0.809 (0.636-1.030)	0.085	77	3	0.725 (0.527-0.997)	0.048
Second trimester	84	4	0.869 (0.715-1.056)	0.157	77	3	0.854 (0.678-1.075)	0.179
Third trimester	84	4	0.873 (0.723-1.055)	0.16	76	3	0.800 (0.615-1.040)	0.096
Mean NO ₂ -exposure	93	4	0.824 (0.684-1.037)	0.105	84	3	0.785 (0.600-1.028)	0.079

Vedlegg 1: Godkjenning fra REK



Region: REK sør-øst	Saksbehandler: Ingrid Donåsen	Telefon: 22845523	Vår dato: 22.09.2015	Vår referanse: 2011/1317 REK sør-øst D
			Deres dato: 17.09.2015	Deres referanse:

Vår referanse må oppgis ved alle henvendelser

Morten H. Vatn
Universitetet i Oslo

2011/1317 IBD hos gravide og miljømessige risikofaktorer

Forskningsansvarlig: Akershus universitetssykehus HF
Prosjektleder: Morten H. Vatn

Vi viser til søknad om prosjektendring datert 17.09.2015 for ovennevnte forskningsprosjekt. Søknaden er behandlet av leder for REK sør-øst D på fullmakt, med hjemmel i helseforskningsloven § 11.

Endringene innebærer:

- Tre nye prosjektmedarbeidere: Sviatlana Panasevich, Thea Myklebust og Bjørnar Finnanger Garshol.
- Gjenbruk av data fra et prosjekt om luftkvalitet (2010/1886 "Sammenhenger mellom luftforurensing og helseutfall i Europa.").

Vurdering

REK har vurdert endringssøknaden og har ingen forskningsetiske innvendinger til endringene slik de er beskrevet i skjema for prosjektendring.

Vedtak

REK godkjenner prosjektet slik det nå foreligger, jfr. helseforskningsloven § 11, annet ledd.

Godkjenningen er gitt under forutsetning av at prosjektet gjennomføres slik det er beskrevet i søknad, endringssøknad, oppdatert protokoll og de bestemmelser som følger av helseforskningsloven med forskrifter.

Klageadgang

REKs vedtak kan påklages, jf. forvaltningslovens § 28 flg. Eventuell klage sendes til REK sør-øst D. Klagefristen er tre uker fra du mottar dette brevet. Dersom vedtaket opprettholdes av REK sør-øst D, sendes klagen videre til Den nasjonale forskningsetiske komité for medisin og helsefag for endelig vurdering.

Vi ber om at alle henvendelser sendes inn på korrekt skjema via vår saksportal: <http://helseforskning.etikk.no>. Dersom det ikke finnes passende skjema kan henvendelsen rettes på e-post til: post@helseforskning.etikk.no.

Vennligst oppgi vårt referansenummer i korrespondansen.

Besøksadresse:
Gullhaugveien 1-3, 0484 Oslo

Telefon: 22845511
E-post: post@helseforskning.etikk.no
Web: <http://helseforskning.etikk.no/>

All post og e-post som inngår i saksbehandlingen, bes adressert til REK sør-øst og ikke til enkelte personer

Kindly address all mail and e-mails to the Regional Ethics Committee, REK sør-øst, not to individual staff

Med vennlig hilsen

Finn Wisløff
Professor em. dr. med.
Leder

Ingrid Dønåsen
førstekonsulent

Kopi til: maybente.bengtson@gmail.com

Akershus universitetssykehus HF ved øverste administrative ledelse: hilde.luras@ahus.no