تأثیر سرب بر زمان بلوغ دختران و پسران: یک مقاله مروری نظام‌مند

شهین بزازیان[۱]، دکتر معصومه سیمبر[۲*]، دکتر گیتی ازگلی[۳]، طاهره مختاریان گیلانی[۱]، ملیحه قیاسوند[۴]، نسرین عظیمی[۱]، زهرا کیانی[۱]، مریم حاجی اسماعیل‌لو[۵]

۱. دانشجوی PHD بهداشت باروری، کمیته پژوهشی دانشجویان، دانشکده پرستاری و مامایی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران.
۲. استاد گروه مامایی و بهداشت باروری، مرکز تحقیقات مامایی و بهداشت باروری، دانشکده پرستاری و مامایی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران.
۳. دانشیار گروه مامایی و بهداشت باروری، مرکز تحقیقات مامایی و بهداشت باروری، دانشکده پرستاری و مامایی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران.
۴. دانشجوی دکترای بهداشت باروری، کمیته پژوهشی دانشجویان، دانشکده پرستاری و مامایی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران.
۵. کارشناس ارشد مامایی، واحد ارومیه، دانشگاه آزاد اسلامی، ارومیه، ایران.

تاریخ دریافت: ۱۳۹۸/۰۷/۱۵ **تاریخ پذیرش:** ۱۳۹۸/۱۰/۰۷

خلاصه

مقدمه: بلوغ، دوران تغییرات تکاملی از کودکی به بزرگسالی و کسب قدرت باروری می‌باشد. زمان بلوغ احتمالاً در بروز خطراتی در آینده مانند سرطان، سندرم متابولیک و بیماری‌های قلبی - عروقی تأثیر دارد. شواهد متعددی نشانگر نقش مواجهات محیطی در تغییر زمان بلوغ می‌باشد. مطالعه مروری حاضر با هدف تعیین تأثیر سرب بر زمان بلوغ دختران و پسران بر اساس مطالعات انجام گرفته در این زمینه انجام گرفت.

روش‌کار: در این مطالعه مروری، مقالات انگلیسی و فارسی مربوط به مطالعات مشاهده‌ای ایندکس شده در پایگاه‌های اطلاعاتی SID، ISI Web of Science، Scopus، PubMed، Embase و Google Scholar در بازه زمانی سال ۲۰۱۸-۲۰۰۰ با ترکیبات مختلف کلمات کلیدی "سرب" و "بلوغ " به‌دست آمده از MESH انتخاب شدند. از مجموع ۱۸۲ مقاله بررسی شده، ۱۲ مقاله مرتبط با هدف و با توجه به معیارهای ورود و خروج و بررسی کیفیت گزارش مقالات بر اساس چک‌لیست STROBE انتخاب شدند.

یافته‌ها: ۱۲ مقاله در دو حیطه تأثیر سرب بر بلوغ دختران و پسران دسته‌بندی شدند. در اکثر مطالعات در دختران سطوح مختلف سرب خون به‌خصوص سطوح بالا، با تأخیر در بروز منارک، تکامل پستان و رویش موهای پوبیس ارتباط آماری معنی‌داری داشت و در پسران نیز ارتباط آماری معنی‌داری بین سطوح متفاوت سرب خون مخصوصاً سطوح بالا، با تأخیر در روند بلوغ از جمله افزایش حجم بیضه‌ها و رویش موهای پوبیس وجود داشت.

نتیجه‌گیری: سرب می‌تواند در روند طبیعی بلوغ تأثیر بگذارد و مخصوصاً در ایجاد تأخیر در بلوغ دختران و پسران مؤثر باشد.

کلمات کلیدی: بلوغ، بلوغ دیررس، بلوغ زودرس، تکامل جنسی، سرب

* **نویسنده مسئول مکاتبات:** دکتر معصومه سیمبر؛ مرکز تحقیقات مامایی و بهداشت باروری، دانشکده پرستاری و مامایی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران. **تلفن:** ۸۸۲۰۲۵۱۲-۰۲۱؛ **پست الکترونیک:** msimbar@gmail.com

مقدمه

دوران بلوغ، زمان گذر از کودکی به بزرگسالی است که منجر به کسب قدرت باروری در فرد می‌شود. این توانایی با تکامل محور هیپوتالاموس - هیپوفیز - گناد حاصل می‌شود. مکانیسم‌های نوروآندوکرین پیچیده‌ای در شروع روند بلوغ نقش دارند (۱). زمان بلوغ (دیررس یا زودرس) می‌تواند منجر به عوارضی از قبیل سرطان، بیماری‌های قلبی - عروقی و متابولیک، عوارض زنان و مامایی، معدی روده‌ای، عضلانی اسکلتی و عصبی- شناختی در مردان و زنان شود (۲). عوامل تغییر دهنده زمان بلوغ احتمالاً با مکانیزم‌های مؤثر بر سیستم نوروآندوکرین مرکزی و یا تأثیر محیطی در بافت‌های هدف استروئیدهای گنادی عمل می‌کنند که امکان دارد درست قبل از بلوغ و یا حتی خیلی زودتر مثلاً در طول زندگی جنینی یا نوزادی ایجاد شوند. همچنین امکان تعامل عوامل محیطی با عوامل ژنتیکی در ایجاد تغییر در زمان بلوغ وجود دارد (۳).

سرب که به‌عنوان یکی از عوامل محیطی مطرح می‌باشد، یک فلز سمی بوده و مدت زمان طولانی در آب، خاک، گردوغبار و محصولات حاوی سرب باقی می‌ماند. این فلز سمی عمدتاً از طریق مصرف غذا و آب آشامیدنی، یا استنشاق گردوغبار آلوده وارد بدن شده و پس از جذب، به‌سرعت از طریق جریان خون به اندام‌های مختلف مانند مغز، کبد، کلیه و بافت‌های بسیار کلسیفیه مانند دندان‌ها و استخوان‌ها منتشر می‌شود (۴). شایع‌ترین راه تماس با سرب در کودکان، تماس با آن از طریق رنگ‌های محتوی سرب می‌باشد، همچنین سرب در برخی شیشه‌های رنگی و مواد آرایشی وجود دارد (۵). آنچه مسلم است، سرب به‌عنوان یکی از مضرترین مواد شیمیایی پیرامون ما، چندین سیستم بدن مخصوصاً سیستم عصبی و رشد مغزی کودکان را تحت تأثیر اثرات سمی و مضر خود قرار می‌دهد و هیچ سطحی از آن در خون بی‌خطر در نظر گرفته نمی‌شود (۶). مواجهه مزمن با سطوح پایین سرب در دوران کودکی، باعث کاهش ضریب هوشی (IQ) شده و متأسفانه آثار عصبی رفتاری آن غیرقابل اجتناب می‌باشد (۷).

مطالعات حیوانی، رابطه‌ای بین سطح سرب خون، عواقب تولید مثلی و تأخیر در بلوغ را نشان داده‌اند (۸، ۹). تأخیر در بلوغ به‌عنوان فقدان یا بلوغ ناکامل جنسی برحسب سنی که ۹۵٪ کودکان هم‌جنس، شروع به رشد و نمو بلوغی نموده‌اند، تعریف می‌شود (۱۰). تأثیر سرب بر زمان بلوغ انسان به‌خصوص تأخیر در بروز صفات ثانویه جنسی در هر دو جنس مورد بحث است. اغلب مطالعات موجود در مورد مواجهه دختران با سرب، نشان‌دهنده تأخیر در سن منارک (۱۵-۱۱) و تأخیر در بروز صفات جنسی از جمله تکامل پستان‌ها و یا رویش موهای پوبیس بوده‌اند (۱۱، ۱۲، ۱۴، ۱۶). برخی مطالعات به چنین نتایجی دست نیافته‌اند (۱۲، ۱۷). در مورد پسران نیز برخی مطالعات، مواجهه با سرب را با تأخیر در بروز صفات ثانویه جنسی مرتبط دانسته‌اند (۱۸، ۱۹). این نتایج در مورد تأثیر سرب بر بلوغ پسران توسط برخی از مطالعات نقض شده است (۱۶).

با توجه به اهمیت دوران بلوغ و زمان آن در سلامتی جسمی و روانی و آینده فرد، بررسی اثرات آلاینده‌های محیطی از جمله سرب بر روند بلوغ، بیشتر جلوه می‌نماید. با در نظر گرفتن اهمیت موضوع و با توجه به نبودن مطالعه مروری سیستماتیکی که تأثیر سرب را بر زمان بلوغ هم در دختران و هم در پسران، مورد بررسی قرار دهد، مطالعه مروری حاضر با هدف جمع‌بندی و بررسی مطالعات انجام گرفته در این زمینه در ایران و سایر کشورها انجام شد.

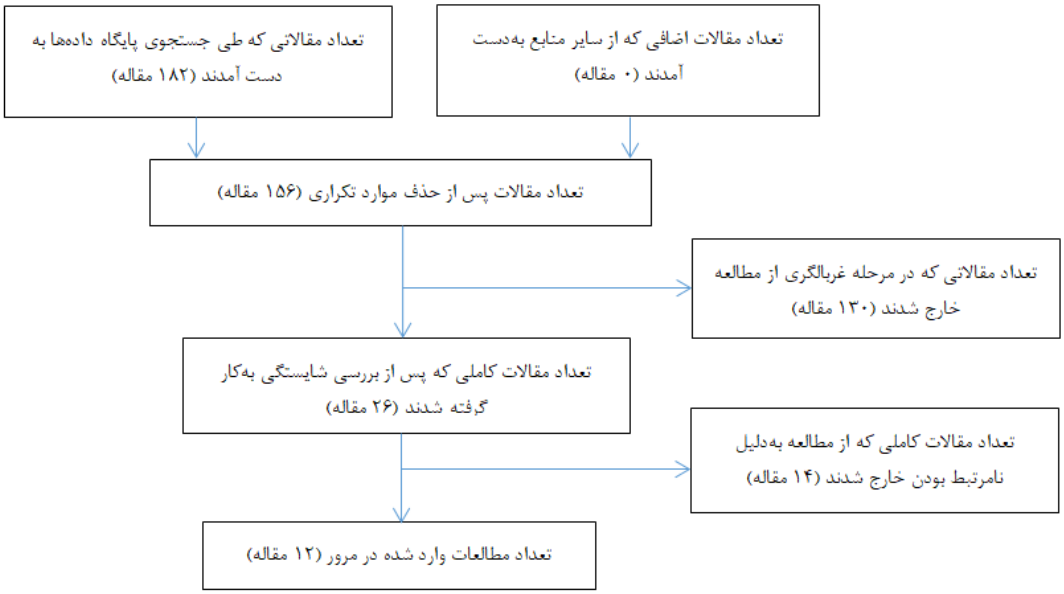
روش‌کار

در این مطالعه مروری از مقالات مربوط به مطالعات مشاهده‌ای نمایه شده در پایگاه‌های اطلاعاتی SID، ISI، Web of Science، Scopus، PubMed، Embase و Google Scholar استفاده گردید. روش‌کار بدین‌صورت بود که با استفاده از MESH کلمات کلیدی به‌دست آمد و ترکیب مناسب آنها در پایگاه‌های اطلاعاتی مذکور جستجو شد. در پایگاه اطلاعاتی SID علاوه بر کلید واژه‌های انگلیسی، جستجو با ترکیبی از کلمات "سرب" و "بلوغ" نیز انجام گرفت.

معیارهای انتخاب مقالات شامل: مقالات از نوع مشاهده-ای (case control، cohort study، cross-sectional) در بازه زمانی سال‌های ۲۰۱۸-۲۰۰۰، مقالات به زبان انگلیسی و فارسی، چاپ شده در مجلات معتبر علمی- پژوهشی داخلی و خارجی و مقالات مربوط به بررسی تأثیر سرب بر بلوغ انسان بود. معیارهای حذف مقالات شامل: عدم دسترسی به متن کامل مقاله، عدم ارتباط موضوعی که بعد خواندن مقاله مشخص می‌شد، عدم انطباق زبانی (انگلیسی و فارسی) متن کامل مقاله و تکراری بودن مقاله بود. در این مرور نظام‌مند برای جلوگیری از سوگیری، جستجو در پایگاه‌های اطلاعاتی توسط دو محقق به‌طور مستقل انجام گرفت. دو نویسنده به‌طور جداگانه به بررسی قابل قبول بودن مقالات بر اساس اهداف مطالعه اقدام کردند. عنوان و چکیده مقالات به‌دست آمده از نظر معیارهای ورود و خروج مورد بررسی قرار گرفت. مقالات تکراری و غیرمرتبط بر اساس معیارهای قابل قبول بودن حذف شدند، سپس متن کامل مقالات مطالعه گردید تا از مرتبط بودن آنها اطمینان حاصل شود. برای یافتن مقالات بیشتر، رفرنس‌های مقالات به‌دست آمده نیز مورد بررسی قرار گرفت و از نظر افراد متخصص در این زمینه نیز بهره گرفته شد. کیفیت گزارش مقالات بر اساس چک‌لیست STROBE مورد ارزیابی قرار گرفت. این چک‌لیست ۲۲ آیتمی مشتمل بر ۶ بخش کلی تحت عناوین: عنوان و چکیده (۱ آیتم)، مقدمه (۲ آیتم)، روش‌ها (۹ آیتم)، نتایج (۵ آیتم)، بحث (۴ آیتم) و سایر اطلاعات شامل منبع تأمین کننده بودجه (۱ آیتم) است. برخی از این عناوین به زیرمجموعه‌های دیگری تقسیم می‌شوند. از مجموع ۲۲ آیتم این چک‌لیست، ۱۸ آیتم به‌صورت عمومی در تمامی انواع مطالعات مشاهده‌ای اعم از کوهورت، مورد- شاهدی و مقطعی مورد استفاده قرار می‌گیرند و ۴ آیتم به‌صورت تخصصی بر حسب نوع مطالعه، لحاظ می‌گردند (۲۰). بر این مبنا مقالات غیرمرتبط با هدف تحقیق، مقالات تکراری، خلاصه مقالات بدون شواهد کافی مانند گزارش کنفرانس‌ها و سخنرانی‌ها و مقالاتی که نمره استروب (STROBE) کمتر از ۱۶ کسب کردند، از بررسی کنار گذاشته شدند (۲۱، ۲۲). کاراکترهای استخراج شده شامل تعداد شرکت‌کنندگان و جنسیت و ملیت آنان، حجم نمونه، نوع مطالعه و نتایج مطالعه بود.

یافته‌ها

در این مطالعه از ۱۸۲ مقاله بررسی شده، در نهایت ۱۲ مقاله مناسب تشخیص داده شد و نتایج آنها مورد بررسی و استخراج قرار گرفت. روند ورود مقالات به مطالعه در شکل ۱ نشان داده شده است.



شکل ۱- دیاگرام جستجو و انتخاب مقالات

در این مطالعه شرکت‌کنندگان از پنج کشور از قاره‌های آمریکا، آفریقا، اروپا و آسیا شرکت داشتند. ۸ مطالعه از نوع مطالعه مقطعی و ۴ مطالعه کوهورت بودند. جزئیات این مطالعات در ۲ جدول به تفکیک برای دختران و پسران آورده شده است. لازم به ذکر است یک مطالعه همزمان دختران و پسران را مورد بررسی قرار داده بود.

در این ۱۲ مقاله، تأثیر سرب بر بلوغ مورد مطالعه قرار گرفته بود که برای بررسی دقیق‌تر، این مقالات در دو حیطه زیر تقسیم‌بندی شد:

حیطه اول: تأثیر سرب بر بلوغ در دختران:

۸ مقاله از مقالات انتخابی به بررسی تأثیر سرب بر بلوغ دختران پرداخته بودند (جدول ۱).

جدول ۱- خلاصه مطالعات بررسی تأثیر سرب بر بلوغ دختران

نام نویسنده/ سال/کشور	نوع مطالعه	نمره استروب	تعداد نمونه	نتایج
سلوان و همکاران (۲۰۰۳)، آمریکا (۱۱)	مطالعه مقطعی	۱۸	۲۱۸۶	مواجهه محیطی با سرب، ممکن است رشد و تکامل بلوغی را در دختران به تأخیر بیاندازد.
یو و همکاران (۲۰۰۳)، آمریکا (۱۲)	مطالعه مقطعی	۱۸	۱۷۰۶	ارتباط معکوس و معنی‌داری بین سطح سرب خون و وقوع منارک و رویش موهای پوبیک در دختران وجود داشت، ولی ارتباطی بین سطح سرب خون و تکامل پستان مشاهده نشد.
دنهام و همکاران (۲۰۰۵)، آمریکا (۱۳)	مطالعه مقطعی	۲۱	۱۳۸	در دخترانی که سطح سرب خونشان بالاتر از میانه میزان سرب بود، سن منارک دیرتر از دخترانی بود که سطح سرب خونشان پایین‌تر از این میانه بود.
ولف و همکاران (۲۰۰۸)، آمریکا (۱۷)	مطالعه مقطعی	۱۹	۱۹۲	تکامل پستان و رویش موهای پوبیس تفاوت معنی‌داری بر اساس سطح سرب خون نشان نداد.
گولنبرگ و همکاران (۲۰۱۰)، آمریکا (۲۳)	مطالعه مقطعی	۱۹	۷۰۵	سرب باعث تأخیر در شروع و روند بلوغ می‌شد.
نایکر و همکاران (۲۰۱۰)، آفریقای جنوبی (۱۴)	مطالعه کوهورت	۱۹	۱۶۸۲	سطوح بالای سرب با تأخیر در آغاز روند بلوغ، ارتباط آماری معنی‌داری داشت.
شل و همکاران (۲۰۱۰)، آمریکا (۱۵)	مطالعه مقطعی	۱۹	۲۳۳	میزان سرب خون به‌طور معنی‌داری با تأخیر در منارک ارتباط داشت.
دن هوند و همکاران (۲۰۱۱)، بلژیک (۱۶)	مطالعه مقطعی	۲۰	۷۹۲	ارتباط معکوس و معنی‌داری بین سطح سرب خون و رویش موهای پوبیس وجود داشت.

مقالات موجود با در نظر گرفتن مراحل مختلف بلوغ و سطوح متفاوت سرب، نتایج مطالعه خود را گزارش کرده بودند. در بررسی این مقالات، رابطه بین افزایش سطح سرب خون و تأخیر در روند بلوغ دختران در اغلب مقالات مشخص گردید.

سلوان و همکاران (۲۰۰۳) برای بررسی تأثیر سرب بر بلوغ، مراحل تکاملی پستان و رویش موهای پوبیس بر اساس درجه‌بندی تانر (۲، ۳)، سن منارک بنا بر اظهار افراد شرکت کننده در مطالعه را معیار بلوغ قرار دادند. بر اساس نتایج، افزایش سطح سرب به ۳ میکروگرم در دسی‌لیتر با تأخیر در بروز تکامل پستان و رویش موهای پوبیک و سن منارک رابطه داشت. این رابطه در نژادهای آفریقایی- آمریکایی و مکزیکی- آمریکایی معنی‌دار بود و در نژاد سفید غیراسپانیایی نیز الگوی مشابهی داشت. همچنین بر اساس نتایج این مطالعه، غلظت بیشتر سرب در خون (۳ میکروگرم در دسی‌لیتر) در مقایسه با غلظت کمتر آن (۱ میکروگرم در دسی‌لیتر) بعد از حذف اثر نژاد و قومیت و سایر فاکتورها، با قد کوتاه‌تر دختران ارتباط معنی‌داری داشت ($p<۰/۰۰۱$)، ولی با وزن و شاخص توده بدنی ارتباطی مشاهده نشد (۱۱).

در مطالعه یو و همکاران (۲۰۰۳) بر روی بررسی تأثیر سرب بر بلوغ، جهت تعیین مرحله تکاملی پستان و رویش موهای پوبیس از درجه‌بندی تانر (مرحله دوم) و همچنین معاینه پزشک استفاده شد و سن منارک بنا بر اظهار افراد شرکت کننده در مطالعه معیار قرار گرفت. سرب خون در سه سطح (۲۱/۷-۵/۰، ۴/۹-۲/۱، ۰/۷-۲/۰ میکروگرم در دسی‌لیتر) در دامنه ۲۱/۷-۰/۷ میکروگرم در دسی‌لیتر بود. بر اساس نتایج، در مجموع میانگین سطح سرب خون (۲/۲±۲/۵ میکروگرم در دسی‌لیتر) در دخترانی که به بلوغ نرسیده بودند نسبت

به دخترانی که به بلوغ رسیده بودند، به سطوح بالاتر متمایل بود و پس از کنترل از نظر سن، آزمون آماری تحلیل واریانس دو طرفه[1]، تفاوت آماری معنی‌داری در میانگین سطوح سرب خون دخترانی که به سطح دوم تکاملی رویش موی پوبیک دست یافته بودند در مقایسه با دخترانی که به این مرحله نرسیده بودند، نشان داد و بین میانگین سطوح سرب خون دختران بر اساس منارک، تفاوت آماری معنی‌داری وجود داشت، ولی بین میانگین سطح سرب خون دختران بر اساس وضعیت تکامل پستان، تفاوت آماری معنی‌داری وجود نداشت. همچنین، ارتباط معکوس و معنی‌داری بین سطح سرب خون و وقوع منارک (p=۰/۰۹۱) و رویش موهای پوبیک (p=۰/۰۲۲). بعد از حذف اثر نژاد و قومیت، سن، بُعد خانوار، سکونت در نواحی شهرهای اصلی، درآمد و شاخص توده بدنی وجود داشت، ولی ارتباطی بین سطح سرب خون و تکامل پستان مشاهده نشد (p=۰/۵۲) (۱۲).

دنهام و همکاران (۲۰۰۵) در تحقیقی در منطقه مرزی بین آمریکا و کانادا، معیار بلوغ را ظهور منارک بر اساس گزارش خود فرد قرار دادند. بر اساس نتایج، میانه سن پیش‌بینی شده برای منارک برای کل دختران مورد پژوهش، ۱۲/۲ سال (فاصله اطمینان ۹۵٪: ۱۲/۵-۱۱/۹ سال) و میانه سرب برابر با ۱/۲ میکروگرم در دسی‌لیتر بود. دخترانی که سطح سرب خونشان برابر یا بالاتر از میانه آن (۱/۲ گرم بر دسی‌لیتر) بود، سن پیش‌بینی شده منارک آنان بدون اصلاح از نظر سایر عوامل تأثیرگذار بر سن بلوغ ۱۲/۷ سال بود (فاصله اطمینان ۹۵٪: ۱۳/۱-۱۲/۲ سال) و دخترانی که سطح سرب خونشان پایین‌تر از میانه آن (۱/۲ گرم بر دسی‌لیتر) بود، سن پیش‌بینی شده منارک آنان ۱۱/۸ سال بود (فاصله اطمینان ۹۵٪: ۱۲/۸-۹/۹ سال) که ۱۰/۶ ماه زودتر از دخترانی بود که سطح خونی سرب بالاتری داشتند. در مجموع بر اساس نتایج، با در نظر گرفتن میانه سرب برابر با ۱/۲ میکروگرم در دسی‌لیتر، میانه سن پیش‌بینی شده برای ظهور منارک، بدون در نظر گرفتن سایر متغیرها از قبیل سن و موقعیت اجتماعی- اقتصادی، در دخترانی که سطح سرب خونشان بالاتر از این میانه بود، دیرتر از سن منارک دخترانی بود که سطح سرب خونشان پایین‌تر از میانه بود (۱۳).

ولف و همکاران (۲۰۰۸)، در تحقیقی برای بررسی تأثیر مواجهات محیطی بر بلوغ؛ مراحل تکاملی پستان و رویش موهای پوبیس را معیار قرار دادند و به کمک متخصصین اطفال و استفاده از فرم‌های ترسیمی استانداردی که توسط پرفسور ریچارد اودری (۱۹۸۰) تهیه شده بودند، ارزیابی را انجام دادند. بر اساس نتایج، تکامل پستان در ۵۳٪ دختران و تکامل رویش موهای پوبیس در ۳۱٪ دختران مشاهده شد. میانه سرب خون ۲/۴ میکروگرم در دسی‌لیتر بود. میزان سرب خون بر اساس مرحله تکاملی پستان و همچنین مرحله تکاملی رویش موهای پوبیس، تفاوتی نشان نداد. در بررسی تعدیل شده بر اساس شاخص توده بدنی نیز تأثیر سرب خون بر تکامل پستان معنی‌داری نبود. در نهایت بر اساس نتایج تحقیق، تکامل پستان و رویش موهای پوبیس تفاوت معنی‌داری بر اساس سطح سرب خون نشان نمی‌داد. در واقع سرب تغییر معنی‌داری در روند بلوغ ایجاد نکرده بود که محققین دلیل این نتایج را احتمالاً کم بودن تعداد دخترانی با سطح سرب بالای ۵ میلی‌گرم در دسی‌لیتر در پژوهش آنان اعلام کردند (۱۷).

در مطالعه گولنبرگ و همکاران (۲۰۱۰) در بررسی تأثیر سرب بر بلوغ، دختران ۱۰ و ۱۱ ساله‌ای که سرب خون پایین (سرب کمتر از ۱ میکروگرم در دسی‌لیتر) داشتند نسبت به دختران با سطح سرب خون متوسط (۴/۹۹-۱ میکروگرم در دسی‌لیتر) یا بالا (بیشتر یا مساوی ۵ میکروگرم در دسی‌لیتر)، به‌طور معنی‌داری اینهیبین ب[2] بالاتری داشتند و بر این اساس، به رابطه معکوس افزایش میزان سرب خون (بیشتر یا مساوی ۵ میکروگرم در دسی‌لیتر) و میزان این مارکر (اینهیبین ب بیشتر از ۳۵ پیکوگرم در دسی لیتر) پی بردند (نسبت شانس[3]= ۰/۲۶؛ فاصله اطمینان ۹۵٪: ۰/۶۰-۰/۱۱؛ در مقایسه با سرب کمتر از ۱ میکروگرم در دسی‌لیتر) و با در نظر گرفتن اینهیبین ب به عنوان مارکری برای رشد فولیکولی،

[1] two-way ANOVA

[2] inhibinB

[3] odds ratio (OR)

نتیجه گرفتند که سرب باعث تأخیر در شروع و روند بلوغ می‌شود (۲۳).

در تحقیق نایکر و همکاران (۲۰۱۰)، معیار بررسی بلوغ شامل سن منارک؛ مرحله رویش موهای پوبیس و جوانه پستان بود که بر اساس درجه‌بندی تانر و با اظهار افراد شرکت کننده در مطالعه در نظر گرفته می‌شد. بر اساس نتایج این مطالعه، میانگین سطح سرب خون شرکت‌کنندگان در پژوهش ۴/۹ میکروگرم در دسی‌لیتر بود. ۵۰٪ میانگین سطح سرب خون کمتر از ۵ میکروگرم در دسی‌لیتر، ۴۹٪ مساوی یا بالای ۵ میکروگرم در دسی‌لیتر و ۱٪ بالای ۱۰ میکروگرم در دسی‌لیتر بودند. متوسط سن منارک ۱۲/۷ سال بود و در ۱۳ سالگی، ۴٪ و ۷٪ افراد به مرحله ۵ تکاملی تانر به‌ترتیب از نظر رویش موی پوبیس و تکامل پستانی رسیده بودند. بر اساس آنالیز آماری، سطوح بالاتر سرب خون با تأخیر در شروع بلوغ ارتباط معنی‌داری داشت ($p<۰/۰۰۱$)؛ به‌طوری‌که ارتباط معنی‌داری بین افزایش میانگین سرب خون (۴/۹ میکروگرم در دسی‌لیتر) و بالا رفتن سن منارک وجود داشت و در مواردی که سطح سرب خون بالا (بیشتر یا مساوی ۵ میکروگرم در دسی‌لیتر) بود، در مراحل تکاملی پستان و رویش موهای پوبیس و ظهور منارک تأخیر مشاهده می‌شد که از نظر آماری معنی‌دار بود و این رابطه معنی‌دار، حتی پس از اصلاح از نظر عوامل اجتماعی- اقتصادی و مقادیر آنتروپومتریک نیز وجود داشت (۱۴).

شل و همکاران (۲۰۱۰)، به تحقیقی در منطقه مرزی بین آمریکا و کانادا بر روی تأثیر مختل کننده‌های آندوکرین بر سن منارک بر اساس گزارش فرد و گرفتن نمونه خون پرداختند. بر اساس نتایج، هیچ یک از شرکت‌کنندگان سطح سرب خون برابر یا بالاتر از ۱۰ میکروگرم در دسی‌لیتر که اخیراً به عنوان سطح نگران کننده در آمریکا مطرح شده است، نداشتند (میانگین برابر با ۱/۳۱ میکروگرم در دسی‌لیتر). آنالیز رگرسیون لوجستیک، پیش‌بینی کننده تأثیرپذیری غیرخطی منارک از سرب بود. میانگین ژئومتریک سرب (۰/۴۹ میکروگرم در دسی‌لیتر) پس از اصلاح از نظر سن، وضعیت اجتماعی اقتصادی و سایر مسموم کننده‌ها، نشان داد که میزان سرب خون به‌طور معنی‌داری با تأخیر در منارک ارتباط دارد. شانس رسیدن به منارک به ازای یک واحد افزایش سطح سرب خون از سطح میانگین آن، ۷۲٪ کاهش داشت و این شانس به ازای یک واحد افزایش سطح سرب خون از سطح صدک ۷۵ آن (۱/۶۶ میکروگرم در دسی‌لیتر)، ۹۸٪ کاهش داشت (۱۵).

دن هوند و همکاران (۲۰۱۱)، در تحقیقی به بررسی تأثیر آلاینده‌ها بر بلوغ پرداختند و برای دختران سن منارک، مراحل تکامل پستان و رویش موهای پوبیس را بر مبنای مراحل تکاملی تانر در نظر گرفتند. سطوح بالای سرب ارتباط معنی‌داری با تأخیر در رویش موهای پوبیس نشان داد؛ بدین شرح که افزایش دو برابری سطح سرب خون، ارتباط معنی‌داری با ۳۵٪ کاهش شانس قرار گرفتن در مرحله P4-P5 داشت (نسبت شانس= ۰/۶۵). پس از اصلاح از نظر سن، شاخص توده بدنی، سیگار کشیدن و بکارگیری روش پیشگیری از بارداری، دختران در مرحله P4-P5 به‌طور معنی‌داری سطوح سرب خون پایین‌تری (۱/۰۶±۱۸/۴ میلی‌گرم در لیتر) نسبت به دختران در مرحله P1، P2 یا P3 ($p=۰/۰۴$) (۱/۱۱±۲۲/۵ میلی‌گرم در لیتر) داشتند. غلظت سرب خون دختران در مرحلهP4 یا P5، بسیار شبیه هم بود. رابطه‌ای بین سطوح سرب و سن منارک یا مراحل پستانی، توسط محققین گزارش نشد (۱۶)

حیطه دوم: تأثیر سرب بر بلوغ در پسران

مقالات انتخابی که به بررسی تأثیر سرب بر بلوغ پسران پرداخته‌اند بدین شرح می‌باشد (جدول ۲).

جدول ۲- خلاصه مطالعات بررسی تأثیر سرب بر بلوغ پسران

نام نویسنده/ سال/کشور	نوع مطالعه	نمره استروب	تعداد نمونه	نتایج
هاسر و همکاران (۲۰۰۸)، روسیه (۱۸)	مطالعه مقطعی	۲۰	۴۸۹	بین سطوح نسبتاً پایین سرب (بیشتر یا مساوی ۵ میکروگرم در دسی‌لیتر) و تأخیر در رشد و بروز صفات جنسی در پسران، با در نظر گرفتن مرحله دوم تکاملی تانر رابطه آماری معنی‌داری به‌دست آمد.
ویلیامز و همکاران (۲۰۱۰)، روسیه (۱۹)	کوهورت آینده‌نگر	۲۰	۴۸۹	سطوح بالاتر سرب به‌طور معنی‌داری با تأخیر در شروع بلوغ ارتباط داشت.
دن هوند و همکاران (۲۰۱۱)، بلژیک (۱۶)	مطالعه مقطعی	۲۰	۸۸۷	ارتباط معنی‌داری بین ظهور صفات ثانویه جنسی و سطوح سرب خون در پسران شرکت کننده در تحقیق مشاهده نشد، ولی سطوح بالاتر سرب خون (۲۹/۸ میلی‌گرم در لیتر در مقایسه با ۲۳/۹ میلی‌گرم در لیتر) رابطه آماری معنی‌داری با خطر ژنیکوماستی نشان داد.
فلیش و همکاران (۲۰۱۳)، روسیه (۲۴)	مطالعه کوهورت	۱۹	۳۹۴	در دوران پیش از بلوغ، مواجهه با سطوح بالاتر سرب با سطوح پایین‌تر IGF-1 ارتباط نشان داد. محققین اعلام کردند احتمالاً اثر مهاری سرب بر محور هیپوتالاموس- هیپوفیز-رشد در به وجود آمدن این شرایط و تأخیر رشد نقش داشته است.
بورنز و همکاران (۲۰۱۷)، روسیه (۲۵)	کوهورت آینده‌نگر	۲۱	۴۸۱	بر اساس نتایج، سطوح بالاتر سرب خون در دوران پیش از بلوغ، با قد کوتاهتر در سن ۱۸ سالگی ارتباط آماری معنی‌داری داشت که مطرح کننده تأثیر سرب بر رشد قدی می‌باشد.

هاسر و همکاران (۲۰۰۸)، در تحقیق خود به منظور بررسی تأثیر سرب بر روند بلوغ در پسران، با در نظر گرفتن حجم بیضه‌ها (TV)[1] که با معاینه پزشک مشخص می‌شد (تعریف شروع بلوغ: حجم بیضه‌ها بیشتر از ۳ میلی‌لیتر) و بر اساس پنج مرحله تکاملی تانر (تعریف شروع بلوغ: مرحله دوم و بالاتر (G2)[2]) به نتایج زیر دست یافتند: با در نظر گرفتن حجم بیضه‌ها (TV)، ارتباط معنی‌داری برای تأثیر سرب به‌دست نیامد، ولی با در نظر گرفتن مرحله دوم تکاملی تانر (G2)، ارتباط معنی‌داری بین تأخیر در بلوغ و سرب خون مشاهده شد. بین سطوح نسبتاً پایین سرب (بیشتر یا مساوی ۵ میکروگرم در دسی‌لیتر) و تأخیر در رشد و بروز صفات جنسی در پسران ارتباط معنی‌داری به‌دست آمد؛ بدین‌صورت که ۴۳٪ کاهش در شانس شروع بلوغ بر اساس مراحل تکاملی در پسران با سطح سرب بالاتر از ۵ (بیشتر یا مساوی ۵ میکروگرم در دسی‌لیتر) مشاهده شد (۱۸).

ویلیامز و همکاران (۲۰۱۰)، در ادامه تحقیق هاسر و همکاران (۲۰۰۸) با معیار قرار دادن TV بیشتر از ۳ میلی‌لیتر برای حجم هر بیضه، مرحله دوم تکاملی دستگاه تناسلی (G2) و بالاتر و رویش موهای پوبیس مرحله دوم (P2) و بالاتر بر اساس مراحل تکاملی تانر برای تعریف شروع بلوغ، تأثیر سرب را مورد ارزیابی قرار دادند. بر اساس نتایج، در پسران با سطح سرب خون بالاتر از ۵ (بیشتر یا مساوی ۵ میکروگرم در دسی‌لیتر) شروع بلوغ با هر سه معیار در نظر گرفته شده برای شروع بلوغ نسبت به پسران با سطح سرب خون پایین‌تر از ۵ (کمتر از ۵ میکروگرم در دسی‌لیتر)، به‌طور معنی‌داری دیرتر (حدود ۸-۶ ماه) اتفاق افتاده بود. پس از اصلاح از نظر متغیرهای همراه (غیر از شاخص توده بدنی و قد)، در پسران با سطح بالای سرب خون نسبت به پسران با سطح پایین آن، تمایل به بلوغ ۴۰-۳۰٪ کاهش نشان داد که تأییدکننده صحت نتایج اولیه مبنی بر تأخیر در بلوغ در سطوح بالای سرب خون در مقایسه با سطوح پایین‌تر آن می‌باشد (۱۹).

دن هوند و همکاران (۲۰۱۱) در تحقیقی که به منظور بررسی تأثیر آلاینده‌ها بر بلوغ انجام دادند، برای بررسی بلوغ در پسران با استفاده از مراحل پنج‌گانه تکاملی تانر، رشد دستگاه تناسلی و رویش موهای پوبیس را ملاک رشد جنسی قرار دادند. بین ظهور صفات ثانویه جنسی و سطوح سرب خون در پسران شرکت کننده در تحقیق ارتباط معنی‌داری مشاهده نشد، ولی سطوح بالاتر سرب (۲۹/۸ میلی‌گرم در لیتر در مقایسه با ۲۳/۹ میلی‌گرم در لیتر) ارتباط معنی‌دار و مستقیمی با ظهور ژنیکوماستی در پسران نشان داد؛ به‌طوری‌که ۲ برابر شدن سطح سرب خون، به‌طور معنی‌داری با شانس بالاتر ژنیکوماستی ارتباط داشت (نسبت شانس=۱/۸۴).

[1] Testicular Volume
[2] Genital stage

همچنین بر اساس نتایج، سطوح سرب به‌طور معنی‌داری در پسران بالاتر از دختران بود (۱۶).

فلیش و همکاران (۲۰۱۳)، در تحقیقی با هدف بررسی رابطه سطح سرب خون و فاکتور رشد ۱ وابسته به انسولین (IGF-1)[1]، معیار وضعیت بلوغ را حجم بیضه قرار دادند که توسط یک کارشناس (اورکیدومتر) بررسی می‌شد. در این مطالعه بین سطح سرب خون پسران در ۹-۸ سالگی و غلظت سرمی فاکتور رشد آنان در سنین ۱۱-۱۰ و ۱۳-۱۲ سالگی رابطه منفی مشاهده شد. این رابطه در مرحله میانه بلوغ، قوی‌تر از پیش از بلوغ بود. نتایج نشان داد مواجهه پسران در مرحله پیش از بلوغ با سطوح بالاتر سرب، با غلظت سرمی پایین‌تر IGF-1 ارتباط دارد. رابطه منفی بین سطح سرب خون و غلظت سرمی IGF-1، با اثر مهاری القاء شده توسط سرب بر محور هیپوتالاموس- هیپوفیز-رشد منطبق بوده است. این محققین نتیجه گرفتند ممکن است مواجهه با سرب در به‌وجود آمدن تأخیر رشد نقش داشته باشد (۲۴).

نتایج مطالعه بورنز و همکاران (۲۰۱۷)، در خصوص سطح سرب و میزان رشد طی ۱۰ سال پیگیری نشان داد که پس از اصلاح از نظر متغیرهای همراه، پسران با سطح سرب خون مساوی یا بیشتر از ۵ میلی‌گرم در لیتر در مقایسه با پسران با سطح سرب خون کمتر از ۵ میلی‌گرم در لیتر دارای قد کوتاه‌تری بودند ($p<۰/۰۰۱$) که میزان این کوتاهی قد در ۱۸ سالگی، ۲/۵ سانتی‌متر بود، ولی بر اساس نتایج، بین سرعت رشد قدی سالانه پسران با سطح سرب زیر ۵ و پسران با سطح سرب بالای ۵ تفاوت آماری معنی‌داری وجود نداشت. نتایج این تحقیق نشان داد که تأثیر سطح سرب خون بر روی سرعت رشد قدی، با سن فرد تداخل معنی‌داری داشت؛ بدین‌صورت که پسران با سطح سرب بالا در مقایسه با پسران با سطح سرب پایین، در ۱۳-۱۲ سالگی سرعت رشد قدی کمتری داشته، ولی در ۱۸-۱۵ سالگی، سرعت رشد قدی بیشتری داشتند (۲۵). این طرح رشد می‌تواند با تأخیر زمانی در جهش رشدی هنگام بلوغ مطابق بوده و با تأثیر سطوح بالای سرب در تأخیر در زمان شروع بلوغ هماهنگی داشته باشد (۱۸، ۱۹)

بحث

در این مطالعه مروری، مقالاتی با نتایج و تحلیل‌های متنوع در زمینه تأثیر سرب بر بلوغ به شکل جمع‌بندی شده از نقاط مختلف جهان مورد بررسی قرار گرفت که می‌تواند بیانگر اهمیت جهانی موضوع باشد. با توجه به اهمیت موضوع، نتایج در دو حیطه دختران و پسران مورد بحث قرار گرفت و سپس بحث کلی ارائه گردید:

بلوغ دختران و تأثیر سرب

عوامل محیطی از جمله نور، تغذیه، بیماری‌ها، آلاینده‌ها، موقعیت جغرافیایی، حوادث پراسترس و مواجهه با عوامل شیمیایی مؤثر بر سیستم آندوکرین می‌توانند بر زمان بلوغ تأثیر داشته باشند. تغییر زمان بلوغ در واقع تحت تأثیر تعامل ژنتیک، هورمون‌ها و عوامل محیطی از جمله آلاینده‌ای مانند سرب رخ می‌دهد (۲۶). در مطالعاتی که بر روی حیوانات انجام گرفته است، تأثیر سرب بر روی سیستم آندوکرین احتمالاً از طریق تداخل با عملکرد هیپوتالاموسی یا هیپوفیزی یا تأثیر مستقیم بر ارگان‌های محیطی مانند گنادها مشخص شده است (۲۹-۲۷). مطالعات حیوانی همچنین رابطه‌ای بین سطح سرب خون و عواقب تولید مثلی و تأخیر در بلوغ نشان داده‌اند (۸، ۹). در مقالات مورد بررسی در این مطالعه مروری، بلوغ دختران با در نظر گرفتن مراحل تکاملی تانر از جمله تکامل پستان‌ها و یا رویش موهای پوبیس و سن منارک مورد بررسی قرار گرفته بود. در ۵ مقاله، نتایج بیانگر تأخیر در سن منارک در دختران مواجهه یافته با سرب بود (۱۵-۱۱). نتایج مقالات دیگر بیانگر تأخیر در بروز صفات جنسی از جمله تکامل پستان‌ها (۱۱، ۱۴) و یا رویش موهای پوبیس (۱۱، ۱۲، ۱۴، ۱۶) در دختران مواجهه یافته با سرب بود. در مقاله گولنبرگ و همکاران (۲۰۱۰) محققین نتیجه گرفتند که سرب باعث تأخیر در شروع و روند بلوغ می‌شود (۲۳). از طرفی در مطالعه ولف و همکاران (۲۰۰۸)، تکامل پستان و رویش موهای پوبیس تفاوت معنی‌داری بر اساس سطح سرب خون نشان نمی‌داد (۱۷) و در مقاله یو و همکاران (۲۰۰۳) نیز ارتباطی بین سطح سرب خون و تکامل پستان مشاهده نشد (۱۲). در مطالعه دن هوند و همکاران (۲۰۱۱)

[1] Insulin-like Growth Factor 1

رابطه بین سطوح سرب و سن منارک یا مراحل پستانی، توسط محققین گزارش نشد (۱۶).

آنچه که به‌نظر می‌رسد اکثر مطالعات به تأثیر سرب ایجاد تأخیر در بلوغ دختران اشاره کرده‌اند و در هیچ تحقیقی نتایجی مبنی بر اثر تسریعی سرب بر بلوغ یا به عبارت دیگر بروز بلوغ زودرس مطرح نشده است. از این رو می‌توان احتمال داد که تأثیر اصلی سرب بر بلوغ دختران، ایجاد تأخیر در وقوع آن باشد؛ هرچند در نتایج مطالعات موجود، تفاوت‌هایی از نظر نوع تأخیر ایجاد شده مانند تأخیر منارک یا تکامل پستان و رویش موهای پوبیس به چشم می‌خورد.

بلوغ پسران و تأثیر سرب

بر اساس نتایج مطالعات، در پسرانی که مواجهه با سرب داشته‌اند، علائم تأخیر در بروز صفات ثانویه مشاهده شده است (۱۸، ۱۹). فلیش و همکاران (۲۰۱۳) اثر مهاری سرب بر محور هیپوتالاموس- هیپوفیز- رشد را دلیل سطوح پایین‌تر IGF-1 و تأخیر رشد در پسران مواجهه یافته با سرب دانستند (۲۴). در مطالعه بورنز و همکاران (۲۰۱۷)، تأثیر سطح سرب خون بر روی سرعت رشد قدی، با سن فرد تداخل معنی‌داری داشت (۲۵) که می‌تواند با تأثیر سطوح بالای سرب در ایجاد تأخیر در زمان شروع بلوغ هماهنگی داشته باشد (۱۸، ۱۹). از طرفی در مطالعه دن هوند و همکاران (۲۰۱۱)، ارتباط معنی‌داری بین ظهور صفات ثانویه جنسی و سطوح سرب خون در پسران شرکت کننده در تحقیق مشاهده نشد (۱۶).

در مقالات مورد بررسی در این مطالعه مروری نظام‌مند، میزان سرب خون افراد شرکت کننده بر اساس میانگین و یا میانه آن در نظر گرفته شده بود که در برخی از مطالعات، ۳ میکروگرم و در برخی ۵ میکروگرم در دسی‌لیتر، ملاک سطح بالا و یا پایین بودن آن مطرح شده بود. مطالعات نشان داده‌اند که علی‌رغم تلاش برای کاهش مواجهه با سرب از طرق مختلف مانند کنترل میزان آن در رنگ‌ها، همچنان میزان سرب خون بالای ۵ میکروگرم در دسی‌لیتر که معیار اخیر CDC می‌باشد، در جوامعی با سطح اجتماعی- اقتصادی پایین (۳۰) و در برخی جوامع درگیر با آلودگی‌های صنعتی مشاهده می‌شود (۳۱، ۳۲). در مطالعه یارتیره و همکار (۲۰۱۳) در کرمانشاه که بر روی کارگران صنایع مختلف انجام گرفت، میزان سرب ادرار در گروه شاغل در نساجی دارای کمترین مقدار (میانگین ۹) و گروه شاغل در بخش حلب‌سازی دارای بیشترین مقدار (میانگین ۲۱/۵) بود (۳۳). مطالعات نشان داده‌اند که مواجهه شغلی یا محیطی با سرب، حتی در مقادیر بسیار کم می‌تواند باعث آسیب رساندن به ارگان‌های بدن و احتمالاً تأثیر بر شاخص‌های خونی نیز شود (۳۴).

در این مطالعه مروری به نظر می‌رسد که مطالعات اشاره‌ای به شدت، مدت و زمان دقیق مواجهه با سرب نکرده‌اند. مواجهه می‌تواند حتی در دوران بارداری و پیش از آن نیز یعنی بر روی تخمک و اسپرم نیز رخ داده باشد که در این مطالعات اشاره‌ای نشده بود و نیازمند بررسی بیشتر می‌باشد. از سوی دیگر، احتمال تورش یادآوری نیز در این مطالعات مطرح است، زیرا برای سن منارک از حافظه افراد استفاده شده که احتمال خطا وجود دارد. از طرفی برخی مطالعات با تعداد نمونه بالا و روش سنجش مناسب سطح سرب و سایر پارامترها انجام گرفته‌اند که از نقاط قوت آن مطالعات محسوب می‌گردد. از این رو به نظر می‌رسد که مطالعات مطرح شده دارای نقاط قوت و ضعفی بوده که قابل بررسی می‌باشد. لذا به پژوهشگرانی که در آینده قصد تحقیق در این زمینه را دارند، پیشنهاد می‌شود با در نظر گرفتن این نقاط ضعف و قوت، مطالعه خود را طراحی نمایند و حتی‌الامکان شدت، مدت و زمان مواجهه با سرب را بررسی نموده و پرسشنامه خود را نیز بر اساس مستندات و نه حافظه افراد تکمیل نمایند تا احتمال هرگونه تورش به حداقل برسد. از جمله محدودیت‌های این مطالعه، عدم امکان دسترسی به تمامی مستندات در جهان و مقالات منتشر نشده و همچنین انتخاب مطالعات صرفاً از نوع مشاهده‌ای بود، لذا پیشنهاد می‌شود در مطالعات بعدی، مطالعه گسترش یافته و از پایگاه‌های اطلاعاتی بیشتر و در صورت امکان از انواع مطالعات از قبیل مطالعات مداخله‌ای انجام گرفته در این خصوص نیز استفاده شود.

نتیجه‌گیری

سرب وارد شده به بدن و خون انسان می‌تواند بر روند طبیعی بلوغ تأثیر بگذارد و به‌ویژه بر اساس نتایج به نظر می‌رسد در ایجاد تأخیر در شروع و روند مراحل مختلف بلوغ و تأخیر در بروز صفات ثانویه جنسی هم در دختران و هم در پسران مؤثر باشد. از طرفی احتمال عواقب ناشی از این اختلال مطرح می‌باشد. این یافته‌ها بر لزوم برخورد جدی با آلاینده‌هایی که علت افزایش سرب در پیرامون کودکان می‌باشند، تأکید نموده و مشوق مداخله گسترده در جهت ارتقاء سطح بهداشت جامعه و کاهش چنین عواقبی می‌باشد.

تشکر و قدردانی

این مقاله حاصل طرح مصوب شورای پژوهشی کمیته پژوهشی دانشجویان دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی به شماره ثبت ۶۸۹۶۱/ص/۱۳۹۷ می‌باشد. بدین‌وسیله از کمیته پژوهشی دانشجویان و معاونت تحقیقات و فن‌آوری دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی برای حمایت مالی از این مطالعه، تشکر و قدردانی می‌شود.

منابع

1. Berek JS, Adashi EY, Hillard PA. Novak's gynecology. 15th ed. Philadelphia: Williams & Wilkins; 2012.
2. Day FR, Elks CE, Murray A, Ong KK, Perry JR. Puberty timing associated with diabetes, cardiovascular disease and also diverse health outcomes in men and women: the UK Biobank study. Sci Rep 2015; 5:11208.
3. Parent AS, Franssen D, Fudvoye J, Pinson A, Bourguignon JP. Current changes in pubertal timing: revised vision in relation with environmental factors including endocrine disruptors. Endocr Dev 2016; 29:174-84.
4. Health problems caused by lead. The National Institute for Occupational Safety and Health (NIOSH). Available at: URL: https://www.cdc.gov/niosh/topics/lead/health.html; 2018.
5. At-risk populations. National Center for Environmental Health, Division of Environmental Health Science and Practice. Available at: URL: http://www.cdc.gov/nceh/lead/tips.htm; 2019.
6. World Health Organization. Lead poisoning and health. Geneva: World Health Organization; 2017.
7. Blood lead levels in children fact sheet. National Center for Environmental Health, Division of Environmental Health Science and Practice. Available at: URL: https://www.cdc.gov/nceh/lead/ACCLPP/blood_lead_levels.htm; 2017.
8. Shen W, Chen J, Yin J, Wang SL. Selenium protects reproductive system and foetus development in a rat model of gestational lead exposure. Eur Rev Med Pharmacol Sci 2016; 20(4):773-80.
9. Kosari A, Hosseinzadeh Colagar A, Dabidi Roshan V. Effects of endurance training and curcumin supplementation on sperm count and motility and reproductive hormones in rats exposed to lead acetate. Iran J Obstet Gynecol Infertil 2012; 15(11):22-33. (Persian).
10. Speroff L, Fritz MA. Clinical gynecologic endocrinology and infertility. 8th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2011.
11. Selevan SG, Rice DC, Hogan KA, Euling SY, Pfahles-Hutchens A, Bethel J. Blood lead concentration and delayed puberty in girls. N Engl J Med 2003; 348(16):1527-36.
12. Wu T, Buck GM, Mendola P. Blood lead levels and sexual maturation in U.S girls: The Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988–1994. Environ Health Perspect 2003; 111(5):737-41.
13. Denham M, Schell L, Deane G, Gallo MV, Ravenscroft J, DeCaprio AP, et al. Relationship of lead, mercury, mirex, dichlorodiphenyldichloroethylene, hexachlorobenzene, and polychlorinated biphenyls to timing of menarche among Akwesasne Mohawk girls. Pediatrics 2005; 115(2):e127-34.
14. Naicker N, Norris SA, Mathee A, Becker P, Richter L. Lead exposure is associated with a delay in the onset of puberty in South African adolescent females: findings from the Birth to Twenty cohort. Sci Total Environ 2010; 408(21):4949-54.
15. Schell LM, Gallo MV. Relationships of putative endocrine disruptors to human sexual maturation and thyroid activity in youth. Physiol Behav 2010; 99(2):246-53.
16. Den Hond E, Dhooge W, Bruckers L, Schoeters G, Nelen V, Van De Mieroop E, et al. Internal exposure to pollutants and sexual maturation in Flemish adolescents. J Expo Sci Environ Epidemiol 2011; 21(3):224-33.
17. Wolff MS, Britton JA, Boguski L, Hochman S, Maloney N, Serra N, et al. Environmental exposures and puberty in inner-city girls. Environ Res 2008; 107(3):393-400.
18. Hauser R, Sergeyev O, Korrick S, Lee MM, Revich B, Gitin E, et al. Association of blood lead levels with onset of puberty in Russian boys. Environ Health Perspect 2008; 116(7):976-80.
19. Williams PL, Sergeyev O, Lee MM, Korrick SA, Burns JS, Humblet O, et al. Blood lead levels and delayed onset of puberty in a longitudinal study of Russian boys. Pediatrics 2010; 125(5):e1088-96.
20. Von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtzsche PC, Vandenbroucke JP. The strengthening the reporting of observational studies in epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. Ann Internal Med 2007; 147(8):573-7.

21. Khani H, Aazam N, Ozgoli G, Pour Ebrahim T, Hamzeh Gardeshi Z. The relationship between mental stress and hypertensive disorders during pregnancy: a review article. Iran J Obstet Gynecol Infertil 2017; 20(7):61-70. (Persian).
22. Halimi L, Haghdoost AA, Alizadeh SM. Prevalence of cigarette smoking among Iranian women: a systematic review and meta-analysis. Med J Islamic Republic Iran 2013; 27(3):132.
23. Gollenberg AL, Hediger ML, Lee PA, Himes JH, Buck Louis GM. Association between lead and cadmium and reproductive hormones in peripubertal US girls. Environ Health Perspect 2010; 118(12):1782-7.
24. Fleisch AF, Burns JS, Williams PL, Lee MM, Sergeyev O, Korrick SA, et al. Blood lead levels and serum insulin-like growth factor 1 concentrations in peripubertal boys. Environ Health Perspect 2013; 121(7):854-8.
25. Burns JS, Williams PL, Lee MM, Revich B, Sergeyev O, Hauser R, et al. Peripubertal blood lead levels and growth among Russian boys. Environ Int 2017; 106:53-9.
26. Choi JH, Yoo HW. Control of puberty: genetics, endocrinology, and environment. Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes 2013; 20(1):62-8.
27. Gandhi J, Hernandez RJ, Chen A, Smith NL, Sheynkin YR, Joshi G, et al. Impaired hypothalamic-pituitary-testicular axis activity, spermatogenesis, and sperm function promote infertility in males with lead poisoning. Zygote 2017; 25(2):103-10.
28. Rattan S, Zhou C, Chiang C, Mahalingam S, Brehm E, Flaws JA. Exposure to endocrine disruptors during adulthood: consequences for female fertility. J Endocrinol 2017; 233(3):R109-29.
29. Al-Omair MA, Sedky A, Ali A, Elsawy H. Ameliorative potentials of quercetin against lead-induced hematological and testicular alterations in Albino rats. Chin J Physiol 2017; 60(1):54-61.
30. Raymond J, Brown MJ. Childhood blood lead levels-United States, 2007-2012. Morb Mortal Wkly Rep 2015; 62:76-80.
31. Brink LA, Talbott EO, Marsh GM, Sharma R, Benson S, Wu WC, et al. Revisiting nonresidential environmental exposures and childhood lead poisoning in the US: findings from Kansas, 2000–2005. J Environ Public Health 2016; 2016:8791686.
32. Laidlaw M, Filippelli G, Sadler R, Gonzales C, Ball A, Mielke H. Children's blood lead seasonality in flint, Michigan (USA), and soil-sourced lead hazard risks. Int J Environ Res Public Health 2016; 13(4):358.
33. Yartireh H, Hashemian AH. The effect of lead on number and sex type of children in men occupationally exposed to lead. Iran J Obstet Gynecol Infertil 2013; 16(69):9-15. (Persian).
34. Bayat F, Amir Aliakbari S, Dabiri A, Nasiri M, Osat Mellati A. The correlation between blood biomarkers and blood lead levels in preeclampsia. Iran J Obstet Gynecol Infertil 2016; 19(34):10-7. (Persian).