

رابطه سرب با خطر ناباروری: یک مرور نظام‌مند از شواهد موجود

سپهر خوشباف خیابانیان^۱، دکتر غزاله اسلامیان^{۲*}، بنت الحسنی دهقان نیری^۱، عارف عادل مسبب^۱، فاطمه حبیب الهی^۱، کیانا حسینی^۱

۱. دانشجوی کارشناسی ارشد علوم و صنایع غذایی، کمیته تحقیقات دانشجویی، دانشکده علوم تغذیه و صنایع غذایی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران.
۲. استادیار گروه تغذیه سلولی مولکولی، دانشکده علوم تغذیه و صنایع غذایی، انستیتو تحقیقات تغذیه‌ای و صنایع غذایی کشور، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران.

تاریخ پذیرش: ۱۴۰۵/۰۳/۱۰

تاریخ دریافت: ۱۴۰۴/۱۲/۰۴

خلاصه

مقدمه: ناباروری یکی از چالش‌های مهم سلامت عمومی است و شواهد فزاینده‌ای نقش عوامل محیطی، به‌ویژه فلزات سنگین، را در بروز اختلالات تولیدمثلی نشان می‌دهند. سرب، به‌عنوان آلاینده‌ای فراگیر، حتی در سطوح پایین نیز می‌تواند از طریق القای استرس اکسیداتیو، اختلالات هورمونی و آسیب به DNA سلول‌های جنسی، بر باروری مردان و زنان تأثیر بگذارد. هدف از این مرور نظام‌مند، جمع‌بندی شواهد موجود درباره ارتباط مواجهه با سرب و ناباروری است.

روش کار: مطالعات مشاهده‌ای شامل طراحی‌های مورد-شاهدی، مقطعی و طولی، همچنین تحلیل‌های مبتنی بر داده‌های ملی و برخی مطالعات با رویکرد ارزیابی رژیم غذایی که ارتباط سرب را با ناباروری، کیفیت مایع منی یا سقط خودبه‌خودی بررسی کرده بودند، به‌صورت نظام‌مند جست‌وجو و ارزیابی شدند. جست‌جو در پایگاه‌های داده PubMed، Scopus، Web of Science، SID، Magiran و ISC انجام شد و مقالات منتشر شده تا پایان ژوئن ۲۰۲۵، بدون محدودیت زمانی ابتدایی، با محدودیت زبان به فارسی و انگلیسی، بررسی گردیدند. در مجموع، ۱۸ مطالعه واجد شرایط وارد تحلیل کیفی شدند.

یافته‌ها: در مردان، مواجهه با سرب، به‌ویژه در مایع منی و در بستر مواجهه هم‌زمان با سایر فلزات، به‌طور نسبتاً منسجم (به این معنا که در بیشتر مطالعات، جهت اثر یکسان و مثبت گزارش شده بود) با کاهش کیفیت اسپرم و افزایش آسیب DNA اسپرم همراه بود. در زنان، نتایج ناهمگون‌تر بود؛ برخی مطالعات، افزایش سطح سرب خون یا مواجهه تجمعی غذایی را با ناباروری یا سقط خودبه‌خودی مرتبط دانستند، در حالی که در سطوح پایین‌تر مواجهه، نتایج غیرمعنی‌دار گزارش شد. این ارتباط‌ها در زیرگروه‌های حساس، از جمله افراد با سن بالاتر، شاخص توده بدنی بیشتر، مواجهه چندفلزی و کمبود ریزمغذی‌ها، برجسته‌تر بود.

نتیجه‌گیری: مواجهه با سرب می‌تواند سلامت تولیدمثل را در هر دو جنس تحت تأثیر قرار دهد، اما شواهد از نظر جهت و تکرارپذیری این ارتباط، در مردان نسبت به زنان سازگارتر است. انجام مطالعات طولی با اندازه‌گیری‌های چندماتریسی و تحلیل مواجهات ترکیبی، به‌منظور تعیین آستانه‌های خطر، ضروری به‌نظر می‌رسد.

کلمات کلیدی: سرب، سقط خودبه‌خودی، سلامت تولیدمثل، فلزات سنگین، کیفیت اسپرم

* نویسنده مسئول مکاتبات: دکتر غزاله اسلامیان؛ دانشکده علوم تغذیه و صنایع غذایی، انستیتو تحقیقات تغذیه‌ای و صنایع غذایی کشور، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران. تلفن: ۰۲۱-۲۲۳۵۷۴۸۳، پست الکترونیک: gh.eslamian@sbmu.ac.ir

مقدمه

ناباروری، از سوی انجمن پزشکی تولیدمثل آمریکا، به صورت ناتوانی در دستیابی به بارداری پس از یک سال یا بیشتر فعالیت جنسی منظم و بدون استفاده از روش‌های پیشگیری از بارداری تعریف می‌شود. این وضعیت می‌تواند ناشی از اختلال در عملکرد تولیدمثلی فرد یا شریک جنسی وی باشد (۱). ناباروری یکی از مسائل مهم سلامت باروری در جهان است که میلیون‌ها نفر را تحت تأثیر قرار می‌دهد و توجه جدی نظام‌های سلامت را می‌طلبد (۲، ۳). بر اساس یافته‌های یک مرور نظام‌مند و فراتحلیل، که با حمایت سازمان جهانی بهداشت انجام شده است، شیوع ناباروری ۱۲ ماهه در سطح جهان، به طور میانگین، به ترتیب ۱۷/۵٪ در طول عمر و ۱۲/۶٪ در بازه‌های زمانی مشخص گزارش شده است (۴). سازمان جهانی بهداشت اعلام کرده است که حدود ۱۸۶ میلیون زن متأهل در سنین باروری در کشورهای در حال توسعه با ناباروری مواجه هستند؛ موضوعی که نیازمند اقدامات فوری و سیاست‌گذاری‌های مؤثر بهداشتی است، به ویژه در شرایطی که بخش قابل توجهی از علل ناباروری قابل پیشگیری تلقی می‌شود (۵).

در ایران، شمار زوج‌های نابارور بیش از یک میلیون زوج برآورد شده است و با توجه به اهمیت فرزندآوری در بستر مذهبی، فرهنگی و اجتماعی جامعه ایرانی، ناباروری می‌تواند در بروز تنش‌های خانوادگی و حتی طلاق نقش داشته باشد (۶). شیوع ناباروری اولیه و ثانویه در کشور به ترتیب ۱۸/۳ و ۲/۵ درصد گزارش شده است (۶). افزایش شیوع این پدیده می‌تواند تحت تأثیر عوامل اجتماعی، سبک زندگی ناسالم، از جمله تغذیه نامناسب، مصرف دخانیات و الکل و نیز آلودگی‌های محیطی باشد (۷-۱۰).

قرار گرفتن در معرض فلزات سنگین، یکی از مشکلات فزاینده زیست‌محیطی در دهه‌های اخیر به شمار می‌رود. افزایش فعالیت‌های صنعتی و رشد جمعیت، انسان را در معرض ترکیبات سمی متعددی، از جمله آفت‌کش‌ها، هیدروکربن‌های آلی و به ویژه فلزات سنگین، قرار داده است (۱۱). فلزات سنگین می‌توانند از منابع مختلف

وارد محیط زیست شوند و از طریق خاک و گیاهان به زنجیره غذایی راه یابند (۱۲). تجمع زیستی این عناصر در بدن موجودات زنده، به ویژه در دوران حساس بارداری، می‌تواند اثرات نامطلوب قابل توجهی بر سلامت تولیدمثل داشته باشد (۱۳).

برخی از فلزات سنگین، مانند سرب، کادمیوم و آرسنیک، به عنوان سموم تولیدمثلی و مختل‌کننده‌های غدد درون‌ریز (EDCs)^۱ شناخته شده‌اند (۱۴). این ترکیبات می‌توانند تعادل هورمونی را بر هم زده و موجب اختلال در عملکرد تولیدمثلی مردان و زنان شوند (۱۴). بررسی‌ها نشان داده‌اند که غلظت سرب در خون زنان نابارور، به طور معناداری بیشتر از زنان باردار است (۱۵). همچنین، مطالعات حاکی از آن است که مواجهه با جیوه و سرب می‌تواند تحرک و عملکرد طبیعی اسپرم را مختل کند (۱۶). افزون بر این، زنانی که سطح سرب خون آن‌ها بیش از ۲/۵ میکروگرم در دسی‌لیتر بوده است، در مقایسه با زنانی با سطح پایین‌تر، با خطر ۳ برابری ناباروری مواجه بوده‌اند (۱۷). فلزات سنگین می‌توانند جنبه‌های مختلف عملکرد تولیدمثلی از جمله کاهش تعداد، تحرک و زنده‌مانی اسپرم، اختلال در اسپرم‌زایی، برهم خوردن تعادل هورمونی، آترزی فولیکولی و تأخیر در بلوغ تخمک را مختل کنند (۱۸).

از میان فلزات سنگین، سرب به دلیل شیوع گسترده در محیط زیست، توانایی بالای تجمع زیستی و قابلیت انتقال از طریق زنجیره غذایی، به عنوان یکی از مهم‌ترین آلاینده‌های نگران‌کننده در سلامت تولیدمثل انسان شناخته می‌شود (۱۹). در واقع، مواد غذایی یکی از مسیرهای اصلی ورود سرب به بدن انسان هستند. منابع غذایی آلوده به سرب شامل سبزیجاتی هستند که در خاک‌های آلوده رشد کرده‌اند، غلات و برنج کشت شده در مجاورت منابع صنعتی، فرآورده‌های دریایی آلوده و حتی برخی ادویه‌ها و گیاهان دارویی فرآوری شده از جمله این موارد می‌باشند (۲۱-۱۹).

آلودگی مواد غذایی به سرب عمدتاً ناشی از جذب این فلز از خاک، آب آبیاری آلوده یا ته‌نشست آلاینده‌های

¹ Endocrine Disrupting Chemicals

هوا بر سطح گیاهان است (۱۹). شواهد علمی نشان می‌دهد که با افزایش آلودگی زیست‌محیطی، احتمال تجمع زیستی فلزات سنگین در بافت گیاهان و انتقال آن‌ها به انسان از طریق رژیم غذایی نیز افزایش می‌یابد (۲۲). سرب، به واسطه تمایل بالای خود به اتصال به گروه‌های سولفیدریل، می‌تواند عملکرد آنزیم‌های حیاتی مرتبط با تولیدمثل را مختل کرده و به بروز اثرات بلندمدت بر باروری زنان و مردان منجر شود (۲۳).

گرچه تاکنون هیچ مطالعه‌ای کسر منتسب به جمعیت^۱ ناباروری ناشی از مواجهه با سرب را در ایران برآورد نکرده است، یافته‌های بین‌المللی موجود، ارتباط معنادار میان مواجهه با فلزات سنگین، به‌ویژه سرب، و اختلالات تولیدمثلی را تأیید می‌کنند. مطالعات متعددی در ایران به برآورد دریافت سرب از طریق رژیم غذایی پرداخته‌اند. یک مطالعه فراتحلیل، دریافت روزانه سرب از طریق مصرف شیر در بزرگسالان را ۱۶/۶۵ میکروگرم در روز برآورد کرده است (۲۴). همچنین، یک مطالعه ملی نشان داد که میانگین دریافت روزانه سرب از طریق مصرف برنج و گندم در بزرگسالان، در الگوی مصرف فعلی، حدود ۰/۰۶۸ میکروگرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن در روز است که در مقایسه با آستانه ایمن، پایین ارزیابی می‌شود. در الگوی مصرف مطلوب سلامت، این میزان به ۰/۱۸۷ میکروگرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن در روز می‌رسد (۲۵). به‌طور کلی، این یافته‌ها نشان می‌دهند که مواجهه غذایی با سرب در ایران در سطح قابل‌قبولی قرار دارد، اما پایش مستمر آن، به‌ویژه در گروه‌های پرخطر، توصیه می‌شود.

با توجه به اهمیت موضوع و نگرانی‌های جهانی و ملی درباره تأثیر آلاینده‌های محیطی بر سلامت باروری، مطالعه حاضر با هدف بررسی نظام‌مند شواهد موجود درباره ارتباط بین دریافت غذایی سرب و خطر ناباروری در مردان و زنان طراحی و اجرا شد.

روش کار

این مطالعه مرور نظام‌مند، بر اساس دستورالعمل موارد ترجیحی برای گزارش‌دهی مرورهای نظام‌مند و

فراتحلیل‌ها (PRISMA)^۲ و با پیروی از راهنمای کاکرین^۳ طراحی و اجرا شد. هدف از این مرور نظام‌مند، بررسی شواهد علمی منتشر شده درباره ارتباط بین دریافت غذایی سرب و خطر ناباروری در مردان و زنان است.

سؤال پژوهش حاضر بر اساس چارچوب PICO^۴ تدوین شد. آیا مواجهه با سرب (عمدتاً از طریق رژیم غذایی، اما با در نظر گرفتن تمامی ماتریس‌های اندازه‌گیری، شامل خون، ادرار و مایع منی) در مردان و زنان در سنین باروری، در مقایسه با سطوح پایین‌تر مواجهه، با افزایش خطر ناباروری (خودگزارش‌شده یا تشخیص‌داده‌شده)، کاهش شاخص‌های کیفیت مایع منی (تعداد، تحرک و مورفولوژی اسپرم)، افزایش آسیب DNA اسپرم یا بروز سقط خودبه‌خودی همراه است؟ برای شفاف‌سازی بیشتر، جدول PICO شامل مؤلفه‌های Population (مردان و زنان در سنین باروری)، Exposure (مواجهه با سرب در ماتریس‌های مختلف)، Comparison (سطوح پایین‌تر مواجهه یا گروه‌های بارور/بدون سقط) و Outcome (ناباروری، کیفیت منی، آسیب DNA اسپرم و سقط خودبه‌خودی) تهیه شده و معیارهای ورود و خروج مطالعات نیز بر اساس همین چارچوب تنظیم گردیده است تا هماهنگی بین سؤال پژوهش، راهبرد جست‌وجو و فرآیند غربالگری مقالات برقرار شود.

طراحی مطالعه

مطالعات مشاهده‌ای شامل طراحی‌های مورد-شاهدی، کوهورت و مقطعی تحلیلی وارد این مرور نظام‌مند شدند. مطالعاتی وارد تحلیل نهایی شدند که به‌طور خاص به بررسی ارتباط مواجهه غذایی با سرب و شاخص‌های ناباروری یا سلامت باروری پرداخته بودند. در این جست‌وجوی نظام‌مند، هیچ‌گونه محدودیت زمانی ابتدایی اعمال نشد و تمام مقالات منتشر شده در هر پایگاه داده تا پایان ژوئن ۲۰۲۵ مورد بررسی قرار گرفتند. همچنین در جدول ۱، سال انتشار هر یک از

² Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses

³ Cochrane

⁴ Population Intervention Comparison Outcome

¹ Population Attributable Fraction

۱۸ مطالعه وارد شده به صورت جداگانه ذکر شده است که نشان‌دهنده پراکندگی زمانی مطالعات از سال ۲۰۰۶ تا ۲۰۲۵ می‌باشد و امکان بررسی روند تاریخی شواهد را فراهم می‌کند.

روش جستجو

جهت شناسایی مطالعات مرتبط، جستجوی گسترده‌ای در پایگاه‌های اطلاعاتی بین‌المللی از جمله PubMed، Web of Science، Scopus و همچنین پایگاه‌های فارسی‌زبان نظیر SID، Magiran و ISC انجام گرفت. در این جستجوی نظام‌مند، هیچ‌گونه محدودیت زمانی اعمال نشد و مقالات تا ماه ژوئن ۲۰۲۵ مورد بررسی قرار گرفتند. همچنین، فهرست منابع مقالات بازبازی شده به صورت دستی در Google Scholar نیز بررسی شد تا احتمال از قلم افتادن مطالعات مرتبط به حداقل برسد.

استراتژی جست‌وجو

برای بازبازی مطالعات، از ترکیبی از کلیدواژه‌های مرتبط با سرب، ناباروری و دریافت غذایی استفاده شد. استراتژی جست‌وجو در پایگاه‌های الکترونیکی به شرح زیر بوده است:

((("lead" OR "Pb" OR "7439-92-1" OR "lead exposure" OR "lead poisoning" OR "heavy metals") AND ("infertility" OR "sterility" OR "fertility" OR "reproductive sterility" OR "subfertility" OR "sub-fertility" OR "reproductive health" OR "conception-issues" OR "reproductive dysfunction") AND ("diet intake" OR "dietary intake" OR "nutrition" OR "nutritional intake" OR "food consumption" OR "dietary exposure"))

غربالگری و انتخاب مطالعات

فرآیند غربالگری و انتخاب مقالات بر اساس دستورالعمل PRISMA 2020 در دو مرحله مستقل انجام شد. در مرحله اول، دو پژوهشگر به طور مستقل عناوین و چکیده‌های تمام مقالات بازبازی شده را از نظر ارتباط با سؤال پژوهش بررسی کردند. در مرحله دوم، متن کامل مقالات باقی‌مانده توسط همان دو پژوهشگر به طور مستقل از نظر تطابق با معیارهای ورود و خروج

ارزیابی شد. در هر دو مرحله، موارد اختلاف نظر ابتدا از طریق بحث و در صورت عدم توافق، با داوری پژوهشگر سوم حل‌وفصل گردید. برای افزایش عینیت‌گرایی، پیش از آغاز غربالگری اصلی، یک مرحله پایلوت بر روی ۲۰ مقاله تصادفی انجام شد تا هم‌خوانی بین دو پژوهشگر (توافق ≥ 0.85) تأیید گردد. تمام تصمیمات مربوط به حذف مقالات در مرحله بررسی متن کامل با ذکر دلیل اختصاصی مستند شده است و در نمودار PRISMA (شکل ۱) به صورت شفاف گزارش شده‌اند.

معیارهای ورود و خروج

تمام مطالعات یافت شده وارد نرم‌افزار مدیریت منابع EndNote شد و پس از حذف موارد تکراری؛ اقدام به غربالگری عناوین، چکیده و متن کامل مطالعات بر اساس معیارهای ورود و خروج گردید. مطالعاتی که به صورت مقالات مروری، نامه به سردبیر، گزارش مورد، پایان‌نامه، خلاصه مقالات کنفرانس‌ها و یا به زبان‌های غیر فارسی و غیر انگلیسی بودند، از مرور نظام‌مند حاضر حذف شدند. تنها مقالاتی که طراحی مشاهده‌ای معتبر داشته و مستقیماً به بررسی دریافت غذایی سرب در ارتباط با ناباروری پرداخته بودند، وارد تحلیل نهایی شدند. بررسی اولیه مقالات توسط دو نفر از محققین به صورت مستقل، بر اساس معیارهای ذکر شده انجام و در صورت اختلاف نظر با نفر سوم مشورت شد.

استخراج داده‌ها

اطلاعات مربوط به نویسنده اول، سال انتشار، کشور انجام مطالعه، نوع طراحی مطالعه، ابزار سنجش مواجهه با سرب، منبع دریافت سرب (به‌ویژه غذایی)، شاخص‌های ناباروری (سقط جنین، غلظت و کیفیت مایع منی، استرس اکسیداتیو، هورمون‌های جنسی، عادت ماهیانه و تخمک‌گذاری زنان) و نتایج گزارش شده از هر مطالعه، استخراج و به صورت خلاصه در جدول ۱ گزارش شدند. استخراج داده‌ها از مقالات توسط دو نفر از محققین به صورت مستقل، بر اساس معیارهای ذکر شده انجام و در صورت اختلاف نظر با نفر سوم مشورت شد.

ارزیابی کیفیت و ریسک سوگیری

کیفیت مطالعات وارد شده به طور مستقل توسط دو پژوهشگر با استفاده از چک‌لیست‌های استاندارد

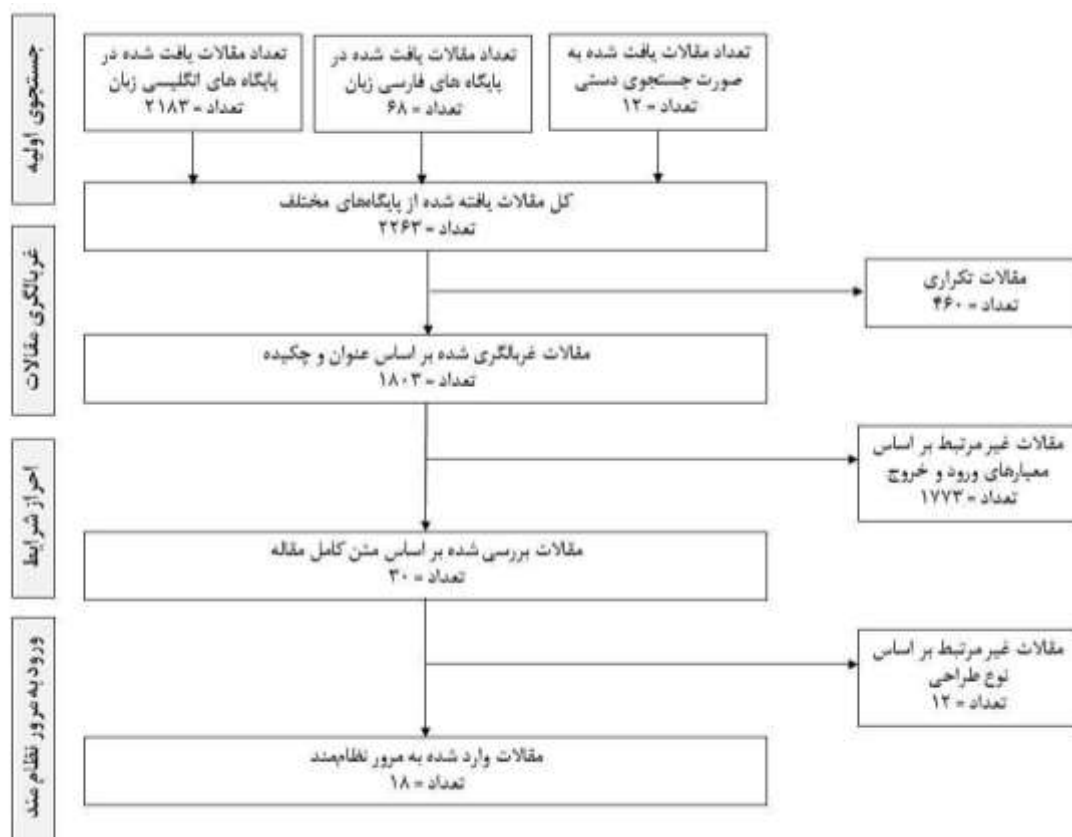
مؤسسه جونا بریگز ارزیابی شد. برای مطالعات مقطعی تحلیلی از چکلیست مخصوص این نوع مطالعات و برای مطالعات مورد-شاهدی از چکلیست مخصوص آن استفاده گردید (۲۶). مطالعاتی که در ارزیابی نهایی امتیاز کمتر از ۵۰٪ حداکثر نمره قابل کسب را دریافت کردند (کیفیت پایین)، از تحلیل نهایی حذف شدند. موارد اختلاف نظر بین دو پژوهشگر توسط پژوهشگر سوم حل و فصل گردید.

یافته‌ها

بر اساس استراتژی جستجو، تا ژوئن ۲۰۲۵ در مجموع ۲۲۶۳ مقاله شامل ۲۱۸۳ مقاله انگلیسی، ۶۸ مقاله فارسی و ۱۲ مقاله حاصل جستجوی دستی شناسایی شد. پس از حذف ۴۶۰ مقاله تکراری، ۱۸۰۳ مقاله برای غربالگری عنوان و چکیده باقی ماند. در این مرحله، ۱۷۷۳ مقاله به دلیل نامرتب بودن با موضوع حذف شدند و ۳۰ مقاله برای ارزیابی متن کامل انتخاب گردید. از میان این ۳۰ مقاله، ۱۲ مقاله به دلیل عدم

رعایت معیارهای طراحی حذف شدند و در نهایت ۱۸ مقاله وارد مرور نظام‌مند شدند. دلایل حذف ۱۲ مقاله در مرحله بررسی متن کامل به شرح زیر بود: عدم گزارش مستقیم ارتباط دریافت غذایی سرب با ناباروری (۷ مقاله)، طراحی غیر مشاهده‌ای شامل مقالات مروری، نامه به سردبیر یا گزارش مورد (۵ مقاله). در مراحل غربالگری عنوان و چکیده، مقالات به دلیل عدم ارتباط با موضوع اصلی حذف شدند و ثبت دلیل اختصاصی برای هر مقاله امکان‌پذیر نبود (شکل ۱).

کیفیت مطالعات وارد شده به طور مستقل توسط دو پژوهشگر ارزیابی شد. نمرات مطالعات در دامنه ۶ تا ۹ قرار گرفت. از ۱۸ مطالعه، ۵ مطالعه (۲۸٪) کیفیت بالا (نمره ۸-۱۰)، ۱۳ مطالعه (۷۲٪) کیفیت متوسط (نمره ۷-۵) داشتند و هیچ مطالعه‌ای با کیفیت پایین (نمره کمتر از ۵) یافت نشد. بنابراین، تمامی مطالعات واجد شرایط در تحلیل نهایی باقی ماندند.



شکل ۱- نمودار مقالات وارد شده به مرور نظام‌مند

جدول ۱- خلاصه مقالات وارد شده در مرور نظام‌مند

نویسنده / سال / رفرنس	کشور	جمعیت مطالعه	روش ارزیابی مواجهه	یافته‌های اصلی
چانگ و همکاران (۲۰۰۶) (۱۷)	تایوان	۶۴ زن نابارور (۲۳-۴۴ سال) و ۸۳ زن کنترل پس از زایمان	اندازه‌گیری سرب خون (BLL) در فاز فولیکولی اولیه (روز ۵-۱ سیکل) با GFAAS	میانگین BLL در زنان نابارور به‌طور معناداری بالاتر از گروه کنترل بود (۳/۵۵ در برابر ۲/۷۸ $\mu\text{g/dL}$; $p=0.007$). BLL بیشتر یا مساوی ۲/۶ $\mu\text{g/dL}$ با افزایش حدود ۳ برابری خطر ناباروری همراه بود ($\text{aOR}=2/94$; $\text{CI}: 1/18-7/34$; $\%95$)
فایکوغل و همکاران (۲۰۰۶) (۲۷)	ترکیه	۲۰ زن با سقط خودبه‌خودی قبل از هفته ۲۰ بارداری و ۲۰ زن باردار سالم (کنترل)	اندازه‌گیری سرب پلاسما با طیف‌سنجی جذب اتمی (AAS؛ Shimatzu AA-680)	میانگین سرب پلاسما در گروه سقط ۱۸/۸ $\mu\text{g/dL}$ و در گروه کنترل ۲۲/۱ $\mu\text{g/dL}$ بود. تفاوت معناداری بین سطوح سرب پلاسما و سقط زودرس بارداری مشاهده نشد و ارتباط آماری معنی‌داری گزارش نگردید.
احمد و همکاران (۲۰۰۷) (۲۸)	مصر	۳۸ زن در سه‌ماهه اول بارداری؛ ۲۴ زن با سقط خودبه‌خودی (مورد) و ۱۴ زن باردار طبیعی (کنترل)	اندازه‌گیری سرب (Pb)، کادمیوم (Cd) و روی (Zn) سرم با AAS بدون شعله (GTA)؛ ارزیابی شاخص‌های استرس اکسیداتیو (MDA، ویتامین C، گلووتاتیون)	زنان با سقط خودبه‌خودی دارای سطوح بالاتر Cd، Pb و MDA و سطوح پایین‌تر Zn، ویتامین C و گلووتاتیون نسبت به گروه کنترل بودند (همگی معنی‌دار). یافته‌ها نشان داد که مواجهه محیطی با Cd و Pb با افزایش استرس اکسیداتیو و سقط خودبه‌خودی همراه است.
تلیشمان و همکاران (۲۰۰۷) (۲۹)	کرواسی	۲۴۰ مرد سالم ۱۹-۵۵ سال، بدون مواجهه شغلی با فلزات	اندازه‌گیری سرب خون (BPb)، کادمیوم خون، Zn و Se سرم؛ ارزیابی پارامترهای منی و هورمون‌های جنسی؛ تحلیل رگرسیون چندگانه	در سطوح پایین سرب خون (میان ۴۹ BPb $\mu\text{g/L}$ ؛ دامنه ۱۱-۱۴۹)، افزایش BPb با افزایش اسپرم‌های نابالغ و پاتولوژیک، افزایش تستوسترون و استرادیول سرم و کاهش روی پلاسمای منی و پرولاکتین همراه بود ($p<0.05$). اثرات پس از تعدیل برای سن، سیگار، الکل و سایر فلزات باقی ماند.
عطالله و همکاران (۲۰۰۹) (۳۰)	مصر	۴۰ زن با ۲ یا بیشتر از ۲ سقط خودبه‌خودی در سه‌ماهه اول (۲۰-۳۹ سال) و ۲۴ زن باردار بدون سابقه سقط (کنترل)	اندازه‌گیری سرب و کادمیوم خون و روی و سلنیوم سرم با AAS (Perkin-Elmer 2380؛ تکنیک بخار سرد)	سطوح سرب و کادمیوم خون در زنان با سقط مکرر به‌طور معنی‌داری بالاتر و سطوح روی و سلنیوم سرم به‌طور معنی‌داری پایین‌تر از گروه کنترل بود ($p<0.05$). سطوح Cd و Pb در جنین‌های سقط‌شده با سطوح خونی مادر همبستگی داشت. استفاده از سرمه و مواجهه با دود سیگار با افزایش Pb خون همراه بود.
ویگه و همکاران (۲۰۱۰) (۳۱)	ایران	۳۵۱ زن باردار سالم ۳۵-۱۶ سال؛ ۱۵ مورد سقط خودبه‌خودی پس از هفته ۱۲ و قبل از هفته ۲۰ بارداری	اندازه‌گیری سرب خون در سه‌ماهه اول بارداری با ICP-MS	میانگین سرب خون در زنان با سقط خودبه‌خودی و بارداری‌های ادامه‌دار تفاوت معناداری نداشت ($1/42 \pm 3/51$ در برابر $1/99 \pm 3/83$ $\mu\text{g/dL}$). پس از تعدیل عوامل مخدوش‌کننده، ارتباط معناداری بین سطح سرب خون ($>5 \mu\text{g/dL}$) و خطر سقط خودبه‌خودی مشاهده نشد.
پنت و همکاران (۲۰۱۵) (۳۲)	هند	۱۱۹ مرد ۲۰-۴۳ سال؛ ۴۶ مرد بارور و ۷۳ مرد نابارور	آنالیز مایع منی طبق WHO 2010؛ اندازه‌گیری سرب و کادمیوم مایع منی با ICP-AES	غلظت سرب ($5/29-7/25 \mu\text{g/dL}$) و کادمیوم ($4/07-5/92 \mu\text{g/dL}$) در مایع منی مردان نابارور به‌طور معنی‌داری بالاتر بود. پس از تعدیل برای سن، رژیم غذایی، سیگار و جویدن تنباکو، سرب و کادمیوم با کاهش غلظت اسپرم، تحرک اسپرم و افزایش درصد اسپرم‌های غیرطبیعی ارتباط معنی‌دار داشتند ($p<0.05$).
ظفر و همکاران (۲۰۱۵) (۳۳)	پاکستان	۷۵ مرد مراجعه‌کننده برای ارزیابی ناباروری؛ ۲۵ نرموزواسپرم، ۲۵ الیگوزواسپرم و ۲۵ آزواسپرم	اندازه‌گیری فلزات سمی در پلاسمای منی با ICP-MS (Agilent 7500cx)	غلظت سرب پلاسمای منی در مردان آزواسپرمیک (۷۱ ppb) به‌طور قابل‌توجهی بالاتر از نرموزواسپرم‌ها (۲۷/۹۵ ppb) و الیگوزواسپرم‌ها (۱۱/۸۸ ppb) بود. سطوح بالای Pb همراه با اختلال در کیفیت منی گزارش شد و مواجهه محیطی به‌عنوان منبع احتمالی مطرح گردید.
لی و همکاران (۲۰۱۵) (۱۵)	تایوان	۳۶۷ زن ۱۸-۴۵ سال؛ ۳۱۰ زن نابارور و ۵۷ زن باردار	اندازه‌گیری سرب (Pb)، کادمیوم (Cd) و آرسنیک (As) خون با ICP-MS؛ گردآوری داده‌های سبک زندگی و سابقه مصرف داروهای گیاهی	غلظت‌های Pb و As خون در زنان نابارور به‌طور معنی‌داری بالاتر از زنان باردار بود، در حالی که Cd تفاوت معناداری نداشت. مصرف مکرر داروهای گیاهی چینی با افزایش سطح Pb خون همراه بود ($\text{aOR}=2/82$ ؛ $p=0.05$) و فعالیت بدنی ۲-۱ بار در هفته با کاهش تجمع Pb ارتباط داشت ($\text{aOR}=0.37$ ؛ $p=0.05$). سطح بالای Pb خون به‌عنوان عامل خطر ناباروری زنان مطرح شد.
ژو و همکاران	چین	۲۰۷ مرد نابارور (پس از	اندازه‌گیری ۱۳ فلز (As, Cd, ...)	غلظت ادراری سرب تنها در چارک دوم با افزایش معنی‌دار درصد DNA دم

اسپرم همراه بود (%2.33±، ۹۵٪، ۴/۵۲-۴/۱۴، CI). الگوی دوز - پاسخ یکنواختی برای سرب مشاهده نشد. منگنز با افزایش طول دم و گشتاور توزیع شده دم مرتبط بود. سایر فلزات ارتباط معناداری نشان ندادند.	Co, Cr, Cu, Fe, Hg, Mn, Mo, Ni, Pb, Se, Zn ادرار با ICP-MS؛ ارزیابی آسیب DNA اسپرم با آزمون neutral comet	حذف موارد آرواسپرمی و بیماری‌های مؤثر بر باروری	(۲۰۱۶) (۳۴)	
غلظت بالاتر سرب در مایع منی با کاهش معنی‌دار زنده‌مانی اسپرم نسبت به مقادیر مرجع همراه بود، در حالی که چنین ارتباطی برای سرب خون مشاهده نشد. با وجود غلظت بالاتر Pb در خون نسبت به مایع منی، نتایج نشان دادند که سرب منی نسبت به سرب خون شاخص حساس‌تری برای کیفیت منی است.	اندازه‌گیری Pb, As, Cd, Ba, Hg و U در خون و مایع منی با ICP-MS؛ ارزیابی پارامترهای منی طبق WHO	۱۰۰ مرد ۵۵-۱۸ سال، بدون هورمون‌درمانی در ۶ ماه اخیر	ایالات متحده آمریکا	سوخن و همکاران (۲۰۱۸) (۳۵)
سطوح پایین سرب و کادمیوم خون با ناباروری ارتباط مثبت داشت. به‌ازای هر دو برابر شدن سطح فلزات، شانس ناباروری افزایش یافت (Pb: OR=۲/۶؛ ۹۵٪ CI: ۱/۰۷-۳/۱۵؛ Cd: OR=۱/۸۴؛ ۹۵٪ CI: ۱/۰۵-۶/۴۱). میانگین هندسی سرب خون ۰/۵۰ µg/dL و کادمیوم خون ۰/۲۶ µg/L بود.	اندازه‌گیری سرب و کادمیوم خون با ICP-MS؛ تعیین وضعیت ناباروری به‌صورت خودگزارش‌دهی	۱۲۴ زن ۳۹-۲۰ سال؛ ۸۲ زن نابارور و ۴۲ زن باردار (داده‌های NHANES ۲۰۴-۲۰۱۳ و ۲۰۱۳-۲۰۱۵)	ایالات متحده آمریکا	لی و همکاران (۲۰۲۰) (۳۶)
میانگین غلظت سرب پلاسمای منی ۱۵/۷ µg/dL بود. سرب پلاسمای منی با افزایش معنی‌دار قطعه‌قطعه شدن DNA اسپرم همراه بود (t=۰/۳۸؛ p=۰/۰۳). در مردان با Pb مثبت، میانگین fragmentation DNA به‌طور معنی‌داری بالاتر از Pb منفی بود (۳۹/۸٪ در برابر ۲۲/۶۵٪). ارتباط معنی‌داری بین Pb پلاسمای منی و سایر پارامترهای کلاسیک منی مشاهده نشد.	اندازه‌گیری سرب پلاسمای منی با طیف‌سنجی جذب اتمی کوره گرافیتی (GFAAS)؛ ارزیابی پارامترهای منی طبق WHO و قطعه‌قطعه شدن DNA اسپرم با کیت Halosperm	۳۰۰ مرد (شرکای مرد زوج‌های تحت ارزیابی ناباروری)؛ پس از حذف دیابت، سیگار، HTN و بیماری‌های مقاربتی	سری‌لانکا	ویجسکارا و همکاران (۲۰۲۰) (۳۷)
غلظت Pb و As خون کامل در زنان با سقط خودبه‌خودی به‌طور معنی‌داری بالاتر و غلظت Zn و Se به‌طور معنی‌داری پایین‌تر از گروه کنترل بود (p<۰/۰۰۱). رگرسیون لجستیک نشان داد افزایش Pb (OR=۱۵/۵۸؛ p=۰/۰۰۱) و As (OR=۱۷/۵۳؛ p=۰/۰۰۱) با افزایش خطر سقط همراه است، در حالی که Zn (OR=۰/۲۰؛ p=۰/۰۰۱) و Se (OR=۰/۱۴؛ p=۰/۰۰۱) اثر محافظتی داشتند.	اندازه‌گیری سرب (Pb)، آرسنیک (As)، روی (Zn) و سلینیوم (Se) در خون کامل با طیف‌سنجی جذب اتمی (Varian Spectra 240Z)	۱۲۰ زن؛ ۶۰ زن با سقط خودبه‌خودی (گروه مورد) و ۶۰ زن بدون سابقه سقط (کنترل)	ایران	توسی‌زاده و همکاران (۲۰۲۳) (۳۸)
آرسنیک ادراری با افزایش خطر ناباروری ارتباط داشت (P for trend =۰/۰۴۵). کادمیوم ادراری در چارک‌های سوم و چهارم با افزایش خطر ناباروری همراه بود (OR≈۳-۴). سرب خون (OR≈۲/۵) و سرب ادرار (OR≈۲/۱) در چارک سوم با ناباروری مرتبط بودند. Hg خون ارتباطی نشان نداد. ارتباط Pb (خون و ادرار) با ناباروری در زنان بیشتر یا مساوی ۳۵ سال و زنان با BMI بیشتر یا مساوی ۲۵ معنی‌دار بود.	اندازه‌گیری Pb, Cd, Hg, As در خون و ادرار با ICP-MS؛ تعیین ناباروری با پرسشنامه RHQ074؛ تحلیل رگرسیون لجستیک وزن‌دار با تعدیل مخدوش‌کننده‌ها	۸۳۸ زن ۴۴-۲۰ سال؛ ۱۱۲ زن نابارور و ۷۲۶ زن کنترل (NHANES 2013-2018)	ایالات متحده آمریکا	لین و همکاران (۲۰۲۳) (۳۹)
محصولات غلات و نان، نوشیدنی‌های غیرالکلی و سبزیجات منابع اصلی مواجهه غذایی با فلزات بودند. زنان ۴۵-۲۵ سال بالاترین سطح مواجهه جمعی را داشتند. سرب بیشترین سهم (≈۸۵-۷۹٪) را در بار نوروتوکسیک و پیامدهای مرتبط با باروری ایفا کرد. حدود ۱۰-۶٪ زنان در سن باروری دارای شاخص خطر بیشتر از ۱ برای پیامدهای باروری بودند.	برآورد مواجهه جمعی غذایی با فلزات سنگین (Pb, Cd, As) غیرآلی (Al, Ni, Hg) با ترکیب داده‌های مصرف غذایی (FinDiet 2012) و پایش ملی؛ تحلیل ریسک با Chemical Mixture Calculator (DTU)	۱۲۹۵ فرد ۷۴-۲۵ سال (از جمله ۲۶۵ مرد و ۳۵۶ زن ۴۵-۲۵ سال به‌عنوان گروه سن باروری)	فنلاند	سوئومی و توومینن (۲۰۲۳) (۴۰)
غلظت خون Pb و مخلوط فلزات در زنان نابارور به‌طور معنی‌داری بالاتر از زنان بارور بود. پس از تعدیل کامل، ارتباط مثبت و وابسته به دوز بین Pb خون و ناباروری مشاهده شد (OR حدود ۱/۷ تا ۳ بسته به مدل و چارک). Cd خون با آموره طولانی‌مدت ارتباط منفی داشت و Hg خون ارتباطی با ناباروری یا آموره نشان نداد.	اندازه‌گیری سرب (Pb)، کادمیوم (Cd) و جیوه (Hg) خون کامل با ICP-MS؛ تحلیل بر اساس چارک‌ها با رگرسیون لجستیک چندگانه	۱۹۹۹ زن ۴۹-۲۰ سال (۲۳۸ زن با سابقه ناباروری و ۱۷۶۱ زن بارور)؛ داده‌های NHANES 2013-2018	ایالات متحده آمریکا	مک‌کلم و همکاران (۲۰۲۳) (۴۱)
مواجهه ترکیبی فلزات با افزایش خطر ناباروری زنان همراه بود. در MLR، Cd در چارک چهارم در زنان غیرچاق با ناباروری ارتباط داشت (OR=۲/۱۵؛ ۹۵٪ CI: ۱/۰۱-۴/۵۹) و Hg در زنان دارای اضافه‌وزن با ناباروری مرتبط بود (OR=۱/۸۵؛ ۹۵٪ CI: ۱/۰۴-۳/۲۸). در QGC، سرب بیشترین سهم را در	اندازه‌گیری Pb, Cd, Hg, Mn و متیل‌جیوه خون کامل با ICP-MS؛ تحلیل با رگرسیون لجستیک چندگانه، Quantile	۲۶۴۷ زن ۴۴-۱۸ سال؛ ۲۳۲۵ زن نابارور و ۲۳۲۲ زن کنترل (NHANES 2013-)	ایالات متحده آمریکا	هه و همکاران (۲۰۲۵) (۴۲)

زنان دارای اضافه وزن و متیل جیوه در زنان مسن تر داشت (OR=۱/۲۴؛ ۹۵٪ CI: ۱/۰۶-۱/۴۴). در BKMR، با عبور مواجهه ترکیبی فلزات از صدک ۵۰، خطر ناباروری در زنان غیرچاق به طور معنی داری افزایش یافت.	g-computation (QGC) 2014, 2015-2016, 2017-2020 Bayesian kernel machine regression (BKMR)
AAS, Atomic Absorption Spectrophotometry; aOR, adjusted Odds Ratio; As, Arsenic; Ba, Barium; BCd, Blood Cadmium; BKMR, Bayesian Kernel Machine Regression; BLL, Blood Lead Level; BMI, Body Mass Index; BPb, Blood Lead; Cd, Cadmium; CI, Confidence Interval; DNA, Deoxyribonucleic Acid; EP, Erythrocyte Protoporphyrin; GFAAS, Graphite Furnace Atomic Absorption Spectrophotometry; GSH, Glutathione; Hg, Mercury; HTN, Hypertension; ICP-AES, Inductively Coupled Plasma-Atomic Emission Spectrometry; ICP-MS, Inductively Coupled Plasma-Mass Spectrometry; MDA, Malondialdehyde; MLR, Multivariable Logistic Regression; Mn, Manganese; NHANES, National Health and Nutrition Examination Survey; Ni, Nickel; OR, Odds Ratio; Pb, Lead; ppb, parts per billion; QGC, Quantile G-Computation; RHQ, Reproductive Health Questionnaire; ROS, Reactive Oxygen Species; SA, Spontaneous Abortion; Se, Selenium; SZn, Serum Zinc; U, Uranium; WHO, World Health Organization; Zn, Zinc	

مشخصات کلی مطالعات و شواهد علمی

در این مرور نظام مند، ۱۸ مطالعه وارد تحلیل نهایی شدند که طیفی از طراحی های پژوهشی، شامل مطالعات مورد - شاهدی، مقطعی، طولی، تحلیل های مبتنی بر پایگاه داده ملی (NHANES)^۱ و نیز ارزیابی مواجهه غذایی تجمعی را دربر می گرفتند. جمعیت های مورد بررسی شامل مردان مراجعه کننده برای ارزیابی ناباروری، مردان جامعه محور و زنان در سن باروری بودند که پیامدهایی مانند ناباروری خود گزارش شده یا سقط خودبه خودی در آنها ارزیابی شده بود (۱۵، ۱۷، ۲۷-۴۲). معیارهای مواجهه در مطالعات، عمدتاً شامل غلظت سرب خون (BLL/BPb)^۲، غلظت سرب در مایع منی یا پلاسمای منی، و در برخی مطالعات، غلظت ادراری فلزات یا برآورد مواجهه غذایی تجمعی بود (۱۵، ۱۷، ۲۷-۴۲). پیامدهای مورد بررسی نیز شامل طیفی از پارامترهای استاندارد مایع منی (از جمله غلظت، تحرک و مورفولوژی)، شاخص های آسیب DNA اسپرم (مانند آزمون Comet یا شاخص های فرگمنتاسیون و در زنان، ناباروری خود گزارش شده، سابقه ناباروری یا سقط خودبه خودی بود (۱۵، ۱۷، ۲۷-۴۲). بخش قابل توجهی از مطالعات، تحلیل های خود را با تعدیل اثر مخدوش کننده های بالقوه، از جمله سن، مصرف سیگار یا مواجهه با دود دست دوم، مصرف الکل، نمایه توده بدنی و نیز مواجهه همزمان با سایر فلزات، به ویژه کادمیوم، انجام دادند؛ با این حال، ناهمگونی قابل توجهی در ماتریس های سنجش (خون، ادرار یا

مایع منی)، واحدهای گزارش دهی و دامنه مواجهه وجود داشت که مقایسه مستقیم نتایج را محدود می کرد (۱۵، ۱۷، ۲۷-۴۲).

الگوهای جنسیتی در اثرات مواجهه سرب بر ناباروری

در مجموع، شواهد موجود در مردان عمدتاً حاکی از وجود ارتباط میان مواجهه با سرب - اغلب در بستر مواجهه همزمان با سایر فلزات - و اختلال در کیفیت مایع منی و/یا افزایش آسیب ژنومی اسپرم است. این الگو در مطالعات متعددی که پارامترهای متداول مایع منی، شاخص های مورفولوژیک و نشانگرهای آسیب DNA اسپرم را بررسی کرده اند، به طور نسبتاً منسجمی گزارش شده است (۲۹، ۳۲-۳۵، ۳۷). در مقابل، در زنان، یافته ها ناهمگون تر هستند؛ برخی مطالعات ارتباط سطوح سرب در خون، ادرار یا مواجهه غذایی تجمعی - گاهی همراه با سایر فلزات مانند کادمیوم، آرسنیک یا جیوه - را با ناباروری یا سقط خودبه خودی گزارش کرده اند، اما این ارتباط در همه مطالعات تکرار نشده است. این ناهمگونی، به ویژه در مطالعات با سطوح پایین مواجهه یا طراحی های متفاوت (مورد - شاهدی، مقطعی یا مبتنی بر داده های ملی)، مشهود است. برخی مطالعات ارتباطی مثبت و وابسته به دوز را نشان داده اند، در حالی که در برخی دیگر، به ویژه در ارتباط با پیامد سقط خودبه خودی، رابطه معنی داری مشاهده نشده است (۱۵، ۱۷، ۲۷، ۲۸، ۳۰، ۳۱، ۳۶-۴۲). در این مرور نظام مند، «سازگاری» به معنای تکرارپذیری جهت ارتباط، یعنی همسویی یافته های مطالعات در نشان دادن ارتباطی مثبت و معنی دار، تعریف شده است، نه یکنواختی اندازه اثر. با

¹ National Health and Nutrition Examination Survey

² Blood Lead Level/ Blood Lead

توجه به این تعریف، تفاوت‌های جنسیتی نشان می‌دهد که شواهد در مردان از نظر جهت ارتباط، مستقیم‌تر و سازگارتر بوده و عمدتاً بر اختلالات اسپرماتوژنز و آسیب DNA اسپرم متمرکز هستند، در حالی که در زنان، اثرات مواجهه با سرب بیشتر به زیرگروه‌های حساس، مانند سن بالاتر، شاخص توده بدنی بیشتر، الگوی مواجهه چندفلزی یا منابع غذایی و رفتاری، وابسته است و تفسیر نتایج مستلزم توجه به این عوامل تعدیل‌کننده است.

مواجهه مردان با سرب: کیفیت منی، آسیب DNA و شاخص‌های هورمونی/بیوشیمیایی

پارامترهای روتین منی و مورفولوژی

در مطالعه جامعه‌محور تلشمان و همکاران (۲۰۰۷) بر روی ۲۴۰ مرد بدون مواجهه شغلی، حتی در سطوح پایین مواجهه با سرب (میانگین غلظت سرب خون ≈ 49 میکروگرم در لیتر)، ارتباط‌های معنی‌داری میان شاخص‌های مواجهه با سرب و برخی شاخص‌های تولیدمثلی گزارش شد. این ارتباط‌ها شامل افزایش درصد برخی الگوهای غیرطبیعی اسپرم، تغییر در سطوح هورمون‌های جنسی، کاهش غلظت روی در پلاسمای منی و کاهش غلظت پرولاکتین سرم بود (۲۹).

در مطالعه پنت و همکاران (۲۰۱۵) بر روی ۱۱۹ مرد (۴۶ مرد بارور در برابر ۷۳ مرد نابارور)، غلظت سرب (۵/۲۹ تا ۷/۲۵ میکروگرم در دسی‌لیتر) و کادمیوم (۴/۰۷ تا ۵/۹۲ میکروگرم در دسی‌لیتر) در مایع منی مردان نابارور به‌طور معنی‌داری بیشتر از مردان بارور گزارش شد. پس از تعدیل متغیرهای مخدوش‌کننده، ارتباط‌های معنی‌داری میان غلظت این فلزات و کاهش غلظت اسپرم، کاهش تحرک اسپرم و افزایش درصد اسپرم‌های با مورفولوژی غیرطبیعی مشاهده شد (۳۲). در مطالعه ظفر و همکاران (۲۰۱۵) بر روی ۷۵ مرد (در سه گروه ۲۵ نفری)، میانگین غلظت سرب در پلاسمای منی در گروه آزوآسپرمیک (۷۱ قسمت در میلیارد) به‌طور معنی‌داری بالاتر از گروه نرموزواسپرمیک (۲۷/۹۵ قسمت در میلیارد) و الیگوزواسپرمیک (۱۱/۸۸ قسمت در میلیارد) بود و این الگو با اختلال در پارامترهای کیفیت مایع منی هم‌راستا گزارش شد (۳۳).

آسیب DNA اسپرم

در مطالعه ژو و همکاران (۲۰۱۶) بر روی ۲۰۷ مرد نابارور، غلظت سرب ادراری تنها در چارک دوم، در مقایسه با چارک اول، با افزایش حدود ۲/۳۳ درصدی در شاخص «درصد DNA-tail» همراه بود (۹۵٪). پاسخ پیوسته‌ای مشاهده نشد (۳۴). در مطالعه ویجسکارا و همکاران (۲۰۲۰) بر روی ۳۰۰ مرد، میانگین غلظت سرب در پلاسمای منی ۱۵/۷ میکروگرم در دسی‌لیتر گزارش شد. میزان تکه‌تکه‌شدن DNA اسپرم در مردان دارای سرب قابل‌تشخیص، به‌طور معنی‌داری بیشتر از مردان فاقد سرب قابل‌تشخیص بود (۳۹/۸٪ در برابر ۲۲/۶۵٪). همچنین، همبستگی مثبت و معنی‌داری بین غلظت سرب در پلاسمای منی و میزان تکه‌تکه‌شدن DNA اسپرم گزارش شد ($p=0.03$; $r=0.38$) (۳۷).

مقایسه خون در برابر مایع منی و نقش مواجهه چندفلزی

مطالعه سوخن و همکاران (۲۰۱۸) بر روی ۱۰۰ مرد نشان داد که ارتباط غلظت سرب در مایع منی با برخی شاخص‌های کاهش‌یافته کیفیت مایع منی، از جمله کاهش زنده‌مانی اسپرم، برجسته‌تر از ارتباط سرب خون با این شاخص‌ها است. این یافته‌ها نشان می‌دهد که سنجش غلظت فلزات در مایع منی، در مقایسه با خون، می‌تواند برای پیش‌بینی کیفیت پایین مایع منی سودمندتر باشد. افزون بر این، این مطالعه بر نقش مواجهه هم‌زمان با چند فلز غیرضروری، از جمله سرب، کادمیوم و باریم، در کاهش کیفیت مایع منی تأکید کرد (۳۵).

در مجموع، شواهد موجود در مردان نشان می‌دهد که مواجهه با سرب - به‌ویژه هنگامی که غلظت آن در مایع منی یا پلاسمای منی اندازه‌گیری می‌شود و/یا در بستر مواجهه هم‌زمان با سایر فلزات سنگین، مانند کادمیوم، رخ می‌دهد - می‌تواند با کاهش شاخص‌های کیفیت مایع منی و افزایش شاخص‌های آسیب ژنومی اسپرم همراه باشد. با این حال، شدت و الگوی این اثرات در مطالعات مختلف متفاوت بوده و این تفاوت‌ها احتمالاً به

ناهمگونی در طراحی مطالعه، ماتریس اندازه‌گیری و نحوه کنترل متغیرهای مخدوش‌کننده بازمی‌گردد (۲۹، ۳۵-۳۷).

مواجهه زنان با سرب: ناباروری و پیامدهای بارداری (سقط) و نقش عوامل تعدیل‌کننده ناباروری (اغلب خودگزارش‌شده / مبتنی بر پرسشنامه)

مطالعات انجام‌شده در زنان نشان می‌دهد که در بخشی از جمعیت‌ها، افزایش غلظت سرب خون می‌تواند با افزایش احتمال ناباروری همراه باشد، هرچند شدت و پایداری این ارتباط در مطالعات مختلف متفاوت است. در مطالعه چانگ و همکاران (۲۰۰۶) که شامل ۶۴ زن نابارور و ۸۳ زن گروه کنترل بود، میانگین غلظت سرب خون در زنان نابارور به‌طور معنی‌داری بیشتر از گروه کنترل گزارش شد (۳/۵۵ در برابر ۲/۷۸ میکروگرم در دسی‌لیتر؛ $p=0/007$). همچنین، زنانی که غلظت سرب خون آن‌ها برابر یا بیشتر از ۲/۶ میکروگرم در دسی‌لیتر بود، در مقایسه با زنانی که غلظت‌های پایین‌تری داشتند، حدود ۳ برابر بیشتر در معرض خطر ناباروری قرار داشتند (نسبت شانس تعدیل‌شده = ۲/۹۴؛ ۹۵٪ CI: ۱/۱۸-۷/۳۴) (۱۷).

در مطالعه لی و همکاران (۲۰۲۰) بر روی ۳۱۰ زن نابارور و ۵۷ زن باردار، غلظت سرب و آرسنیک خون در زنان نابارور به‌طور معنی‌داری بیشتر گزارش شد. افزون بر این، متغیرهای رفتاری، از جمله مصرف داروهای گیاهی چینی و سطح پایین‌تر فعالیت بدنی، به‌عنوان عوامل مرتبط با افزایش غلظت سرب خون مطرح شدند که بیانگر نقش عوامل سبک زندگی و منابع مواجهه غیرشغلی هستند (۱۵). در تحلیل مبتنی بر داده‌های NHANES که توسط لی و همکاران (۲۰۲۰) و بر روی ۸۲ زن نابارور و ۴۲ زن باردار انجام شد، حتی در سطوح پایین مواجهه، ۲ برابر شدن غلظت سرب و کادمیوم خون با افزایش معنی‌دار احتمال ناباروری خودگزارش‌شده همراه بود (برای سرب: $OR=2/60$ ؛ ۹۵٪ CI: ۱/۰۵-۶/۴۱ و برای کادمیوم: $OR=1/84$ ؛ ۹۵٪ CI: ۱/۰۷-۳/۱۵) (۳۶).

در مطالعه لین و همکاران (۲۰۲۳)، بر اساس داده‌های NHANES 2013-2018، آرسنیک ادراری با افزایش خطر ناباروری ارتباط داشت ($P for =0/045$) (trend) و کادمیوم ادراری نیز در چارک‌های بالاتر با افزایش خطر ناباروری همراه بود. علاوه بر این، سرب خون و سرب ادرار در برخی چارک‌ها، به‌ویژه در زنان ۳۵ سال و بالاتر و زنان با شاخص توده بدنی بیشتر یا مساوی ۲۵ کیلوگرم بر متر مربع، ارتباط معنی‌داری با ناباروری نشان دادند، در حالی که جیوه خون ارتباطی با ناباروری نداشت (۳۹). در مطالعه مک‌کلم و همکاران (۲۰۲۳)، مبتنی بر داده‌های NHANES 2013-2018، غلظت سرب خون و همچنین غلظت مخلوط فلزات سنگین در زنان دارای سابقه ناباروری به‌طور معنی‌داری بیشتر بود. تحلیل‌های چندمتغیره نشان دادند که بین غلظت سرب خون و ناباروری، ارتباطی مثبت و وابسته به دوز وجود دارد (نسبت شانس در حدود ۱/۷ تا ۳، بسته به مدل و چارک)، در حالی که جیوه خون ارتباطی با ناباروری نشان نداد (۴۱).

در مطالعه هه و همکاران (۲۰۲۵)، با استفاده از داده‌های NHANES از سال ۲۰۱۳ تا مارس ۲۰۲۰ و بهره‌گیری از مدل‌سازی مواجهه با مخلوط فلزات، مواجهه ترکیبی با فلزات با افزایش خطر ناباروری همراه بود. در تحلیل رگرسیون لجستیک چندمتغیره، کادمیوم در چارک چهارم در زنان غیرچاق ($OR=2/15$ ؛ ۹۵٪ CI: ۱/۰۱-۴/۵۹) و جیوه در زنان دارای اضافه‌وزن ($OR=1/85$ ؛ ۹۵٪ CI: ۱/۰۴-۳/۲۸) با ناباروری ارتباط داشتند. همچنین، در مدل Quantile g-computation، ارتباط مواجهه با مخلوط فلزات و ناباروری در زیرگروه‌های خاص نیز تأیید شد (۴۲).

سقط خودبه‌خودی و پیامدهای بارداری

شواهد مربوط به ارتباط مواجهه با سرب و سقط خودبه‌خودی در زنان، در مقایسه با ناباروری، ناهمگون‌تر است و نتایج متناقضی در مطالعات مختلف گزارش شده است. در مطالعه فایکوگلو و همکاران (۲۰۰۶) (۲۰ زن با سقط زودرس در برابر ۲۰ زن گروه کنترل)، تفاوت معنی‌داری در غلظت سرب پلاسما بین دو گروه مشاهده نشد (۱۸/۸ در برابر ۲۲/۱ میکروگرم

در دسی‌لیتر (۲۷). به‌طور مشابه، در مطالعه طولی ویکه و همکاران (۲۰۱۰) بر روی ۳۵۱ زن باردار سالم (۱۵ مورد سقط پس از هفته ۱۲ و پیش از هفته ۲۰)، میانگین غلظت سرب خون در زنان دچار سقط و زنان با تداوم بارداری تفاوت معنی‌داری نداشت ($1/42 \pm 3/51$) در برابر $1/99 \pm 3/83$ میکروگرم در دسی‌لیتر) و غلظت‌های سرب خون کمتر از ۵ میکروگرم در دسی‌لیتر به‌عنوان عامل خطر سقط گزارش نشد (۳۱).

در مقابل، در مطالعه احمد و همکاران (۲۰۰۷) (۲۴ زن با سقط خودبه‌خودی در برابر ۱۴ زن باردار سالم)، زنان دارای سقط خودبه‌خودی از سطوح بالاتر سرب و کادمیوم، افزایش شاخص‌های استرس اکسیداتیو و کاهش غلظت آنتی‌اکسیدان‌ها برخوردار بودند که این یافته‌ها بیانگر نقش بالقوه استرس اکسیداتیو ناشی از فلزات در پاتوژنز سقط است (۲۸). در مطالعه عطاالله و همکاران (۲۰۰۹) بر روی ۴۰ زن با سقط مکرر و ۲۴ زن گروه کنترل، افزایش معنی‌دار غلظت سرب و کادمیوم خون و کاهش غلظت روی و سلنیوم در گروه مورد گزارش شد و بر نقش عوامل خطر رفتاری و محیطی، از جمله منابع محلی مواجهه، تأکید گردید (۳۰). در مطالعه مورد-شاهدی توسی‌زاده و همکاران (۲۰۲۳) (۶۰ زن با سابقه سقط در برابر ۶۰ زن بدون سابقه سقط)، غلظت سرب و آرسنیک در خون کامل در گروه دارای سابقه سقط به‌طور معنی‌داری بیشتر و غلظت روی و سلنیوم به‌طور معنی‌داری کمتر بود. تحلیل رگرسیون لجستیک نشان داد که افزایش سرب ($OR=15/58$; $p=0/001$) و آرسنیک ($OR=17/53$)؛ $p=0/001$) با افزایش خطر سقط همراه است، در حالی که روی ($OR=0/20$; $p=0/001$) و سلنیوم ($OR=0/14$; $p=0/001$) اثر محافظتی داشتند (۳۸).

مواجهه غذایی تجمعی و نقش غالب سرب

در مطالعه سوئومی و توومینن (۲۰۲۳)، با استفاده از برآورد مواجهه غذایی تجمعی (FinDiet 2012)، مشخص شد که غلات و نان، نوشیدنی‌های غیرالکلی و سبزیجات، منابع اصلی مواجهه با فلزات سنگین در رژیم غذایی هستند و زنان ۲۵-۴۵ سال بالاترین سطح

مواجهه تجمعی را دارند. در این ارزیابی، سرب سهم غالبی (حدود ۸۵-۷۹٪) در بار کلی اثرات مرتبط با سلامت، از جمله پیامدهای بالقوه مرتبط با باروری، داشت و حدود ۱۰-۶٪ زنان در سن باروری دارای شاخص خطر بیش از ۱ بودند (۴۰).

در مجموع، شواهد موجود نشان می‌دهد که ارتباط بین مواجهه با سرب و ناباروری یا سقط خودبه‌خودی در زنان، وابسته به زمینه و زیرگروه‌های جمعیتی است؛ به‌طوری که این ارتباط در زنان با سن بالاتر، شاخص توده بدنی بیشتر یا مواجهه هم‌زمان با چند فلز، پررنگ‌تر گزارش شده است. در مقابل، در برخی مطالعات با سطوح پایین‌تر مواجهه یا طراحی‌های خاص، به‌ویژه در برخی مطالعات مربوط به سقط خودبه‌خودی، نتایج غیرمعنی‌داری گزارش شده است. این ناهمگونی احتمالاً بازتاب تفاوت‌ها در طراحی پژوهش، حجم نمونه، ماتریس اندازه‌گیری و نحوه کنترل متغیرهای مخدوش‌کننده است (۱۵، ۱۷، ۲۷، ۲۸، ۳۰، ۳۱، ۳۶، ۴۲-۳۸).

بحث

این مرور نظام‌مند، متشکل از ۱۸ مطالعه، نشان می‌دهد که الگوی اثرات مواجهه با سرب بر سلامت تولدمثل در مردان نسبتاً منسجم‌تر است (منظور از «منسجم‌تر»، تکرارپذیری جهت ارتباط در بیشتر مطالعات است، نه یکنواختی اندازه اثر)، در حالی که این الگو در زنان ناهمگون‌تر گزارش شده است. با این حال، تمامی یافته‌ها باید با در نظر گرفتن محدودیت‌های روش‌شناختی مطالعات وارد شده، از جمله تفاوت در ماتریس‌های اندازه‌گیری مواجهه (خون، ادرار و مایع منی)، تنوع واحدهای گزارش‌دهی، غلبه طراحی‌های مقطعی و تفاوت در نحوه کنترل عوامل مخدوش‌کننده، تفسیر شوند (۱۵، ۱۷، ۴۲-۲۷).

نکته قابل‌توجه آن است که در مطالعات واردشده، از ماتریس‌های زیستی متفاوتی (خون، ادرار و مایع منی) برای ارزیابی مواجهه با سرب استفاده شده است. با این حال، مطالعات پیشین نشان داده‌اند که همبستگی میان غلظت سرب در این ماتریس‌ها معمولاً ضعیف تا

متوسط است، که بیانگر آن است که هر ماتریس ممکن است جنبه متفاوتی از مواجهه یا حساسیت بافت هدف را منعکس کند. به عنوان نمونه، برخی پژوهش‌ها پیشنهاد کرده‌اند که اندازه‌گیری فلزات سنگین در مایع منی، در مقایسه با خون، می‌تواند شاخص حساس‌تری برای پیش‌بینی اختلال در پارامترهای اسپرم باشد (۳۵). با وجود این، نبود یک «استاندارد طلایی» واحد برای سنجش مواجهه مرتبط با پیامدهای تولیدمثلی، مقایسه مستقیم اعتبار این ماتریس‌ها را در مرور حاضر محدود می‌کند و این شکاف دانشی، نیازمند انجام پژوهش‌های هدفمند در آینده است.

مردان: اختلال در اسپرماتوزن و آسیب ژنومی

در مردان، شواهد نسبتاً سازگار نشان می‌دهد که مواجهه با سرب - اغلب در بستر مواجهه هم‌زمان با چند فلز سنگین - با کاهش پارامترهای استاندارد مایع منی (غلظت، تحرک و مورفولوژی)، افزایش آسیب مولکولی اسپرم (به‌ویژه تکه‌تکه‌شدن DNA اسپرم) و تغییرات هورمونی همراه است (۲۹، ۳۵-۳۷). مطالعه جامعه‌محور تلشمان و همکاران (۲۰۰۷) نشان داد که حتی در سطوح نسبتاً پایین سرب خون (میانۀ حدود ۴۹ میکروگرم در لیتر)، افزایش غلظت سرب با افزایش درصد اسپرم‌های پاتولوژیک، تغییرات مورفولوژیک و نوسانات هورمونی، از جمله افزایش تستوسترون و استرادیول و کاهش پرولاکتین و روی در مایع منی، همراه است؛ افزون بر این، اثر هم‌افزایی سرب و کادمیوم خون بر افزایش تستوسترون، اهمیت بررسی مواجهه‌های ترکیبی را برجسته می‌سازد (۲۹). یافته‌های مطالعات پنت، ظفر و ویجسکارا (۲۰۱۵) این الگو را تقویت می‌کنند و نشان می‌دهند که غلظت‌های بالاتر سرب، اغلب همراه با کادمیوم، باریم یا نیکل، در مایع منی یا پلاسمای منی با کاهش غلظت و تحرک اسپرم و افزایش آسیب ژنومی همراه هستند؛ همچنین، این آسیب مولکولی با کاهش عملکرد اسپرم (کاهش تحرک، زنده‌مانی و ظرفیت باروری) همبستگی دارد (۳۲، ۳۳، ۳۷). افزون بر این، مطالعه سوخن و همکاران (۲۰۱۸) نشان داد که سنجش غلظت سرب در مایع

منی، در مقایسه با خون، شاخص حساس‌تری برای پیش‌بینی کیفیت پایین مایع منی است (۳۵). از نظر مکانیسم‌های زیستی، مسیرهایی مانند افزایش تولید گونه‌های فعال اکسیژن و القای استرس اکسیداتیو، رقابت سرب با عناصر ضروری، به‌ویژه روی موجود در پروتامین‌ها، اختلال در عملکرد میتوکندری و برهم‌زدن تنظیمات هورمونی، به‌عنوان سازوکارهای محتمل مطرح شده‌اند که می‌توانند به اختلال در بسته‌بندی کروماتین، کاهش پایداری DNA و افت توان باروری اسپرم منجر شوند (۲۹، ۳۳، ۳۵).

زنان: وابستگی به زیرگروه‌ها و مواجهات ترکیبی

در زنان، نتایج ناهمگون‌تر است، اما چند الگوی تکرارشونده قابل مشاهده است. بخشی از مطالعات مورد - شاهدی و مقطعی نشان می‌دهد که زنان نابارور یا دارای سابقه سقط خودبه‌خودی، غلظت‌های بالاتری از سرب یا مخلوطی از فلزات سنگین دارند. برای مثال، چانگ و همکاران (۲۰۰۶) گزارش کردند که میانۀ غلظت سرب خون در زنان نابارور بیشتر از گروه کنترل بود و غلظت سرب برابر یا بیشتر از ۲/۶ میکروگرم در دسی‌لیتر با افزایش تقریباً سه‌برابری خطر ناباروری همراه است (۱۷).

مطالعات لی و همکار (۲۰۲۰)، همچنین تحلیل‌های مبتنی بر پیمایش ملی سلامت و تغذیه ایالات متحده، نشان می‌دهند که ارتباط سرب یا مخلوط فلزات با ناباروری اغلب در زیرگروه‌های خاص، مانند زنان با سن بالاتر، شاخص توده بدنی بیشتر یا مصرف‌کنندگان داروهای گیاهی چینی، برجسته‌تر می‌شود (۱۵، ۳۶، ۳۹، ۴۱، ۴۲). این یافته بر نقش عوامل رفتاری و متابولیک در تعدیل اثرات مواجهه تأکید دارد.

در مورد پیامدهای بارداری، به‌ویژه سقط خودبه‌خودی، نتایج متناقض‌تر است. برخی مطالعات در جمعیت‌هایی با سطوح کلی مواجهه پایین‌تر، ارتباط معنی‌داری میان غلظت سرب اولیه و سقط خودبه‌خودی مشاهده نکردند (۲۷، ۳۱). در مقابل، مطالعات دیگر، به‌ویژه در زنان با سقط مکرر، الگویی از افزایش غلظت سرب و کادمیوم همراه با کاهش عناصر محافظتی مانند روی و سلنیوم را گزارش کرده‌اند که می‌تواند از طریق کاهش ظرفیت

آنتی اکسیدانی و تشدید استرس اکسیداتیو تبیین شود (۳۸-۲۸، ۳۰).

مواجهه غذایی و اهمیت منابع محلی

تحلیل‌های رژیم‌ی، مانند مطالعه سوئومی و توومین (۲۰۲۳)، نشان داده‌اند که حتی مواجهه‌های غذایی شایع نیز می‌توانند در زیرگروهی از زنان در سن باروری، بار قابل توجهی از مواجهه با سرب ایجاد کنند و در برخی سناریوها، سرب سهم غالب (حدود ۸۵-۷۹٪) را در بار اثرات مرتبط با باروری به خود اختصاص دهد؛ این یافته‌ها بر ضرورت ارزیابی منابع محلی مواجهه و موازنه ریسک - فایده در الگوهای غذایی تأکید می‌کنند (۴۰).

پیامدهای روش‌شناختی و نیازهای پژوهشی

در مجموع، شواهد نشان می‌دهد که اثرات سرب بر پیامدهای تولیدمثلی اغلب در تعامل با عوامل دیگر تشدید می‌شوند؛ از جمله مواجهه‌های چندفلزی (مانند کادمیوم، آرسنیک و متیل جیوه)، وضعیت میکروئوتیرین‌ها (مانند کمبود روی یا سلنیوم)، رفتارها و منابع محلی مواجهه و ویژگی‌های فردی، مانند سن و شاخص توده بدنی (۱۵، ۴۲-۴۰). بنابراین، ارزیابی‌های مبتنی بر مواجهه با یک فلز منفرد ممکن است خطر واقعی را کمتر از مقدار واقعی برآورد کنند و به‌کارگیری مدل‌سازی مواجهه‌های ترکیبی برای شناسایی زیرگروه‌های حساس ضروری است (۴۱، ۴۲).

نقاط قوت و محدودیت‌ها

این مطالعه، با توجه به جست‌وجوی نظام‌مند و تجمیع شواهد موجود، یکی از جامع‌ترین مرورهای نظام‌مند در زمینه ارتباط مواجهه با سرب و پیامدهای تولیدمثلی در هر دو جنس به شمار می‌رود. از مهم‌ترین نقاط قوت این مرور می‌توان به شمول هم‌زمان مطالعات انجام‌شده در مردان و زنان، بررسی طیف گسترده‌ای از پیامدهای تولیدمثلی (شامل کیفیت مایع منی، آسیب DNA اسپرم، ناباروری و سقط خودبه‌خودی) و نیز توجه به مواجهه‌های چندفلزی اشاره کرد. علاوه بر این، استفاده از داده‌های جمعیتی بزرگ و ملی در بخشی از مطالعات واردشده، به‌ویژه مطالعات مبتنی بر پیمایش ملی سلامت و تغذیه ایالات متحده، امکان بررسی الگوهای

وابسته به زیرگروه‌ها (مانند سن، شاخص توده بدنی و سایر عوامل تعدیل‌کننده) را فراهم کرده است. در سطح مطالعه مرور شده، بررسی هم‌زمان ماتریس‌های مختلف اندازه‌گیری مواجهه (خون، ادرار، مایع منی و مواجهه غذایی) از دیگر نقاط قوت این مطالعه محسوب می‌شود، زیرا این تنوع، تصویری واقع‌بینانه‌تر از مسیرهای بالقوه مواجهه با سرب ارائه می‌دهد.

با وجود این نقاط قوت، این مرور با محدودیت‌هایی نیز همراه است. نخست، ناهمگونی قابل‌توجه در طراحی مطالعات (مورد - شاهدی، مقطعی و طولی)، ماتریس‌های اندازه‌گیری مواجهه (خون، ادرار و مایع منی)، واحدهای گزارش‌دهی و دامنه سطوح مواجهه، امکان انجام فراتحلیل کمی و استخراج برآوردهای تجمیعی دقیق را محدود کرده است. دوم، بخش عمده شواهد موجود مبتنی بر مطالعات مشاهده‌ای، به‌ویژه مطالعات با طراحی مقطعی، است که تفسیر روابط علی را دشوار می‌سازد. سوم، کنترل متغیرهای مخدوش‌کننده در مطالعات مختلف یکسان نبوده و عواملی مانند وضعیت تغذیه‌ای (روی و سلنیوم)، مواجهه هم‌زمان با سایر فلزات، رفتارهای مرتبط با سبک زندگی و منابع محلی مواجهه، به‌طور ناهمگون در مدل‌های آماری لحاظ شده‌اند. افزون بر این، در برخی مطالعات انجام شده در زنان، پیامدها به‌صورت خودگزارش‌شده تعریف شده‌اند که می‌تواند به خطای یادآوری یا طبقه‌بندی نادرست منجر شود. در نهایت، تعداد محدود مطالعات طولی و - در سطح مطالعات اولیه - کمبود اندازه‌گیری هم‌زمان غلظت سرب در چند ماتریس زیستی در هر مطالعه (به‌گونه‌ای که امکان بررسی مستقیم همبستگی میان ماتریس‌ها فراهم شود)، از دیگر محدودیت‌های مهم شواهد موجود به شمار می‌رود.

پیشنهادهای

با توجه به یافته‌های این مرور نظام‌مند، پیشنهاد می‌شود پژوهش‌های آینده بر انجام مطالعات طولی با حجم نمونه کافی تمرکز کنند تا امکان بررسی روابط دوز - پاسخ و دستیابی به استنتاج‌های علی قوی‌تر فراهم شود. انجام مطالعاتی با اندازه‌گیری هم‌زمان

نتیجه گیری

یافته‌های این مرور نظام‌مند حاکی از آن است که مواجهه با سرب - به‌ویژه در حضور سایر فلزات سنگین، کمبود عناصر محافظ تغذیه‌ای یا وجود عوامل رفتاری خاص - ممکن است با افزایش خطر برخی اختلالات تولیدمثلی در هر دو جنس همراه باشد. در مردان، شواهد موجود به‌طور نسبتاً سازگاری ارتباط میان مواجهه با سرب و کاهش کیفیت مایع منی و افزایش آسیب DNA اسپرم را نشان می‌دهد، هرچند این یافته‌ها عمدتاً مبتنی بر مطالعات مشاهده‌ای هستند. در زنان، الگوی این ارتباط پیچیده‌تر به نظر می‌رسد و اثرات مواجهه با سرب احتمالاً بیشتر به زیرگروه‌های حساس (مانند سن بالاتر، شاخص توده بدنی بیشتر و مواجهه هم‌زمان با چند فلز) وابسته است (۲۹، ۳۵-۳۲، ۳۷). از منظر بالینی و بهداشت عمومی، با توجه به نبود آستانه‌های دوز - پاسخ قطعی برای همه جمعیت‌ها، به‌نظر می‌رسد ارزیابی مواجهه محیطی با سرب (و در صورت امکان، سایر فلزات مرتبط) و ارائه مشاوره برای کاهش مواجهه، به‌ویژه در زوج‌های نابارور یا زنان دارای عوامل خطر هم‌زمان، اقدامی محتاطانه و منطقی باشد. با این حال، اثربخشی چنین مداخلاتی نیازمند بررسی‌های بیشتر است (۱۵، ۳۶، ۴۱). توسعه شواهد در آینده مستلزم طراحی مطالعات طولی با حجم نمونه کافی، اندازه‌گیری هم‌زمان چندین ماتریس زیستی و بهره‌گیری از روش‌های تحلیل مواجهه‌های ترکیبی، به‌منظور شناسایی گروه‌های حساس و تعیین سطوح مخاطره‌آمیز، خواهد بود.

تشکر و قدردانی

این مقاله حاصل طرح مصوب شورای پژوهشی کمیته پژوهشی دانشجویان دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، به شماره ثبت ۵۹۸۰۸/ص/۱۴۰۲ 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.

مواجهه با سرب در ماتریس‌های مختلف (خون، ادرار و، در مردان، مایع منی) می‌تواند به درک دقیق‌تر مسیرهای مواجهه و ارتباط آن‌ها با پیامدهای تولیدمثلی کمک کند. همچنین، با توجه به شواهد فزاینده درباره نقش مواجهه‌های چندفلزی، استفاده از روش‌های آماری پیشرفته برای تحلیل مخلوط فلزات و شناسایی زیرگروه‌های حساس توصیه می‌شود.

از منظر زیستی، انجام مطالعاتی که مکانیسم‌های مولکولی و سلولی اثرات سرب، از جمله استرس اکسیداتیو، اختلال عملکرد میتوکندری و تداخل با عناصر ضروری مانند روی و سلیوم، را در انسان بررسی کنند، ضروری به‌نظر می‌رسد. افزون بر این، توجه به نقش عوامل تغذیه‌ای و وضعیت میکروبیوتاینت‌ها به‌عنوان عوامل تعدیل‌کننده می‌تواند مسیرهای مداخله‌ای بالقوه را روشن سازد.

در سطح بالینی و بهداشت عمومی، پیشنهاد می‌شود در جمعیت‌های پرخطر، مانند زوج‌های نابارور، زنان با سابقه سقط یا افراد دارای مواجهه‌های محیطی شناخته شده، ارزیابی مواجهه با سرب و سایر فلزات مرتبط مورد توجه قرار گیرد و راهبردهای آموزشی برای کاهش منابع قابل پیشگیری مواجهه (از جمله رژیم غذایی، داروهای گیاهی، ظروف و آلودگی‌های محیطی) تدوین شود. در نهایت، تلفیق داده‌های اپیدمیولوژیک با رویکردهای چندرشته‌ای می‌تواند به تدوین سیاست‌های پیشگیرانه مؤثر برای حفاظت از سلامت تولیدمثل کمک کند.

در سطح سیاست‌گذاری، با توجه به یافته‌های این مرور نظام‌مند که حاکی از ارتباط مواجهه با سرب با اختلالات تولیدمثلی، به‌ویژه در بستر مواجهه‌های چندفلزی و در زیرگروه‌های حساس، است، به سیاست‌گذاران حوزه سلامت و محیط زیست توصیه می‌شود نسبت به بازنگری و پایش مستمر حدود مجاز سرب در مواد غذایی پرمصرف (به‌ویژه غلات، لبنیات و سبزیجات) اقدام کنند، برنامه‌های کاهش آلودگی خاک و آب‌های کشاورزی را اجرا نمایند و با طراحی کمپین‌های آگاهی‌رسانی، به‌ویژه برای زوج‌های نابارور، منابع قابل پیشگیری مواجهه با سرب را کاهش دهند.

تعارض منافع

نویسندگان اعلام می‌کنند که هیچ‌گونه تضاد منافی در پژوهش حاضر وجود ندارد، این پژوهش تضاد منافع نداشت.

ملاحظات اخلاقی

پژوهش حاضر مورد تأیید کمیته اخلاق در پژوهش معاونت تحقیقات و فناوری دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی با شناسه IR.SBMU.RETECH.REC.1402.690 قرار گرفت.

حمایت مالی

حمایت مالی این پژوهش، توسط کمیته تحقیقات و

منابع

1. Carson SA, Kallen AN. Diagnosis and management of infertility: a review. *Jama* 2021; 326(1):65-76.
2. Feng J, Wu Q, Liang Y, Liang Y, Bin Q. Epidemiological characteristics of infertility, 1990–2021, and 15-year forecasts: an analysis based on the global burden of disease study 2021. *Reproductive health* 2025; 22(1):26.
3. Direkvand Moghadam A, Delpisheh A, Sayehmiri K. The prevalence of infertility in Iran, a systematic review. *The Iranian journal of obstetrics, gynecology and infertility* 2013; 16(81):1-7.
4. Cox CM, Thoma ME, Tchangelova N, Mburu G, Bornstein MJ, Johnson CL, et al. Infertility prevalence and the methods of estimation from 1990 to 2021: a systematic review and meta-analysis. *Human Reproduction Open* 2022; 2022(4):hoac051.
5. World Health Organization. Infertility prevalence estimates, 1990–2021. World Health Organization; 2023.
6. Abangah G, Rashidian T, Nasirkandy MP, Azami M. A meta-analysis of the prevalence and etiology of infertility in Iran. *International journal of fertility & sterility* 2023; 17(3):160-73.
7. Brugo-Olmedo S, Chillik C, Kopelman S. Definition and causes of infertility. *Reproductive biomedicine online* 2001; 2(1):173-85.
8. Manouchehri A, Shokri S, Pirhadi M, Karimi M, Abbaszadeh S, Mirzaei G, et al. The effects of toxic heavy metals lead, cadmium and copper on the epidemiology of male and female infertility. *JBRA assisted reproduction* 2022; 26(4):627-30.
9. Hosseini B, Eslamian G. Association of dietary factors with male and female infertility: review of current evidence. *Thrita* 2014; 3(3):e20953.
10. Mosabbebe AA, Eslamian G, Habibollahi F, Hasibi K, Khoshbaf Khiabani S, Dehghan Nayeri B. A systematic review on the effects of monosodium glutamate on quantity, concentration, morphology, and motility of sperm in male rats. *The Iranian Journal of Obstetrics, Gynecology and Infertility* 2024; 27(7):67-81.
11. Mitra S, Chakraborty AJ, Tareq AM, Emran TB, Nainu F, Khushro A, et al. Impact of heavy metals on the environment and human health: Novel therapeutic insights to counter the toxicity. *Journal of King Saud University-Science* 2022; 34(3):101865.
12. Angon PB, Islam MS, Das A, Anjum N, Poudel A, Suchi SA. Sources, effects and present perspectives of heavy metals contamination: Soil, plants and human food chain. *Heliyon* 2024; 10(7).
13. Yu C, You Q, Bai X, Mu F. Association between heavy metal exposure and pregnancy loss: evidence from NHANES 2011–2016. *Reproductive Biology and Endocrinology* 2025; 23(1):87.
14. Liu D, Shi Q, Liu C, Sun Q, Zeng X. Effects of endocrine-disrupting heavy metals on human health. *Toxics* 2023; 11(4):322.
15. Lei HL, Wei HJ, Ho HY, Liao KW, Chien LC. Relationship between risk factors for infertility in women and lead, cadmium, and arsenic blood levels: a cross-sectional study from Taiwan. *BMC Public Health* 2015; 15(1):1220.
16. Bellas J, Vázquez E, Beiras R. Toxicity of Hg, Cu, Cd, and Cr on early developmental stages of *Ciona intestinalis* (Chordata, Ascidiacea) with potential application in marine water quality assessment. *Water Research* 2001; 35(12):2905-12.

مشارکت نویسندگان

دکتر غزاله اسلامیان در طراحی مطالعه، طراحی استراتژی جستجو مقالات و نگارش مقاله، سپهر خوشباف خیابانیان، بنت الحسنی دهقان نیری در جستجوی مقالات، استخراج داده‌ها و نگارش مقاله، عارف عادل مسبب، فاطمه حبیب الهی و کیانا حسینی در جستجوی مقالات و نگارش مقاله مشارکت داشته‌اند. همچنین متن کامل مقاله توسط تمام نویسندگان مورد تأیید است.

17. Chang SH, Cheng BH, Lee SL, Chuang HY, Yang CY, Sung FC, et al. Low blood lead concentration in association with infertility in women. *Environmental research* 2006; 101(3):380-6.
18. Bhardwaj JK, Paliwal A, Saraf P. Effects of heavy metals on reproduction owing to infertility. *Journal of Biochemical and Molecular Toxicology* 2021; 35(8):e22823.
19. Collin MS, Venkatraman SK, Vijayakumar N, Kanimozhi V, Arbaaz SM, Stacey RS, et al. Bioaccumulation of lead (Pb) and its effects on human: A review. *Journal of Hazardous Materials Advances* 2022; 7:100094.
20. Kumar S, Islam R, Akash PB, Khan MH, Proshad R, Karmoker J, et al. Lead (Pb) contamination in agricultural products and human health risk assessment in Bangladesh. *Water, Air, & Soil Pollution* 2022; 233(7):257.
21. Alawadhi N, Abass K, Khaled R, Osaili TM, Semerjian L. Heavy metals in spices and herbs from worldwide markets: A systematic review and health risk assessment. *Environmental Pollution* 2024; 362:124999.
22. Briffa J, Sinagra E, Blundell R. Heavy metal pollution in the environment and their toxicological effects on humans. *Heliyon* 2020; 6(9).
23. Assi MA, Hezmee MN, Haron AW, Sabri MY, Rajion MA. The detrimental effects of lead on human and animal health. *Vet World* 2016; 9(6):660-71.
24. Abedi AS, Nasseri E, Esfarjani F, Mohammadi-Nasrabadi F, Hashemi Moosavi M, Hoseini H. A systematic review and meta-analysis of lead and cadmium concentrations in cow milk in Iran and human health risk assessment. *Environmental Science and Pollution Research* 2020; 27(10):10147-59.
25. Yeganeh M, Shahbazi K, Cheraghi M, sadat Hasheminasab K, Marzi M, Beheshti M. Risk assessment of dietary exposure to cadmium and lead through wheat and rice consumption in Iran. *Ecotoxicology and Environmental Safety* 2026; 309:119582.
26. Aromataris E. Furthering the science of evidence synthesis with a mix of methods. *JBIC Evidence Synthesis* 2020; 18(10):2106-7.
27. Faikoğlu R, Savan K, Utku Ç, Takar N, Zebitay AG. Significance of maternal plasma lead level in early pregnancy loss. *Journal of Environmental Science and Health Part A* 2006; 41(3):501-6.
28. Ahmed H, El-Desouky AI, Rashed LA. Role of antioxidants, environmental exposure to lead and cadmium in spontaneous abortion. *Egypt J Occup Med* 2007; 31(2):217-36.
29. Telišman S, Čolak B, Pizent A, Jurasović J, Cvitković P. Reproductive toxicity of low-level lead exposure in men. *Environmental research* 2007; 105(2):256-66.
30. Attalla SM, Eldakroory SA, Mosad SM, Goda HE. A comparative study of lead, cadmium, zinc and selenium concentration in pregnant and aborted woman. *Mansoura Journal of Forensic Medicine and Clinical Toxicology* 2009; 17(2):27-41.
31. Vigeh M, Yokoyama K, Kitamura F, Afshinrokh M, Beygi A, Niroomanesh S. Early pregnancy blood lead and spontaneous abortion. *Women & health* 2010; 50(8):756-66.
32. Pant N, Kumar G, Upadhyay AD, Gupta YK, Chaturvedi PK. Correlation between lead and cadmium concentration and semen quality. *Andrologia* 2015; 47(8):887-91.
33. Zafar A, Eqani SA, Bostan N, Cincinelli A, Tahir F, Shah ST, et al. Toxic metals signature in the human seminal plasma of Pakistani population and their potential role in male infertility. *Environmental geochemistry and health* 2015; 37(3):515-27.
34. Zhou Y, Fu XM, He DL, Zou XM, Wu CQ, Guo WZ, et al. Evaluation of urinary metal concentrations and sperm DNA damage in infertile men from an infertility clinic. *Environmental Toxicology and Pharmacology* 2016; 45:68-73.
35. Sukhn C, Awwad J, Ghantous A, Zaatari G. Associations of semen quality with non-essential heavy metals in blood and seminal fluid: data from the Environment and Male Infertility (EMI) study in Lebanon. *Journal of assisted reproduction and genetics* 2018; 35(9):1691-701.
36. Lee S, Min JY, Min KB. Female infertility associated with blood lead and cadmium levels. *International journal of environmental research and public health* 2020; 17(5):1794.
37. Wijesekara GU, Fernando DM, Wijeratne S. The effects of Pb on sperm parameters and sperm DNA fragmentation of men investigated for infertility. *Journal of basic and clinical physiology and pharmacology* 2020; 31(4):20190239.
38. Tousizadeh S, Mohammadi-Moghadam F, Sadeghi R, Ahmadi A, Shakeri K. Investigation of the levels of essential and non-essential metals in women with and without abortion history: A study based on the Persian population of the Shahrekord cohort. *Chemosphere* 2023; 329:138434.
39. Lin J, Lin X, Qiu J, You X, Xu J. Association between heavy metals exposure and infertility among American women aged 20–44 years: A cross-sectional analysis from 2013 to 2018 NHANES data. *Frontiers in public health* 2023; 11:1122183.
40. Suomi J, Tuominen P. Cumulative risk assessment of the dietary heavy metal and aluminum exposure of Finnish adults. *Environmental Monitoring and Assessment* 2023; 195(7):809.
41. McClam M, Liu J, Fan Y, Zhan T, Zhang Q, Porter DE, et al. Associations between exposure to cadmium, lead, mercury and mixtures and women's infertility and long-term amenorrhea. *Archives of Public Health* 2023; 81(1):161.
42. He Y, Su X, Niu Z, Zhang B, Mu H, Wang L, et al. Association Between Mixed Metal Exposures and Female Infertility: A Large Cross-sectional Study. *International Journal of Environmental Research* 2025; 19(3):103.

Association between Lead and Infertility Risk: A Systematic Review of Existing Evidence

Sepehr Khoshbaf Khiabani¹, Ghazaleh Eslamian^{2*}, Bentolhosna Dehghan Nayeri¹, Aref Adeli Mosabbe¹, Fatemeh Habibollahi¹, Kiana Hasibi¹

1. M.Sc. Student of Food Science and Technology, Student Research Committee, School of Nutrition Sciences and Food Technology, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran.
2. Assistant Professor, Department of Cellular and Molecular Nutrition, School of Nutrition Sciences and Food Technology, National Nutrition and Food Technology Research Institute, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran.

Abstract

Received: Feb 23, 2025 Accepted: May 31, 2026

Introduction: Infertility is a major public health challenge, and growing evidence highlights the role of environmental factors—particularly heavy metals—in reproductive disorders. Lead, as a ubiquitous environmental pollutant, can affect male and female fertility even at low exposure levels through mechanisms such as oxidative stress, hormonal disruption, and DNA damage in germ cells. This systematic review aimed to summarize the existing evidence on the association between lead exposure and infertility.

Methods: The observational studies—including case-control, cross-sectional, and longitudinal designs—along with analyses based on national datasets and some studies employing a dietary assessment approach, which had assessed the association between lead exposure and infertility, semen quality, or spontaneous abortion, were systematically searched and evaluated. The search was conducted in PubMed, Scopus, Web of Science, SID, Magiran, and ISC, covering articles published up to June 2025 with no initial time restriction, and limited to Persian and English languages. In total, 18 eligible studies were included in the qualitative synthesis.

Results: In men, lead exposure—especially in seminal fluid and with co-exposure to other metals—was relatively consistently associated (i.e., repeatedly showing the same direction of effect in most studies) with reduced semen quality and increased sperm DNA damage. In women, the findings were more heterogeneous. Some studies associated higher blood lead or cumulative dietary lead exposure with infertility or spontaneous abortion, while non-significant results were reported at lower exposure levels. These associations were more pronounced in susceptible subgroups: older age, higher BMI, multi-metal exposure, and micronutrient deficiencies.

Conclusion: Lead exposure may adversely affect reproductive health in both sexes; however, the evidence regarding the direction and reproducibility of associations is more consistent in men than in women. Longitudinal studies with multi-matrix exposure assessment and mixture-based analyses are needed to define risk thresholds.

Keywords: Heavy Metals, Lead, Reproductive Health, Semen Quality, Spontaneous Abortion

► Please cite this article as:

Khoshbaf Khiabani S, Eslamian Gh, Dehghan Nayeri B, Adeli Mosabbe A, Habibollahi F, Hasibi K. Association between Lead and Infertility Risk: A Systematic Review of Existing Evidence. *Iran J Obstet Gynecol Infertil* 2026; 29(3):94-110. DOI: 10.22038/ijogi.2026.93567.6640

