

## عوامل خطر ساز محیطی و کاهش باروری در مردان و زنان

علی سروری<sup>۱</sup>، محمد مهدی نادری<sup>۱</sup>، مهناز حیدری<sup>۱</sup>، امیر حسن زرنانی<sup>۲،۳</sup>، محمود جدی تهرانی<sup>۴</sup>، محمد رضا صادقی<sup>۱</sup>، محمد مهدی آخوندی<sup>۱\*</sup>

۱- پژوهشکده بیوتکنولوژی تولید مثل، پژوهشگاه فن آوری های نوین علوم زیستی جهاد دانشگاهی-ابن سینا، تهران، ایران

۲- پژوهشکده نانوبیوتکنولوژی، پژوهشگاه فن آوری های نوین علوم زیستی جهاد دانشگاهی-ابن سینا، تهران، ایران

۳- مرکز تحقیقات ایمونولوژی، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی- درمانی تهران، تهران، ایران

۴- پژوهشکده آنتی بادی مونوکلونال، پژوهشگاه فن آوری های نوین علوم زیستی جهاد دانشگاهی-ابن سینا، تهران، ایران

## چکیده

ناباروری یکی از مشکلات عدیده پزشکی در دنیای امروز است. به طوریکه میزان آن در جهان از سال ۱۹۵۵ تاکنون ۵۰٪ افزایش یافته است و هم اکنون ۱۰-۱۵٪ از زوجها از این مشکل رنج می‌برند. با صنعتی شدن جوامع و تغییر شیوه زندگی، به مرور بر انواع گوناگون عوامل خطر ساز محیطی افزوده شده و منجر به بروز اختلالاتی در ارگان های مختلف بدن انسان شده است. ترکیبات زیانبار، نظیر سرب، استفاده از آب شرب آلوده به مواد مضر شناخته شده و ناشناخته حاصل از صنایع گوناگون نظیر ترکیبات آرسنیک، کروم، بنزن و غیره، آب و خاک کشاورزی آلوده به سموم دفع آفات و کودهای شیمیایی و به تبع آن، محصولات زراعی آلوده، استفاده از هورمونها و داروهای گوناگون در صنعت پرورش دام و طیور و وجود بقایای آنها در محصولات لبنی و گوشتی، نظیر هورمون های استروئیدی دفع شده در شیر، افزایش استفاده از مواد سنتتیک و نگهدارنده ها در صنایع غذایی، در کنار عادات تغذیه ای و رژیم های غذایی نامناسب و کمبود آنتی اکسیدانها و عناصری نظیر روی، سلنیم و مس در رژیم غذایی روزانه از جمله این عوامل خطر ساز است. همچنین، آثار جانبی زیانبار برخی داروها و مواد شیمیایی نظیر کتوکونازول و دیوکسین، تماس روزانه با انواع پرتوهای مضر در محیط زندگی و کار، نظیر پرتوهای ایکس و فرابنفش، امواج ساطع شده از فرستنده های مخابراتی و تلفن همراه، تنش های فیزیکی و روانی محیط کار و زندگی، استعمال دخانیات، کاهش تحرک و عوارضی نظیر چاقی و افزایش سن ازدواج نیز، همه و همه عواملی هستند که ممکن است به طور مستقیم و غیرمستقیم بر کاهش باروری در انسان تأثیر گذار باشند؛ از آنجائیکه، بررسی اغلب این عوامل به دلیل ماهیت چند نقشی آنها و نیز تنوع عوامل مؤثر بر باروری، پایش و اندازه گیری دقیق این عوامل و نوع ارتباط آنها را با کاهش باروری، با مشکل مواجه می‌کند و ارایه رابطه مستقیم و شفاف بین این عوامل و پارامترهای ارزیابی باروری را دشوار می‌سازد؛ همچنان جای شک و سؤال در مورد بسیاری از این عوامل و ارتباط آنها با کاهش باروری در انسان باقی است و به مطالعات بیشتری نیاز دارد. هدف از این مطالعه، بررسی اجمالی تأثیر عوامل خطر ساز محیطی به ویژه عوامل نوظهور بر کاهش باروری در انسان، است.

\* مسئول مکاتبه: محمد مهدی

آخوندی، گروه جنین شناسی،

پژوهشکده بیوتکنولوژی

تولید مثل، پژوهشگاه

فن آوری های نوین علوم زیستی

جهاد دانشگاهی-ابن سینا،

دانشگاه شهید بهشتی، تهران،

ایران.

رایا نامه:

Akhondi@avicenna.ac.ir

دریافت: ۸۹/۶/۲۷

پذیرش: ۸۹/۸/۱۲

**کلید واژگان:** باروری، زنان، عوامل خطر ساز، محیطی، مردان، ناباروری.

**نحوه استناد به این مقاله:** سروری علی، نادری محمد مهدی، حیدری مهناز، زرنانی امیر حسن، جدی تهرانی محمود، صادقی محمد رضا، آخوندی محمد مهدی. عوامل خطر ساز محیطی و کاهش باروری در مردان و زنان. فصلنامه باروری و ناباروری: سال ۱۱ (۱۳۸۹)، شماره ۴، صفحات: ۲۲۶-۲۱۱.

## زمینه و هدف

عروقی ناشی از مصرف بالای مواد غذایی پرچرب و دخانیات و نیز کاهش تحرک انسان در زندگی ماشینی، بیماری های تنفسی و انواع آلرژی با منشأ معلوم و نامعلوم و صدها عارضه دیگر است که شواهد دال بر شیوع آنها در

مطالعات اپیدمیولوژی متعدد در سال های اخیر حاکی از افزایش شیوع ناباروری<sup>۱</sup>، سرطان های مختلف، امراض قلبی-

1- Infertility

بوده‌اند (۲). ناباروری ممکن است هم معنی با عقیمی<sup>۱</sup> باشد؛ با این تفاوت که با وقوع پراکنده بارداری‌های احتمالی ناخواسته (خود به خودی) همراه است (۳). تقریباً حدود ۳۵٪ از ناباروریها مربوط به مشکلات سیستم تولید مثل زن (عامل زنانه)، ۳۵٪ مربوط به مشکلات سیستم تولید مثل مرد (عامل مردانه) و ۲۰٪ مربوط به مشکلات و ضعف‌های سیستم تناسلی زن و مرد (عوامل توأم زنانه و مردانه) و ۱۰٪ باقیمانده مواردی است که علل آن از نظر پزشکی تاکنون ناشناخته مانده است (۴).

عوامل محیطی با تأثیر مستقیم بر کلیه بافت‌های بدن از جمله بافت‌های تولیدمثلی و یا به طور غیرمستقیم، از طریق گیرنده‌های مختلفی که با سیستم‌های گوناگون در ارتباط‌اند، تأثیر می‌گذارند. به طور خلاصه، تعدادی از سیستم‌های حسگر سیستم عصبی باعث تبدیل سیگنال‌های محیطی نظیر نور، بو، صدا، دما و لمس به سیگنال‌های شیمیایی می‌شوند که بر عملکرد سیستم نورواندوکرین تأثیر می‌گذارند و باعث کنترل فعالیت‌های تولیدمثلی و رفتار جنسی می‌شوند. سیستم‌های عصبی و نورواندوکرینی تأثیرات فیزیولوژی و رفتاری متعددی بر تولید مثل دارند. عوامل هورمونی واسطه‌های شیمیایی بین محیط و ژنوم فرد هستند. سیستم ایمنی به نوبه خود، در پاسخ به آنتی‌ژن‌ها باعث آثار تعدیلی یا تخریبی بر وقایع تولیدمثلی می‌شود. سایر سیستمها نظیر تنفس، گوارش و حتی پوست می‌توانند به عنوان نوعی دریافت کننده عوامل محیطی و یا عوامل فعال بیولوژیک مرتبط با فعالیت‌های تولید مثلی عمل کنند. علاوه بر ژن‌هایی که در تنظیم نمو سلولی، تمایز و عملکرد بافت‌های تولیدمثلی دخیل‌اند، تأثیر نهایی عوامل محیطی، بر روی گیرنده‌ها، آنزیمها و سیستم پیام‌رسان ثانویه، مرتبط با تولید مثل است. دامنه این تأثیرات سیستم‌های آنزیمی را نیز دربرمی‌گیرد که مسئول متابولیسم، غیرفعال‌سازی و سم‌زدایی از هرگونه ماده فعال بیولوژیک یا ماده سمی هستند. این مفاهیم به وضوح بیانگر این است که سلامت تولیدمثل نه تنها می‌تواند با تأثیر مستقیم عوامل و مواد سمی بر آن مختل شود؛ بلکه

کشورهای صنعتی و در حال توسعه است. با پیشرفت علوم و توسعه صنایع، انسان مدرن ناچار به تغییر سبک زندگی و تحمل پیامدهای نامطلوب این تحول، در کنار رفاه نسبی حاصل از آن، گردیده است. توسعه صنایع شیمیایی، اگرچه تأثیری شگرف بر تمام حوزه‌های فعالیت بشری، نظیر پزشکی، کشاورزی، دامپروری، حمل و نقل و صنایع تولیدی گوناگون همانند داروسازی، رنگ‌سازی، تولید مواد پلاستیکی و یک بار مصرف و غیره گذاشت؛ اما با ورود این محصولات به زندگی روزمره بشر و تمایل او به استفاده از این محصولات و از سویی، زندگی اجباری یا انتخابی در کنار این صنایع، تغییرات محسوس و نامحسوس در روند زندگی و عادات معمول او به وجود آمده که باعث شده است بشر مدرن، تبعات نامطلوب این نوع زندگی را ناخواسته بپذیرد. عوارضی که نه تنها بر سلامت جسمی و روانی فرد تأثیرگذار است؛ بلکه نسل‌های آتی را نیز بی‌نصیب نخواهد گذاشت. یکی از مباحثی که در این حیطه توجه صاحب‌نظران را به خود جلب کرده است، تأثیر عوامل محیطی آسیب‌رسان بر سلامت تولیدمثلی انسان است. سلامت تولیدمثل بر اساس تعریف سازمان بهداشت جهانی (WHO)، متأثر از نهاده‌های چندگانه محیطی (شرایط فیزیکی، شیمیایی، بیولوژیک، رفتاری و اجتماعی- اقتصادی) است که ممکن است باعث ایجاد اختلال در عملکرد فیزیولوژی و یا طبیعت روانی موجود زنده شود (۱). با مشاهده افزایش میزان ناباروری در خانواده‌ها و هزینه‌های روحی- روانی و اقتصادی- اجتماعی متعاقب آن، لازم است افراد با بازبینی اساسی در شیوه زندگی و توجه بیشتر به تأثیر منفی این عوامل محیطی بر سلامت جسمی و روانی خود، پایه‌گذار جامعه‌ای متعادل و نسلی سالم در آینده باشد.

ناباروری معضلی شایع است که یک ششم زوجین بدان دچارند و اهمیت عوامل محیطی، شغلی و به ویژه عوامل ژنتیکی، در بروز آن ثابت شده است (۱). طبق تعریف، ناباروری به معنی عدم بارداری، پس از یک سال آمیزش بدون هر گونه روش پیشگیری است. تا سال ۱۹۹۸، حدود ۱۵٪ از زوجین در کشورهای غربی دچار ناباروری

1- Sterility

ممکن است بر روند اسپرماتوژنز تاثیر سوء داشته باشد. بررسیها نشان می‌دهد که میانگین دمای اسکروتوم در مردان نابارور (مبتلا به واریکوسل) بالاتر از افراد طبیعی است. اختلالات اسپرماتوژنز ناشی از دمای بالا با کاهش دما قابل رفع است. شدت این اختلالات به درجه دما و مدت زمان دمای بالا بستگی دارد. دمای بالای بیضه باعث تغییر در یکپارچگی DNA اسپرم می‌شود. شایان ذکر است که شمارش اسپرم و کیفیت منی در تابستان، در مقایسه با زمستان، پایین‌تر است (۳۰٪ کاهش). در فصل تابستان، این پارامترها در مردان مناطق معتدل و نزدیکتر به استوا به نحوی مشابه کاهش می‌یابد (۹). در این قضیه، افزایش دما عامل کلیدی محسوب می‌شود. در مطالعه عوامل خطر ساز محیطی در بروز ناباروری مردان که روی جمعیت ارتش فرانسه صورت گرفت، مشخص شد که افراد شاغل در زیر دریایی به ویژه افرادی که در زیردریایی‌های با منبع انرژی هسته‌ای یا در دماهای بالا کار می‌کنند، بیشتر در معرض ناباروری قرار دارند (۱۰). اگرچه گرم شدن مستقیم اسکروتوم یا گرم شدن ناشی از نشستن طولانی مدت به عنوان عوامل به شدت مشکوک در بروز ناباروری محسوب می‌شوند. در یک تحقیق دیگر مشخص شده است در گروه‌هایی که به مدت کوتاه در معرض دمای بالا بوده‌اند یا شدت گرما پایین بوده است، کیفیت اسپرم تغییری نکرده است (۲).

بررسیها در یک جمعیت دانمارکی نشان داد قرار گرفتن طولانی مدت مردان در معرض گرما و نیز، حضور مداوم زنان در محیط‌های پر سر و صدا، می‌تواند با بروز ناباروری در آنها مرتبط باشد (۱۱).

**پرتوها و میدان‌های مغناطیسی:** در خصوص تأثیرات منفی پرتوهای با فرکانس فوق العاده بالا، پرتوهای ایکس و فرابنفش مدارک قطعی موجود است. اگرچه پرتو درمانی طول زندگی بیماران سرطانی را افزایش می‌دهد؛ اما عوارض جانبی عمده‌ای شامل اختلالات تخمدانی و بیضه و بروز ناباروری را به دنبال خواهد داشت، که این خطرات به سن بیمار، شیوه درمان و نیز تشخیص برخی موارد شایع بدخیم بستگی دارد. بسیاری از این بیماران سرطانی، بلافاصله بعد

با تأثیر مواد و عوامل دیگر بر سایر بافتها و ارگان‌های بدن که به نوعی با تنظیم و پشتیبانی فرایندهای تولید مثلی درگیرند و به طور غیرمستقیم نیز، تأثیر می‌پذیرد (۵). تحقیقات حاکی از افزایش بروز مشکلات متعدد بیولوژیکی مؤثر بر سیستم تولیدمثلی، طی پنجاه سال اخیر است (۲ و ۶). شواهد نشان می‌دهد نه تنها در کشورهای غربی، بلکه در کشورهای در حال توسعه نیز نرخ باروری انسان در حال کاهش است (۷). بررسی‌های Ustinkina و همکاران نشان می‌دهد که دست‌کم، ۵٪ از ناباروری در مردان ناشی از آثار زیانبار عواملی نظیر پرتوهای با فرکانس فوق العاده بالا، فنولها، حلال‌های آلی، فلزات سنگین، علف کشها و سایر موارد است (۸). در میان عوامل خطر ساز محیطی، نگرانی بیشتر معطوف به مواد شیمیایی «مختل‌کننده سیستم اندوکرینی» (EDCs) است که ترکیبات مصنوعی یا طبیعی فعال از لحاظ هورمونی هستند (۷).

در اینجا به بررسی نقش این عوامل خطر ساز بر بروز ناباروری در انسان و نیز، دیگر پستانداران پرداخته می‌شود که از آنها به عنوان عوامل محیطی یاد می‌شود. این عوامل عبارتند از عوامل فیزیکی شامل نور، دما، ارتفاع، پرتو، عوامل شیمیایی شامل مواد شیمیایی طبیعی یا مصنوعی، عوامل بیولوژیک شامل ویروسها و سایر میکروارگانیسمها، عوامل رفتاری شامل تنش و اعتیاد دارویی و عوامل اجتماعی-اقتصادی شامل تغذیه، عادات، شغل، بهداشت و آموزش، با ذکر این مهم که این عوامل صرفاً عوامل کلیدی هستند و به همه عوامل اشاره نشده است.

#### عوامل فیزیکی

نتایج سوء عوامل محیطی بر باروری در مردان را می‌توان شامل کاهش سلامت تولیدمثلی در مردان، کاهش کیفیت منی، افزایش بروز سرطان بیضه و ناهنجاری‌های سیستم ادراری-تناسلی (سرطان بیضه، هایپو اسپادیاس، کریپتورکیسم)، کارایی ضعیف اسپرماتوژنز و افزایش سهم ناهنجاری‌های مورفولوژی اسپرم (۵۰٪ بیشتر) دانست.

**دما:** فعالیت‌های بدنی طولانی با افزایش دمای بدن و بیضه

#### 1- Endocrine Disrupting Chemicals

یک مطالعه، آثار زیانبار قرار گرفتن طولانی مدت در معرض امواج موبایل بر باروری موش‌های سویه C57BL به اثبات رسیده است (۱۵). در مطالعه دیگری مشخص شده است که امواج تلفن همراه باعث تغییر فراساختاری در اووسیت و نیز تغییر معنی‌دار در سیستم اندوکراین و کاهش میزان آمیزش در موش‌های سویه Balb/C می‌شود (۱۶). در زنانی که در معرض میزان زیاد میدان‌های مغناطیسی با فرکانس پایین قرار داشته‌اند، میزان سقط جنین بیشتر از زنان بارداری است که در معرض میزان کم این میدان‌های مغناطیسی بوده‌اند (۱۱). همچنین گزارش شده است که کار کردن زنان در صنایع الکترونیک با کاهش وزن تولد نوزادان آنها ارتباط معنی‌داری دارد؛ اما این نتایج قطعی نیست و آثار مضر مشابهی بر بازده IVF گزارش نشده است (۱۱).

در کنار این عوامل، شرایط خطر ساز فیزیکی، مانند حمل بار سنگین و خم و راست شدن زیاد ضمن کار ممکن است بر بازده بارداری در زنان اثر منفی داشته باشد. به ویژه زمانی که خطرات دیگری، نظیر سابقه سقط جنین یا سایر شرایط خطر ساز نیز ضمن کار آنها را تهدید کند. مکانیسم اثر این عوامل نامعلوم است و شاید اثر منفی آنها به واسطه کاهش فراهمی اکسیژن و مواد غذایی یا ایجاد اختلال در سیستم هورمونی باشد (۱۷).

#### عوامل شیمیایی

این عوامل شامل مواد شیمیایی طبیعی یا سنتتیک است. شیوع مشکلاتی نظیر سرطان بیضه و برخی ناهنجاری‌های مادرزادی، نظیر کریپتورکیدیسم یا هایپواسپادیا<sup>۴</sup> و کاهش آشکار در تولید اسپرم و کیفیت آن در جمعیت مردان رابطه نزدیکی با گسترش استفاده از مواد شیمیایی با خاصیت هورمونی دارد که «مختل‌کننده‌های اندوکراینی» نامیده می‌شوند، اما متأسفانه نظرات قطعی در این خصوص ارایه نشده است و احتمال می‌رود این تغییرات، طی نمو اتفاق بیافتند (۲۰۶). در بررسی‌های به عمل آمده مشخص شده است که در اکثر کشورهای صنعتی توسعه یافته، طی پنجاه سال گذشته، کاهش چشمگیر شاخص‌های

از پرتودرمانی عقیم نمی‌شوند؛ اما احتمالاً به یائسگی زودرس مبتلا می‌شوند. یکی از پیامدهای شایع پرتودرمانی بروز مسمومیت تخمدانی، کاهش ذخایر فولیکولی و آتروفی تخمدان در زنان تحت درمان است. اگرچه آثار حاد و مکانیسم‌های مستقیم اثرگذاری پرتودرمانی بر قدرت باروری، در حال حاضر چندان شناخته شده نیست؛ اما آخرین مطالعات بر نقش مسیرهای آپوپتوتیک که زیربنای تخریب سلول‌های زایا هستند، تأکید دارند. پرتوهای یونیزه‌کننده آثار مخربی بر عملکرد غدد جنسی در تمام سنین دارند. درجه و ماندگاری خسارات به دز، دامنه پرتودهی و سن بیمار بستگی دارد؛ به گونه‌ای که زنان مسن‌تر در معرض خطر بیشتری قرار دارند. فولیکول‌های تخمدانی در مقابل پرتوهای یونیزه‌کننده و نیز عوامل شیمی‌درمانی که به DNA صدمه می‌زنند، به نحوی مشهود آسیب‌پذیرند. تخلیه کامل ذخیره فولیکول‌های ابتدایی، متعاقب پرتودرمانی شدید رخ می‌دهد و دزهای پایین‌تر تنها باعث تخلیه جزئی ذخیره فولیکول ابتدایی می‌شوند (۱۲).

تحقیقات نشان می‌دهد میدان‌های مغناطیسی با فرکانس پایین می‌توانند بر باروری موش‌های صحرایی نر و ماده آثار سوء داشته باشند (۱۳). بررسیها نشان می‌دهد پرتوهای الکترومغناطیسی ساطع شده از تلفن‌های همراه متداول (GSM) با فرکانس ۹۰۰MHZ، باعث کاهش توان تولیدمثلی در مگس *Drosophila melanogaster*<sup>۲</sup> که به مدت ۶ دقیقه طی ۵-۲ روز اول روزهای بلوغ در نزدیکی آنتن موبایل قرار گرفتند، به میزان ۲۰-۱۵٪ می‌شود. تأثیر منفی میدان GSM بر باروری حشرات نر و ماده، از طریق کاهش میزان فرآیندهای سلولی<sup>۳</sup>، طی نمو غدد جنسی است (۱۴).

از سویی، آخرین گزارشها، هرچند غیرقطعی، حاکی از آثار منفی امواج موبایل و فرستنده‌های مخابراتی بر اسپرم و باروری در مردان می‌باشد. پزشکان بر این باورند که این آثار می‌تواند ناشی از امواج الکترومغناطیس این دستگاه‌ها باشد و البته مطالعه‌ها در این زمینه همچنان ادامه دارد. در

- 1- Global System for Mobile telecommunications
- 2- *Drosophila melanogaster*
- 3- Cellular processes

4- Hypospadias

بررسی دقیق آثار مخرب عوامل محیطی بر تولیدمثل انسان تنها در سال‌های اخیر مورد توجه دقیق‌تری قرار گرفته، از این رو، متأسفانه اطلاعات قابل اعتماد محدودی از سال‌های پیشین در دست است. در میان عوامل خطر ساز محیطی، نگرانی بیشتر به مواد شیمیایی مختل‌کننده سیستم اندوکرینی معطوف شده است که فعالیتی مشابه با فعالیت هورمون‌ها از خود نشان می‌دهند. این مواد ترکیبات مصنوعی یا طبیعی هستند که می‌توانند ارتباطات عادی بافت و سیستم اندوکرینی، به ویژه سیستم اندوکرینی مرتبط با تولیدمثل، را مختل نمایند (۷).

طیف وسیعی از مواد شیمیایی که بی‌ضرر نامیده می‌شود، می‌توانند برای سیستم تولیدمثل نر زیان بار و دارای آثار منفی دراز مدت بر نمو آن باشند. تماس خرگوش‌های در حال نمو با آلاینده‌های صنعتی آب آشامیدنی (مخلوطی از آرسنیک، کروم، سرب، بنزن، کلروفورم، فنل و تری کلرواتیلن)، آلکیل فنلها (نظیر اکتیل فنل)، محصولات جانبی ضد عفونی‌کننده‌های آب (مانند دی‌بروموآستیک اسید)، آفت‌کش‌های ضد‌آندروژنی (مانند P و P-DDT و وینکلوزولین<sup>۳</sup>) و پلاستی سائزها<sup>۴</sup> نظیر دی بوتیل فتالات، باعث ناهنجاری‌های نوری بیضه‌ای<sup>۵</sup> می‌شود. آسیب‌هایی نظیر «کارسینوما درجا»<sup>۶</sup> که باعث نئوپلازی سلول زاینده اینتراتوبولار (زمینه ساز بروز تومورهای ژرم سل در انسان) می‌شود و «اختلال نوری<sup>۷</sup> آکروزومی» که با تقسیم یک کروموزوم دیس پلاستیک توسط دو یا چند اسپرماتید مشخص می‌شود (زمینه ساز ناهنجاری‌های هسته‌ای-آکروزومی)، نمونه‌هایی از آن هستند.

آلاینده‌های محیطی که در تحقیقات مختلف از لحاظ ارتباط با سلامت تولید مثل انسان و حیوان بررسی شدند، عبارتند از آلاینده‌های محیطی شایع در آب آشامیدنی (نظیر ترکیب آرسنیک، کروم، سرب، بنزن، کلروفورم، فنل و تری کلرواتیلن، آلکیل فنلها (اکتیل فنل)، محصولات جانبی

گامتوژنز، حتی در افراد بارور مسأله‌ای قابل توجه بوده است (۹). اختلال در گامتوژنز ممکن است با تغییر در شکل و اختلال حرکتی اسپرم یا توان بارورسازی سلول‌های جنسی یا کاهش تولید آنها همراه باشد. مراحل بعدی اختلالات اسپرماتوژنز (آزوسپرمی، اولیگواسپرمی) ممکن است با بروز ناهنجاری در نقش اندوکرینی سلول‌های سرتولی یا سلول‌های لایدیگ ظاهر شود. آسیب‌های وارده به گامتوژنز هم با تأثیر مستقیم عوامل محیطی بر عناصر زایا<sup>۱</sup> یا به احتمال بیشتر، از طریق ایجاد اختلال در مکانیسم‌های غیر هورمونی و بر هم‌کنش‌های بین سلولی در سلول‌های زایا یا سوماتیک، اتفاق می‌افتد که بعدها با تغییر در نقش اندوکرینی گنادها این قضیه تشدید می‌شود (۸).

در سندرم عدم تشکیل بیضه (TDS)<sup>۲</sup> نیز که بخشی از اختلالات تولید مثلی در جنس نر (کریپتورکیدیسم، هایپواسپادیاس، ناباروری و سرطان بیضه) نشان دهنده یک بیماری نوری اساسی است، احتمال می‌رود که ناشی از اختلال نوری غدد جنسی در دوران جنینی باشد و ممکن است در اثر عوامل ژنتیکی، محیطی یا شیوه زندگی یا ترکیبی از این دو عوامل محیطی بتوانند بر سیستم اندوکرینی مرتبط با تولیدمثل مؤثر باشد (۱۸).

اکثر انسانها تأثیرات زیانبار عوامل مختلف موجود در محیط (از جمله فلزات) را به طور آگاهانه یا ناآگاهانه به صورت مکمل غذایی، از طریق آب و غذای آلوده یا در تماس با خاک، غبار یا هوای آلوده، دریافت می‌کنند. برخی از فلزات، سموم تولیدمثلی محسوب و به عنوان "مختل‌کننده‌های آندوکرینی (EDCs)" شناخته می‌شوند. اگرچه مواجهه با برخی از این فلزات سمی اجتناب ناپذیر است؛ مطالعات انسانی راجع به پیامدهای تماس انسان با آنها و سطوح هورمونی تغییر یافته ناشی از آنها ناشناخته مانده است. کادمیوم و سرب از جمله فلزاتی هستند که بیشترین مطالعه در خصوص تغییر سطوح هورمونی توسط فلزات، به آنها اختصاص یافته است (۱۹).

3- Vinclozolin  
4- Plasticizer  
5- Testicular dysgenesis  
6- Carcinoma in situ  
7- Dysgenesis

1- Germinative  
2- Testicular Dysgenesis Syndrome

مواد با قدرت کم: بیس فنول A، اکتیل فنول، نانیل فنول و آفت‌کش‌هایی مانند کلردکان، DDT، دایلدین، اندوسولفان، P, P' - متوکسی کلر، توکسافن  
 مواد با خاصیت ضد استروژنیک: P, P'-DDE، فتالات‌های خاص مانند DBP و DEHP و آفت‌کش‌های لینوران، پروسی میدون<sup>۲</sup> و متابولیت‌های وینکلوزیلین، هیدروکسی فلوتاماید. تأثیر دراز مدت عوامل مضر محیطی بر انسان هنوز به طور قطع مشخص نشده است. اثر مواجهه درازمدت با مواد سمی بر تولیدمثل و مکانیسم اثر آنها یا به خوبی مشخص شده و یا نامعلوم است (۹).

امکان بروز ناهنجاری‌هایی، نظیر هایپواسپادیاس و کریپتورکیڈیسم در فرزندان پسری که در دوران جنینی در معرض اختلالات هورمونی بوده‌اند، زیاد است؛ اما هنوز دلیل قطعی اثر استروژن‌های محیطی بر افزایش ناهنجاری‌های تولید مثلی، شناخته نشده است. همچنین، مطالعات انجام شده دلیل کافی برای رد این مطلب را نیز ارائه نکرده‌اند (۲۳). دی‌کلرودی‌فنیل‌تری‌کلرواتان (DDT) باعث کاهش تحرک اسپرم و افزایش ناهنجاری‌های مورفولوژیک در اسپرم می‌شود که احتمال می‌رود ناشی از آثار استروژنیک آن باشد که باعث ناهنجاری‌های اندوکرائینی می‌شود. همچنین دی‌کلرودی‌فنیل‌تری‌کلرواتان (DDE) که دارای اثرات آنتی‌آندروژنیک است، اثری مشابه بر اسپرم دارد. پاپیروتروئیدها<sup>۳</sup> (حشره‌کش‌های سنتتیک) و سموم ارگانوفسفره نیز باعث اختلالات حرکتی در اسپرم می‌شوند. آلودگی با DDT می‌تواند باعث بر هم زدن تعادل هورمونی و قاعدگی در زنان گردد. Windham و همکاران، کاهش تدریجی طول فازلوتتال و سطوح متابولیت پروژسترون را در آلودگی با DDE در زنان مهاجر آسیای جنوبی شرقی مقیم کالیفرنیا گزارش کرده‌اند (۷). Ouyang و همکاران نیز به رابطه بین کاهش سیکل قاعدگی و آلودگی به DDT اشاره کرده‌اند (۷). برخی مطالعات نشانگر رابطه بین کاهش باروری در مردان با تماس فتالات (استرها یا a-فتالیک اسید)، به ویژه در

ضد عفونی کننده‌های آب (دی‌بروموآستیک‌اسید، DBA)، آفت‌کش‌های ضد آندروژنی (P و P'-DDT و وینکلوزین) و پلاستی سایزرها (دی بوتیل فتالات، DBP) که نتایج مطالعه در موارد فوق بر روی خرگوشها نشان می‌دهد که فقط DBA در دوران جنینی بر نمو ارگان تولید مثلی جنس نر آثار مخرب دارد و باعث کاهش تعداد اسپرم انزالی می‌شود. تمام موارد فوق، بر نمو سلول‌های زایا<sup>۱</sup> از لحاظ کیفی تأثیر مخرب داشتند؛ اما به جز یک مورد، از لحاظ کیفی بر روند اسپرماتوزن تأثیری نداشتند (۲۰).

ترکیبات شیمیایی، داروها، محلولها و آلاینده‌های محیطی می‌توانند آثاری آگونیستی یا آنتاگونیستی با هورمون‌های استروئیدی، همچون استروژنها و آندروژنها داشته باشند. این هورمونها تأثیر به سزایی بر سیستم تولید مثلی، همئوستازی سلول و نمو آن دارند. زنهورمونها، دیوکسینها و گلیکول اترها نقشی زیان‌بار در سلامت باروری انسان و افزایش وقوع سرطان‌های بیضه و پستان دارند. زنهورمون‌های مخرب، مانند آفت‌کشها (اندوسولفان، DDE، DDT و کلردان و ...)، انواع رنگها (فنل رد، رنگ‌های نقاشی و ...) و مواد حاصل از تجزیه مواد پلاستیکی (بیس فنل A) فعالیت آگونیستی یا آنتاگونیستی با هورمون‌های استروئیدی دارند (۲۱).

استروژن‌های محیطی می‌توانند باعث اختلالات سیستم اداری-تناسلی شده و بر کیفیت اسپرم تأثیر بگذارند. مواجهه با فلزات سنگین، نظیر سرب و کادمیوم، آثار سمی بر اسپرم دارد. در مقابل، روی و سلنیوم در رژیم غذایی باعث جلوگیری از آسیب‌های وارده به بیضه، در برابر مقادیر کم کادمیوم، می‌شود (۲۲).

مواد استروژنیک عبارتند از:

مواد با قدرت بالا: نظیر دی‌اتیل‌استیل‌بسترول، اتینیل استرادیول (جزئی از قرص ضد بارداری)  
 مواد با قدرت متوسط: فیتو استروژنها مانند ایزوفلاونونها (مانند جنیستئین و دایدزین) کورن استانها (مانند کورن استرول)، لیگنانها

2- Procymidone  
 3- Pyrethroid

1- Germ cell

موش‌های صحرایی نر محرز است؛ اما مصرف روزانه  $120-250 \text{ mg/kg.BW}$  آن با استفاده از گاوآژ به مدت ۶۰ روز بر اندام‌های تناسلی آنها تأثیر عمده‌ای نداشته و تنها تعداد و تحرک اسپرمها را اندکی کاهش داده است (۲۵).

دی اتیل استیل بسترون (DES) دارویی است که در چند دهه اخیر برای پیشگیری از خطرات سقط جنین به کار می‌رفت؛ اما برای جنین بسیار سمی بود. در مادران تحت درمان با این دارو، شیوع سرطان دستگاه تناسلی و بروز ناهنجاری در فرزندان دختر افزایش می‌یابد و حتی در فرزندان پسر آنها باعث کاهش تعداد و کیفیت اسپرم می‌گردد. زنهورمونها از طریق ایجاد تغییر در ترشح FSH و LH بر باروری تأثیر منفی می‌گذارند. از سویی، با دستکاری مسیرهای آنزیمی باعث اختلالات اندوکروینی می‌شوند؛ به گونه‌ای که با جلوگیری از عمل آنزیم‌های اصلی در آنابولیس تستوسترون مانع تولید تستوسترون می‌شوند یا مسیر کاتابولیس برای حذف آن را فعال می‌کنند. تماس پسران در دوران بلوغ با موادی که فعالیت آنتی-آندروژنی دارند می‌تواند باعث تأخیر در بروز صفات جنسی شود (۲۱). کتوکونازول یک ایمیدازول و ضد قارچ است که در برخی موارد باعث رشد غیرعادی پستان<sup>۳</sup> در مردان می‌شود. تجویز طولانی آن در مردان بالغ می‌تواند باعث اولیگوسپرمی، آزواسپرمی و کاهش میل جنسی شود. آنزیم ۱۷ بتا-هیدروکسیلاز که برای ساختن تستوسترون لازم است، توسط چنین موادی در سلول‌های لاپدیگ غیرفعال می‌شود. برخی آفت‌کشها، مانند اندوسولفان، میرکس<sup>۴</sup> و یا OP و DDT به طور غیرمستقیم، باعث کاهش و حذف آندروژنها از طریق فعال کردن برخی آنزیم‌های کبیدی می‌شوند و باعث تأخیر در بروز صفات جنسی در پسران و کاهش تعداد اسپرم در افراد بالغ می‌شود (۲۱). برخی آفت‌کشها باعث تخریب استروئیدها و زنبیوتیکها می‌شوند. ترکیبات با فعالیت شبه آندروژنی و استرادیول با سرکوب کردن LH، FSH و تستوسترون می‌توانند روند اسپرم‌سازی

کشورهای توسعه‌یافته است. این ترکیبات، گروهی از ترکیبات شیمیایی صنعتی با مصارف تجاری گسترده، نظیر محصولات آرایشی (عطرها، لوسیونها) هستند. رنگها و متداول‌ترین آنها، یعنی پلاستی سائزها که در غذا، صنایع ساختمانی، وسایل پزشکی و محصولات دارویی به کار می‌روند، نیز از جمله این ترکیبات هستند. DEHP<sup>۱</sup> فراوان‌ترین نوع فتالاتها در محیط است (۲۴). بررسی‌های Hsu و همکاران نشان داد که تماس با سرب احتمالاً اثر منفی خود را بر منی از طریق فعال کردن یکی از مسیرهای تولید انواع اکسیژن فعال شده (ROS) می‌گذارد (۲۲). اسپرماتوزوای انسان، حساسیت خاصی به آسیب پراکسیداتیو دارد؛ زیرا حاوی سطوح بالایی از اسیدهای چرب غیر اشباع با چند پیوند دوگانه است و توانایی زیادی در تولید ROS و عمدتاً، آنیون سوپراکسید و هیدروژن پراکسید دارد. آنتی‌اکسیدان‌هایی نظیر ویتامین E (آلفا توکوفرول)، ویتامین C (آسکوربیک) و کاروتنوئیدها قادرند تعادل مناسب پرواکسیدانت-آنتی‌اکسیدان (استرس اکسیداتیو) را حفظ کنند و با جلوگیری از آسیب‌های اکسیداتیو به DNA اسپرم، از یکپارچگی ژنتیکی سلول‌های اسپرم، محافظت نمایند (۲۲).

پی-ترت-اکتیل فنول (OP)<sup>۲</sup> ماده حاصل از تجزیه آلکیل فنل اتوکسیلات است که عموماً به عنوان سورفکتانت به کار می‌رود. OP به طور انتخابی به گیرنده استروژن متصل می‌شود؛ اما تأثیر آن بر جنس نر با گزارش‌هایی ضد و نقیض همراه است. تجویز دزهای مختلف OP ( $20 \text{ mg/kgBW}$ ) ۵۰ و ۱۲۵ با گاوآژ به موش‌های صحرایی نر و ماده به مدت ۶۰ روز (معادل ۱/۵ چرخه اسپرماتوژنز) باعث کاهش وزن بدن، به ویژه در دزهای بالا، گردید. همچنین، دو دز بالاتر باعث ایجاد توده سلول‌های زاینده در لوله‌های منی‌ساز شد. دزهای متوسط OP، باعث کاهش ۱۳ درصدی تحرک اسپرم و در کلیه دزها، باعث افزایش درصد اسپرم‌های بی‌تحرک می‌شود. در نتیجه با اینکه اثرات OP بر سیستم تناسلی

3- Gynecomastia  
4- Mirex

1- Di- 2- Ethylhexyl Phthalate  
2- P- tert - Octylphenol



FSH را در خون افزایش می‌دهد و باعث کاهش وزن بیضه، پدیدیدیم و پروستات در موش صحرایی می‌شود. از سویی، این ماده اثر ضد استروژنی بر رده سلولی کارسینومای پستانی (MCF-7) در موش صحرایی داشته است (۲۱). TCDD از سه طریق اثر ضد استروژنی خود را نشان می‌دهد:

الف- ممانعت از ساخت گیرنده استروژنی (ER)<sup>۱</sup>  
ب- ممانعت از اتصال ER به ERE<sup>۲</sup> که یک توالی خاص DNA در پروموتور هدف است.

ج- برهم‌کنش با کوآکتیواتورها و کورسپانورها  
طی یک مطالعه میمون‌هایی که به مدت ۴ سال در معرض TCDD قرار داشتند، به اندومتریوز مبتلا شدند. اما در مورد رابطه TCDD با اندومتریوز در انسان نظرات ضد و نقیضی وجود دارد. آخرین بررسیها نشانگر اثر ضد پروژسترونی آن است (۲۱).

گلیکول اترها، رده‌ای از حلال‌های بی‌رنگ آلی هستند که در آب و بسیاری از حلال‌های آلی، قابل حل می‌باشند. این خاصیت باعث کاربرد وسیع آنها در تولید رنگ لاک، رنگ نقاشی، رنگ‌های دیگر، جوهرها و مواد پاک‌کننده و صابون‌های مایع می‌شود (جدول ۱).  
گلیکول اترها شامل دو خانواده‌اند:

مشتقات گلیکول اتیلن (گروه E) ۲- مشتقات گلیکول پروپیلن (گروه P)

میزان ابقاء گلیکول اترها توسط تنفس بسیار بالاست (یعنی ۷۰٪ برای ۲- متوکسی اتانول (MG) و ۵۷٪ برای بوتیل گلیکول (BG)). افزون بر آن، جذب پوستی آن بسیار بالاست. MG به سرعت از سد جفتی عبور می‌کند، به گونه‌ای که ۵ دقیقه پس از تماس مادر با آن در اجزای جنین یافت می‌شود. شواهد مبین خاصیت سمی آنهاست (۲۱).

گلیکول اترها به سرعت متابولیزه می‌شوند. اترها در عرض چند دقیقه، در جریان خون یا مخاط هیدروکسیله می‌شوند و معمولاً در مایعات بیولوژیک قابل شناسایی

را بر هم بزنند. تماس با مقادیر زیاد زنهورمونها در دوران جنینی، دوره کودکی و یا حتی بلوغ می‌تواند مانع ترشح FSH و متعاقب آن، مانع تکثیر ضعیف سلول‌های سرتولی در بیضه و در نهایت، موجب اولیگوزوسپرمی و یا آزوسپرمی غیرقابل برگشت در دوران بلوغ شود. همچنین تماس با این مواد پس از تولد، باعث کاهش چشمگیر ترشح FSH می‌شود. دی اتیل استیل بسترول (DES) مانع تحلیل مجرای مولرین می‌شود. همچنین، باعث ناهنجاری (بد شکلی) رحمی از طریق سرکوب ناپایدار فاکتور Wnt-7a در طی زندگی جنینی می‌شود. ژن Wnt-7a باعث هدایت نموی محور قدامی- خلفی دستگاه تناسلی می‌شود و در الگوی عضله صاف رحمی و حفظ نقش عملکرد رحم در افراد بالغ نقش اساسی دارد. همچنین، باعث تغییر در میزان هورمون‌های استروئیدی جنسی در دستگاه تناسلی زنان می‌شود (۲۱).

دیوکسین: هیدروکربن‌های هالوژنی آروماتیک (HAHS)، مانند Polychlorinated dibenzo-p-dioxin ها و Biphenyl ها و Dibenzofuran ها و ترکیبات وابسته آنها، گروه متنوعی از آلاینده‌های گسترده محیطی مقاوم را شامل می‌شوند. 2,3,7,8-tetrachloro dibenzo-p-dioxin (TCDD, Dioxin) از لحاظ زیستی، فعال‌ترین و سمی‌ترین عضو این گروه از ترکیبات محسوب می‌شود که تومورزایی، مسمومیت ایمنی، کبدی و جلدی، کشنده بودن و اثرگذاری بر تولد و اختلالات هورمونی و القاء آنزیم‌هایی نظیر سیتوکروم P450 |A| میکروزومی (CYP|A|) و فعالیت منواکسیژنازی مربوط به آن و آریل هیدروکربن هیدروکسیلاز (AHH)، از جمله آثار مخرب آن است. ایزوزیم |A| P450 در فعال‌سازی و سم‌زدایی هیدروکربن‌های پلی‌سیکلیک آروماتیک شرکت دارد که بسیاری از آنها سرطان‌زا هستند (۲۱).

مطالعات Hurst و همکاران نشان داده است که TCDD قادر به عبور از سد جفتی و رسیدن به جنین است. این ماده در موش‌های صحرایی و همستر باعث کاهش تعداد اسپرم پدیدیدیمی و انزالی و بلوغ دیررس و در نوزادان ماده آنها باعث کاهش وزن تخمدان و کاهش باروری شده است. دیوکسین دارای آثار پروآپوتوتیک است. همچنین برخلاف زنهورمونها، مانع لوپ فیدبکی LH شده و میزان LH و

1- Estrogen Receptor  
2- Estrogen Response Element



جدول ۱. تأثیر تماس با توکسینها بر زنان و مردان (برگرفته از مطالعات Schettler در سال ۲۰۰۳)

نام توکسین	تأثیر بر زنان	تأثیر بر مردان
پرکلرواتیلن (مایع پاک کننده خشک)	تعویق آبستنی، سقط جنین (داده‌های متناقض)	--
تولون (جوهرها، روکشها، گازولین، مواد آرایشی و چسبها)	کاهش باروری، سقط جنین	سقط جنین در همسران، تغییرات هورمونی، کاهش تعداد اسپرم
فتالاتها (پلاستی سایزهای افزوده شده به پلاستیکهایی نظیر پلی‌وینیل کلراید (PVC)، همچنین استفاده وسیع در تولید مواد آرایشی)	کاهش باروری، سقط جنین، مشکلات بارداری نظیر پری اکلامپسی	آسیب به اسپرم
بیس فنل A (منومر به کار رفته در تولید پلاستیکهای پلی کربونات و رزین‌های گوناگون)	آنوپلوییدی میوزی (تنها در موش دیده شده و در انسان بررسی نشده است)	کاهش تعداد اسپرم (تنها در جوندگان دیده شده و در انسان بررسی نشده است)
فرم آلدهید (رزین‌های به کار رفته در تخته‌های پلاستیکی، تخته‌های چند لایه، عایق یا روکش، مواد آرایشی، آزمایشگاه، محصولات لاستیکی، رنگها)	قاعدگی نامنظم، سقط جنین، کاهش باروری	--
گلیکول اترها (کوتاه زنجیر اولیه) (الکترونیک، ضد یخ، جوهرها، رنگها، لاک الکل، رنگ نقاشی، صنعت چاپ، مواد آرایشی، عکاسی، برخی آفت‌کشها)	سقط جنین، ناباروری	کاهش تعداد اسپرم
سرب (رنگ ساختمانی، باتریها، صنایع الکترونیک، سرامیک، جواهرسازی، چاپ، مهمات، پلاستیک پی‌وی‌سی)	سقط جنین	کاهش تعداد اسپرم، کاهش باروری
ترکیبات حلال	ناباروری، کاهش باروری، سقط جنین، اختلالات قاعدگی، کاهش میزان LH	اسپرم غیرطبیعی، سقط جنین در همسران، ناباروری (داده‌های ضد و نقیض)
هیدروکربن‌های کلردار (برخی آفت‌کشها، چوب، نگهدارنده‌ها، دیوکسینها، PCBها)	ناباروری، تعویق آبستنی، اندومتریوزیس، اختلال نموی اووسیت و کاهش تشکیل بلاستوسیست (مطالعات جانوری)	آسیب اسپرم
آفت‌کشها	تلفات جنینی، آسیب به جنین قبل از لانه‌گزینی در دزهای پایین (مطالعات جنینی)	کاهش تعداد اسپرم (EDB, DBCP, 2,4D, alachlor, atrazine, diazinon) تعویق در بارداری همسران
دود سیگار	ناباروری، کاهش باروری	کاهش تعداد اسپرم در فرزندان مادران سیگاری، عدم بارداری، (داده‌های متناقض)

مطالعات Berger و همکارانش نشان داد که تجویز خوراکی اتیلن گلیکول منومتیل اتر به زنان، طی ۱۴ روز، باعث کاهش تعداد اووسیت‌های آزاد شده و اختلال در IVF گردد. همچنین، بررسی‌های Carney و همکاران روی موش‌های صحرائی ماده که در معرض مقادیر بالا و متوسط پروپیلن گلیکول منومتیل اتر قرار گرفتند، نشان می‌دهد که این موشها با کاهش باروری، چرخه تولیدمثلی طولانی، کاهش وزن تخمدان و آتروفی هیستولوژیک تخمدان مواجه شده‌اند (۲۱). بررسیها نشان می‌دهد که متابولیت‌های اسیدی و آلدئیدهای گلیکول اترها باعث اختلال در چرخه سلولی و

نیستند. مواد شیمیایی، مانند فتالات استر (DEHP) که در تولید مواد پلاستیکی و جوهر به کار می‌روند باعث آتروفی بیضه در حیوانات آزمایشگاهی می‌شوند؛ ولی اثر آن بر انسان همچنان ناشناخته است (۲۱). در یک بررسی در ایالات متحده آمریکا، مشخص شد که در زنان شاغل در کارخانه‌های تولید نیمه رساناها (۱۹۸۰-۱۹۸۹) که در معرض ترکیب حاوی اترهای اتیلن گلیکول هستند، خطر بروز سقط خود به خودی و ناباروری تحت بالینی<sup>۱</sup> افزایش می‌یابد.

1- Subfertility

جدول ۲. تماس مادران باردار با توکسینها و آثار آن بر فرزندان نر و ماده (برگرفته از مطالعات Schettler در سال ۲۰۰۳)

نوع ماده توکسیک	فرزندان ماده	فرزندان نر
سورفکتانتها (نانیل فنول، اکتیل فنول)	بلوغ زودرس (خوک)	کاهش سطح FSH و اندازه بیضه (گوسفند)
بیس فنول - A (منومر پلاستیکی در پلی کربونات)	بلوغ زودرس، چاقی، اختلال در تقسیمات اووسیت (آنوپلوئیدی)، ماسکولینیزاسیون، سیستم عصبی مرکزی،	اختلال نمودی پروستات، زنانه شدن سیستم عصبی مرکزی
فتالاتها (مواد افزودنی به پلاستیکها و مواد آرایشی)	--	بروز بدشکلیها در سیستم تناسلی، کاهش تستوسترون، کاهش تعداد اسپرم، سندروم دیسژنریس بیضه
مواد شیمیایی صنعتی (دیوکسین، فورانها، PCBها)	بدشکلیها سیستم تولیدمثل، کاهش باروری و کاهش زودرس ناباروری متاثر از سن، (جوندگان) کاهش تعداد فولیکول (جوندگان)	کاهش تعداد اسپرم (انسان، جوندگان)، کاهش توان بارورسازی اسپرم (PCBها)، اندامهای تولید مثلی تغییر یافته (جوندگان)
آفتکشهای ارگانو کلره	تعویق آبستنی (انسان)	افزایش مشکلات تولد (DDT در انسان) و بدشکلیهای دستگاه تناسلی، آتروفی بیضه و اختلالات تولید اسپرم (جوندگان)
سایر آفتکشها	--	بدشکلی سیستم تناسلی (جوندگان)، بلوغ دیررس و اختلال در عملکرد آندروژنها
دی اتیل استیل بسترول	بدشکلی سیستم تناسلی، سرطان واژن (انسان، جوندگان)، تغییر در پاسخدهی هورمونی (جوندگان)	بدشکلی سیستم تناسلی، کاهش تعداد اسپرم (جوندگان)
اتیل اتر	کاهش باروری (جوندگان)	--
محصولات جانبی مواد ضد عفونی کننده آب	کاهش تعداد فولیکول (خرگوش)	--
سیگار کشیدن	--	کاهش تعداد اسپرم (انسان)
آرسنیک	تومور تخمدانی (جوندگان)	--

در نهایت، نتایج تحقیقات بیولوژی مولکولی مبین سمیت گلیکول اترها بر روی سیستم تولیدمثل است. چرا این مولکولهای شیمیایی خطرناکتر از هورمونهای متناظر هستند؟ چندین مکانیسم احتمالی برای سمیت ترکیبات زنوبیوتیک با فعالیت‌های هورمونی قابل ذکر است:

آلودگی به این ترکیبات می‌تواند در دوره‌ای از نمو اتفاق بیفتد که هورمون‌های طبیعی ترشح نمی‌شوند یا غیرفعالند و این مسئله می‌تواند باعث فعال‌سازی گیرنده‌های هورمونی در زمان یا مکانی نادرست و در نهایت موجب ناهنجاری‌های نمودی گردد.

انحرافات کروموزومی و ریز هسته‌ها<sup>۱</sup> می‌شوند. تیمار سلولها با دزهای پایین متوکسی آلدهید (۰/۷ml) باعث عدم تفرق صحیح کروموزومی و عدم تشکیل دوک میتوز در آنها می‌شود. گلیکول اترها می‌توانند باعث آسیب به DNA، آن‌گونه که در سلول‌های زایا بروز می‌یابد، گردند. نتیجه حاصل از این مطالعات می‌تواند دلایل سقط خود به خودی، ناهنجاریها و سرطان‌های بیضه‌ای را در افرادی که در تماس با گلیکول اترها هستند، توضیح دهند (۲۱).

داده‌های اپیدمیولوژیک حاصل از آزمایش‌های روی موجود زنده و در شرایط آزمایشگاهی بر روی حیوانات و

1- Micronuclei

جنسی و اختلال در وظایف آنها هنوز به درستی مشخص نشده است. هرچند برخی آثار موضعی آن مشخص شده اما به تحقیقات بیشتری نیاز است.

در مطالعه‌ای که به مقایسه تعداد و انواع مشاغل مراجعه کننده به متخصصین مختلف (اورولوژی، جنین شناسی، بیماری‌های عفونی و زنان و زایمان) مرتبط با درمان ناباروری پرداخته شده بود از طرف کلیه گروه‌های متخصص، تماس با مواد شیمیایی، تماس با گرما و مشاغل دور از خانه به عنوان بیشترین عوامل مؤثر در بروز ناباروری اعلام شده بود (۲۸).

بررسیها نشان می‌دهد تنش‌های طولانی یا شدید باعث عدم تخمک‌گذاری و آمنوره<sup>۳</sup> در زنان و کاهش تعداد و تحرک اسپرم و تغییرات مورفولوژیک آن در مردان می‌شود. همچنین، اختلالاتی نظیر ناتوانی جنسی، انزال برگشتی، اولیگواسپرمی با عامل تنش‌های روانی در مردان نابارور گزارش شده است. انواع فعالیت‌های شغلی تنش‌زا، شامل بازاریابی، رزم و آموزش‌های رزمی مرتبط با کاهش سطوح تستوسترون پلازما گزارش شده است (۵). از سویی، هیجان‌ناحین ارزایی یا درمان ناباروری در زوجین ممکن است با اولیگواسپرمی همراه باشند که مواردی نیز گزارش شده است. تأثیر تنش‌های فیزیکی بر کاهش سطوح تستوسترون به دلیل کاهش سطح LH نیز گزارش شده است. وجود "پپتیدهای تنش"، نظیر بتا-اندروفین و فاکتور آزادکننده کورتیکوتروپین (CRF)<sup>۴</sup> در بیضه افرادی که تحت تنش بوده‌اند، احتمال نقش پاراکراینی مهم آنها را در بروز اختلالات گامتوژنز و نقش اندوکراینی بیضه تقویت می‌کند (۵). ورزش‌های سنگین و رژیم غذایی نامناسب نیز در بروز ناباروری در زنان و مردان مؤثر است و بارها از آنها به عنوان عوامل تنش‌زا یاد شده است (۵). بررسیها نشان می‌دهد که در زوجین تحت درمان ناباروری که حین درمان از استرس کمتری برخوردارند، نتایج درمان بهتری حاصل می‌شود. طی مطالعاتی تأثیر فشارهای روحی بر بروز

هورمون‌های استروئیدی طبیعی به پروتئین‌های سرم نظیر SSBG متصل می‌شوند. اتصال به این پروتئینها برای انتقال این هورمون‌های آب‌گریز و تعیین سطوح قابل دسترس هورمون‌های آزاد نیاز است. نکته جالب توجه این است که زنهورمونها به نحوی ضعیف به SSBG متصل می‌شوند و از این رو، سطوح آزاد و قابل دسترس آنها نسبتاً بالاست و این مسئله توان آنها را دو چندان می‌کند.

پایداری زنبوبوتیکها بیشتر از هورمون‌های استروئیدی است و نرخ حذف آنها کمتر است؛ لذا تماس طولانی مدت با آنها می‌تواند خطرات تجمع سم را به دنبال داشته باشد (۲۱). بروز بیماری‌هایی مانند اندومتریوز که یکی از عوامل ناباروری در زنان است، می‌تواند ناشی از تأثیر سوء شرایط و عوامل مخرب محیطی باشد که احتمالاً در اثر عدم تعادل هورمونها و آفت‌کشها رخ می‌دهد (۲۶). در جداول ۱ و ۲، فهرستی خلاصه از انواع مواد شیمیایی که می‌توانند تأثیر منفی بر باروری انسان داشته باشند، آورده شده است (۲۷).

#### عوامل بیولوژیک

این عوامل شامل ویروسها و میکروارگانیزمها می‌باشد. نقش این عوامل در بروز بیماری‌های تولیدمثلی و کاهش باروری حاصل از آنها به لحاظ اینکه منشاء پاتولوژیک این بیماریها و نحوه اثرات آنها تا حد زیادی معلوم و گسترده است خارج از این بحث می‌باشد.

#### عوامل رفتاری

**تنش**<sup>۲</sup>: بیش از نیم قرن پیش، Selye، تنش را این‌گونه تعریف کرده است: تنش شامل انواع پاسخ‌های حاصل از محرک‌های نامطلوب یا بالقوه نامطلوب است. بسیاری از این محرکها منشاء محیطی دارند و برخی ناشی از پاسخ شخص به عوامل محیطی است و برخی منشاء روانی دارد. تفاوت‌های فرهنگی، شغلی و بسیاری از تفاوت‌های رفتاری دیگر می‌توانند باعث تعدیل یا تشدید پاسخ تنش شوند و تغییر در عملکرد تولید مثلی را به دنبال داشته باشند. تأثیر مستقیم هورمون‌های تنش (کورتیکواستروئیدها) بر غدد

3- Amenorrhae

4- Corticotropin Releasing Factor

1- Sex Steroid- Binding Globulin

2- Stress

ناباروری ثابت شده است (۲۹). هرچند در برخی مطالعات دیگر تأثیر منفی استرس بر بازده IVF به اثبات نرسیده است (۳۰). همچنین تحقیقات در حوزه جانوری نشان می‌دهد که به طور مثال در گاوهای ماده<sup>۱</sup> پر تولید (تنش تولید بالا)، در مقایسه با گاوهای با تولید معمولی، سطح باروری کاهش می‌یابد که به عوامل متعدد محیطی، به ویژه نیاز غذایی بالای آنها (تنش تغذیه‌ای) بر می‌گردد (۳۱).

**اعتیاد دارویی و دخانیات:** رابطه بین سیگار و ناباروری در مردان و زنان پررنگ‌تر از سایر دخانیات است؛ اهمیت این مسئله وقتی بیشتر می‌شود که بدانیم ۳۵-۳۰٪ از مردان و زنان در سن تولیدمثلی سیگار می‌کشند. حتی استعمال ده نخ سیگار در روز می‌تواند آثار مخربی بر باروری افراد داشته باشد. عوارض سیگار شامل قاعدگی زودرس، تأخیر در آبستنی است، همچنین به داروهای بیشتری برای تحریک تخمدان زنان سیگاری در سیکل درمانی IVF و ICSI نیاز است.

مطالعه<sup>۲</sup> ۲۲۱ زوج در سال ۲۰۰۴ میلادی نشان داد که در زنان سیگاری طی یک سیکل درمانی IVF و GIFT<sup>۱</sup> یک ساله امکان شکست ۹٪ بیشتر است. در زنان سیگاری، خطر سقط جنین و امکان آبستنی خارج رحمی افزایش می‌یابد. سیگار می‌تواند بر باروری افرادی که در تماس مداوم با افراد سیگاری هستند<sup>۲</sup>، نیز تأثیر منفی بگذارد. حتی باروری فرزندان پسر مادرانی که طی بارداری سیگار می‌کشند، نیز در معرض خطر است. سیگار کشیدن با کاهش کیفیت منی در مردان همراه است و بر شکل و حرکت اسپرم در مردان سیگاری تأثیری منفی دارد (۳۲). بسیاری از خطرات تولیدمثلی سیگار پس از ترک آن قابل پیشگیری است. ماری جوانا (ماده مخدر) به نحوی بارز باعث کاهش هورمون‌های تولیدمثلی می‌شود. ماده روان گردان<sup>۳</sup> اصلی ماری جوانا، THC، از طریق تأثیر بر سیستم عصبی (مغز) باعث کاهش ترشح هورمون‌های LH، FSH و پرولاکتین در مردان و زنان می‌شود و حتی احتمال می‌رود باعث تغییرات زنانه در مردان

شود و نقش غدد جنسی در زنان و مردان را تغییر دهد (۲۷). گزارش شده است در دخترهایی که مادرانشان سیگاری بوده‌اند، احتمال خطر سقط جنین خود به خودی در دوران بارداری بیشتر است؛ هر چند اثبات قطعی آن نیاز به تحقیق بیشتری دارد (۳۳). بررسیها نشان می‌دهد که استعمال دخانیات باعث کاهش بازده IVF در زنان کم بارور تحت درمان می‌شود. اگرچه تأثیر زیانبار دخانیات بر باروری در مطالعات زیادی گزارش شده است؛ اما همچنان نتایج ضد و نقیضی گزارش می‌شود (۳۴).

#### عوامل اجتماعی-اقتصادی

شامل تغذیه، عادات، شغل، بهداشت و آموزش است:

تغذیه یکی از رایج‌ترین و معمولاً فراموش شده‌ترین عوامل محیطی است که می‌تواند بر بارداری مؤثر باشد. رابطه بین تغذیه خوب و تولیدمثل محرز است. سوء تغذیه ممکن است یکی از دلایل مهم ناباروری در مردان باشد که نادیده گرفته شده است. کمبود ویتامین A، عناصری نظیر روی و سلنیوم (کاهش میزان آنتی اکسیدانها در رژیم غذایی) می‌تواند یکی از دلایل تغذیه‌ای ناباروری در انسان باشد (۲۲). سوءتغذیه باعث کاهش سطح گنادوتروپینها و تستوسترون و آتروفی غدد جنسی در مردان بالغ و نوجوانان شده است. بنابراین، به نظر می‌رسد چه در زنان و چه در مردان تأثیر سه‌گانه تنش، رژیم غذایی و فعالیت‌های فیزیکی شدید و طولانی می‌تواند آثار فردی و بیشتر جانبی، بر سیستم تولیدمثل داشته باشد که به ناباروری منجر گردد. این سه عامل آثار خود را از طریق فعال کردن مسیرهای مشابه نورواندوکراینی، شامل فاکتور آزادکننده کورتیکوتروپین (CRF)، بتا-اندروفین و سیستم تولید کاتکولامین (نورآدرنالین، آدرنالین و دوپامین) می‌گذارند که این سیستمها به نوبه خود، علاوه بر نقش تنظیم رفتار غذا خوردن<sup>۴</sup> و مکانیسم‌های اتونومیک دخیل در پاسخ به فعالیت بدنی و متابولیسم، وظایف تولیدمثلی را نیز از طریق برهم‌کنش با سیستم نورونی LHRH، کنترل می‌کنند (۵). به نظر می‌رسد مکمل‌های سلنیم و ویتامین E باعث بهبود تحرک اسپرم و مورفولوژی آن

- 2- Gamete Intrafallopian Transfer
- 2- Passive smokers
- 3- Psychoactive

4- Eating behavior

تغییر رژیم غذایی ممکن است متابولیسم هورمونی را تغییر دهد. استفاده از محصولات دامی که در پرورش آنها از هورمون‌های گوناگون استفاده می‌شود و باقیمانده آنها در چربی و شیر یکی از این تغییرات است. افزایش استفاده از داروهای هورمونی و به ویژه استروئیدهای آنابولیک و غیره می‌تواند با بروز اختلالات تولیدمثلی مرتبط باشد. داروهای مورد استفاده در درمان سرطان ممکن است آثار مخربی بر اسپرماتوژنیزس داشته باشند (۹).

توجه به سن مناسب ازدواج و به ویژه سن مناسب نخستین بارداری یکی از شاخص‌هایی است که می‌تواند تأثیر نامطلوب افزایش سن بر باروری را به حداقل برساند. شواهد نشان می‌دهد، تولید اسپرم طی بلوغ افزایش می‌یابد و در سن ۵۵ سالگی به سطح مشخص و ثابتی می‌رسد و بعد از آن به تدریج کاهش می‌یابد. با افزایش سن، تعداد سلول‌های لیدیک و سرتولی کاهش می‌یابد که به کاهش ترشح تستوسترون و کیفیت اسپرم منجر می‌شود. از سویی، در زنان نیز افزایش سن با کاهش ذخیره تخمدانی و نیز سایر تغییرات نامطلوب به ویژه تغییرات هورمونی همراه است (۳۸). در سال ۱۹۷۰ بیش از ۹۰٪ از زنان قبل از ۳۰ سالگی اولین فرزند خود را متولد نموده بودند؛ در حالیکه در سال ۱۹۹۰ بیش از ۲۵٪ از زنان پس از ۳۰ سالگی به دنبال داشتن فرزند بوده‌اند. متأسفانه شواهد حاکی از کاهش میزان باروری در زنان پس از ۳۰ سالگی است و سرعت این کاهش بعد از ۳۵ سالگی به مراتب بیشتر می‌شود (۳۹). در سال‌های گذشته تصور بر آن بود که با بالا رفتن سن زنان، عملکرد کل سیستم تولید مثلی کاهش می‌یابد. در حالی که امروزه مطالعات حاکی از آن هستند که رحم و لوله‌های تخمدانی تقریباً سالم مانده و علت کاهش در توانایی باروری زنان، کاهش کیفیت و کمیت تخمک‌های موجود در تخمدان است. کاهش در توانایی باروری زنان با افزایش سن و افزایش احتمال سقط‌های خودبخودی تا حد زیادی با اختلالات موجود در تخمک‌ها مرتبط است. افزایش سن باعث کاهش تولید تخمک‌های طبیعی می‌گردد و به عنوان عامل مؤثری باعث افزایش لگاریتمی میزان آنپلوئیدی شده و منجر به آترزی فولیکولها، توقف چرخه سلولی، آپوپتوز در رویانها قبل از لانه‌گزینی،

می‌شوند. اهمیت ویتامین C و D بر کیفیت منی و عملکرد تولیدمثلی حیوانات ثابت شده است (۳۱).

کاهش عنصر روی باعث بروز اولیگواسپرمی، ناتوانی جنسی و هایپوگنادیسم در موش‌های صحرایی می‌شود. غلظت روی در اندام‌های تناسلی نر و منی انسان، در مقایسه با سایر مایعات و بافت‌های بدن، بسیار بالاست. روی، غالباً توسط پروستات ترشح می‌شود. بنابراین، احتمال دارد میزان عنصر روی در پلاسمای منی بازتاب فعالیت ترشعی پروستات باشد (۳۱). روی، همچنین، در اسپرماتوزوای در حال بلوغ نیز یافت می‌شود و شواهد نشان می‌دهد که روی در پلاسمای منی بر مصرف اکسیژن توسط اسپرماتوزوا، تراکم‌زدایی کروماتین هسته‌ای و فعالیت آکروزین مؤثر است. تصور می‌شود عنصر روی در فرایند شکل‌گیری کروماتین اسپرم مؤثر است. روی در تبدیل تستوسترون به شکل بیولوژیک فعال آن (۵ آلفا - دی هیدروتستوسترون یا DHT)، از طریق تأثیر بر آنزیم ۵ آلفا- ردوکتاز نقش دارد (۳۱). سطوح پایین روی در سرم آثار مخربی بر کیفیت منی دارد. کاهش روی خطر بروز استنوزوسپرمی را افزایش می‌دهد. سطوح روی بالاتر از حد عادی نیز نامطلوب است. به طوریکه سطوح خیلی کم یا خیلی زیاد روی باعث افزایش ناهنجاری مورفولوژیک در اسپرم می‌شود. سطوح مختلف مس اثر معنی‌داری بر کیفیت اسپرم ندارد اما در برخی موارد بر حرکت پیش رونده آن تأثیر منفی داشته است. با این حال کمبود مس می‌تواند باعث کاهش انزال، کاهش تعداد اسپرم و تحرک و مورفولوژی ضعیف‌تر اسپرم شود. با رفع این کمبود، این مشکلات برطرف می‌شوند. اما سطوح بالای مس نیز تأثیر منفی بر فرایند تولید مثل دارد (۳۵).

Mendiola و همکاران گزارش کرده‌اند که مصرف مکرر غذاهای لیپوفیلیک، مانند محصولات گوشتی یا شیر ممکن است بر کیفیت منی انسان آثار منفی به جا گذارد؛ در حالی که برخی میوه‌ها و سبزیها ممکن است کیفیت منی را بهبود بخشند (۳۶). مصرف پایین‌تر برخی مواد آنتی‌اکسیدان، مانند ویتامین‌های E، C، A، کارنیتینها، فولات، روی و سلنیم با ناباروری در مردان مرتبط است و پارامترهای تعداد و تحرک اسپرمها را متأثر می‌سازد (۳۷).

عدم لانه‌گزینی و حتی سقط‌های خودبخودی می‌گردد. در زنان مسن‌تر، انجام آمنیوستنز در سه ماهه دوم و بررسی کروموزومی تخمک و رویان حاکی از آنپلوئید بودن اکثر آنها است (۴۰).

یکی دیگر از عواملی که می‌تواند با بروز ناباروری در افراد مرتبط باشد، وزن نامناسب بدن است. چاقی در مردان با کاهش تعداد اسپرم و کاهش حرکت پیشرونده اسپرم در ارتباط است. بررسیها نشان می‌دهد که چاقی ارتباط معنی‌داری با بروز اختلالات هورمونی دارد که می‌تواند سیستم تولیدمثل را تحت تأثیر قرار دهد. در زنان بسیار چاق یا حتی بسیار لاغر، احتمال بالای بروز اختلالات تولیدمثل گزارش شده است (۳۸). مطالعات مؤید ارتباط بین افزایش شاخص توده بدن (BMI) و ناباروری در مردان است. بررسی‌های Naguyen و همکاران نشان دهنده همبستگی مثبت بین چاقی در مردان با خطر ناباروری است؛ اما تحقیقات بیشتری نیاز است تا روشن شود که آیا کاهش وزن می‌تواند باعث بهبود باروری در چنین مردانی شود یا خیر (۴۱). از سویی در خصوص آثار BMI بر تولد نوزاد زنده، در سیکل‌های ART و بروز سندروم بیش تحریکی تخمدان (OHS)<sup>۱</sup> شواهدی وجود ندارد، از این رو، به نظر می‌رسد به تحقیق بیشتری درباره اثر وزن بدن بر بازده تکنیک‌های کمک باروری (ART)<sup>۲</sup> نیاز است (۴۲).

## بحث

طبق تعریف سازمان بهداشت جهانی (WHO)، سلامت تولیدمثل از دیدگاهی وسیع‌تر، متأثر از نهاده‌های محیطی چندگانه است که ممکن است باعث ایجاد اختلال در موجود زنده، عملکرد آن یا طبیعت روانی آن شود (۵). بررسی اغلب این عوامل به دلیل ماهیت چند نقشی آنها و نیز تنوع عوامل مؤثر بر باروری، پایش و اندازه‌گیری دقیق این عوامل و ارتباط آنها با کاهش باروری را با مشکل مواجه می‌کند و ارایه رابطه مستقیم و شفاف بین این عوامل و پارامترهای

ارزیابی باروری را دشوار می‌سازد. از این جهت، تأثیر قطعی برخی عوامل بر باروری هنوز در پرده ابهام است و همچنان جای شک و سؤال در مورد بسیاری از این عوامل و ارتباط آنها با کاهش باروری در انسان باقی است و تحقیقات بیشتری را می‌طلبد.

از سوی دیگر، «چگونگی ارزیابی اختلالات تولید مثل» یکی از جنبه‌های پیچیده مسأله است و بی‌شک بر سردرگمی موجود، می‌افزاید. (۵) اگر کسی بخواهد توان تولیدمثل زوجی را ارزیابی کند، بدیهی است که باروری موفق، استاندارد طلایی وضعیت تولیدمثل یک زوج است. سایر پارامترها نظیر کیفیت منی و تخمک‌گذاری اگرچه شاخص مهمی برای اختلال بالقوه محسوب می‌شوند؛ اما معیارهای قابل اعتمادی برای ارزیابی بازده به حساب نمی‌آیند (۵). بدیهی است نرخ بارداری یک پارامتر مطلوب برای اثبات اثر یک عامل محیطی معین است. اما اگر کسی بخواهد اثر عاملی را بر مرد یا زنی، تجزیه و تحلیل کند، پارامترهای دقیق و قابل اعتماد کمتری (غیر از آبستنی) برای عددی کردن و مشخص کردن این اثر وجود دارد. از گفته‌های فوق این نتیجه حاصل می‌شود که مطالعات کاملاً کنترل شده در جمعیت بزرگ می‌تواند داده‌های قابل اعتمادی در خصوص تأثیر عوامل محیطی بر بروز ناباروری فراهم کند. هرچند این مطالعات نیز خالی از اشکال نخواهند بود؛ چرا که میزان برخورد، طول تماس و شرایط قبل و حین تماس ممکن است به وضوح بر میزان آسیب وارده به توان تولیدمثل یک زوج مؤثر باشد. در بیشتر موارد، تحلیل تأثیر یک عامل محیطی یا ماده سمی بر عملکرد تولیدمثل نیازمند به‌کارگیری شاخص‌های مختلف، افزون بر آبستنی است (۵). متأسفانه، اطلاعات قابل اعتماد کمی از گذشته راجع به بررسی دقیق آثار مخرب عوامل محیطی بر تولیدمثل انسان در دست است و این موضوع تنها در سال‌های اخیر مورد توجه بیشتری قرار گرفته است (۷).

## نتیجه‌گیری

اگرچه در مورد تأثیر منفی بسیاری از این عوامل بر باروری انسان هنوز مدارک قطعی وجود ندارد و شواهد

1- Ovarian Hyperstimulation Syndrome  
2- Assisted Reproductive Technology



تماس و رویارویی با چنین عواملی اجتناب ورزید تا پیامدهای نامطلوب معلوم و نامعلوم آنها بر سلامت انسان به حداقل برسد.

موجود اغلب حاصل مطالعات حیوانی است؛ اما همچنان احتمال وجود خطر و تهدید سلامت تولید مثلی انسان از سوی این عوامل پا برجاست. از اینرو در کنار انجام تحقیقات دقیق‌تر و گسترده‌تر در این باره، بهتر است تا حد ممکن از

## References

- Irvine DS. Epidemiology and aetiology of male infertility. *Hum Reprod.* 1998;13 Suppl 1:33-44.
- Oliva A, Spira A, Multigner L. Contribution of environmental factors to the risk of male infertility. *Hum Reprod.* 2001;16(8):1768-76.
- Gnoth C, Godehardt E, Frank-Herrmann P, Friol K, Tigges J, Freundl G. Definition and prevalence of subfertility and infertility. *Hum Reprod.* 2005;20(5):1144-7.
- Aryanpur M, Heydari Gh, Tarahomi M, Akhondi MA, Zeraati H, Masjedi MR, et al. Prevalence of tobacco smoking among infertile couples in Tehran. *J Reprod Infertil.* 2009;9(4):20-3.
- Negro-Vilar A. Stress and other environmental factors affecting fertility in men and women: overview. *Environ Health Perspect.* 1993;101 Suppl 2:59-64.
- Irvine DS. Declining sperm quality: a review of facts and hypotheses. *Baillieres Clin Obstet Gynaecol.* 1997;11(4):655-71.
- Clementi M, Tiboni GM, Causin R, La Rocca C, Maranghi F, Raffagnato F, et al. Pesticides and fertility: an epidemiological study in Northeast Italy and review of the literature. *Reprod Toxicol.* 2008;26(1):13-8.
- Ustinkina TI. Environmental factors in disorders in male reproductive Function. *Reprod Toxicol.* 1993;7(5):520.
- Geneva Foundation for Medical Education and Research [Internet]. Geneva: GFMER; 2003. Training Course in Reproductive Medicine and Reproductive Biology Research – 2001; 2009 Apr 5 [cited 2010 Nov 6]; [about 8 screens]. Available from: [http://www.gfmer.ch/Medical\\_education\\_En/Publications\\_participants/Publications\\_participants\\_2001.htm](http://www.gfmer.ch/Medical_education_En/Publications_participants/Publications_participants_2001.htm)
- Velez de la Calle JF, Rachou E, le Martelot MT, Ducot B, Multigner L, Thonneau PF. Male infertility risk factors in a French military population. *Hum Reprod.* 2001;16(3):481-6.
- Younglai EV, Holloway AC, Foster WG. Environmental and occupational factors affecting fertility and IVF success. *Hum Reprod Update.* 2005;11(1):43-57.
- Meirow D, Nugent D. The effects of radiotherapy and chemotherapy on female reproduction. *Hum Reprod Update.* 2001;7(6):535-43.
- Al-Akhras MA, Elbetieha A, Hasan MK, Al-Omari I, Darmani H, Albiss B. Effects of extremely low frequency magnetic field on fertility of adult male and female rats. *Bioelectromagnetics.* 2001;22(5):340-4.
- Dimitris J, Karabarbounis A, Margaritis LH. Effect of GSM 900-MHz mobile phone radiation on the reproductive capacity of *Drosophila Melanogaster*. *Electromagn Biol Med.* 2004;23(1):29-43.
- Sommer AM, Grote K, Reinhardt T, Streckert J, Hansen V, Lerchl A. Effects of radiofrequency electromagnetic fields (UMTS) on reproduction and development of mice: a multi-generation study. *Radiat Res.* 2009;171(1):89-95.
- Baharara J, Parivar K, Oryan Sh, Ashraf A. The effects of long-term exposure with simulating cell phone waves on gonads of female Balb/C mouse. *J Reprod Infertil.* 2004;5(3):217-26.
- Figà-Talamanca I. Occupational risk factors and reproductive health of women. *Occup Med (Lond).* 2006;56(8):521-31.
- Olesen IA, Sonne SB, Hoei-Hansen CE, Rajpert-DeMeyts E, Skakkebaek NE. Environment, testicular dysgenesis and carcinoma in situ testis. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2007;21(3):462-78.
- Meeker JD, Rossano MG, Protas B, Padmanahban V, Diamond MP, Puscheck E, et al. Environmental exposure to metals and male reproductive hormones: circulating testosterone is inversely associated with blood molybdenum. *Fertil Steril.* 2010;93(1):130-40.
- Veeramachaneni DN. Impact of environmental pollutants on the male: effects on germ cell differentiation. *Anim Reprod Sci.* 2008;105(1-2):144-57.
- Massaad C, Entezami F, Massade L, Benahmed M, Olivennes F, Barouki R, et al. How can chemical compounds alter human fertility? *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2002;100(2):127-37.



22. Pryce JE, Royal MD, Garnsworthy PC, Mao IL. Fertility in the high-producing dairy cows. *Livest Prod Sci.* 2004;86(1-3):125-35.
23. Vidaeff AC, Sever LE. In utero exposure to environmental estrogens and male reproductive health: a systematic review of biological and epidemiologic evidence. *Reprod Toxicol.* 2005;20(1):5-20.
24. Latini G, Del Vecchio A, Massaro M, Verrotti A, De Felice C. Phthalate exposure and male infertility. *Toxicology.* 2006;226(2-3):90-8.
25. Cyr GD, Gregory M. Effects of octylphenol on male reproductive tissues, epididymal sperm motility, and testicular gene expression. *Toxicol Lett* 164S. 2006; S1-S324.
26. Omland AK, Abyholm T, Fedorcsák P, Ertzeid G, Oldereid NB, Bjerve S, et al. Pregnancy outcome after IVF and ICSI in unexplained, endometriosis-associated and tubal factor infertility. *Hum Reprod.* 2005;20(3):722-7.
27. Resolve: The National Infertility Association [Internet]. Virginia: The National Infertility Association; 1974. The impact of environmental factors, body weight & exercise on fertility; 2010 [cited 2010 Nov 6]; [about 24 screens]. Available from: <http://familybuilding.resolve.org/site/DocServer/EnvironmentalFactors.pdf?docID=261>
28. Kormi Nouri R, Akhondi MA, Behjati Ardekani Z. Psychosocial aspects of infertility from viewpoint of infertility treating physicians. *J Reprod Infertil.* 2001;2(3):13-26.
29. Holter H, Anderheim L, Bergh C, Möller A. First IVF treatment--short-term impact on psychological well-being and the marital relationship. *Hum Reprod.* 2006;21(12):3295-302.
30. Anderheim L, Holter H, Bergh C, Möller A. Does psychological stress affect the outcome of in vitro fertilization? *Hum Reprod.* 2005;20(10):2969-75.
31. Wong WY, Thomas CM, Merkus JM, Zielhuis GA, Steegers-Theunissen RP. Male factor subfertility: possible causes and the impact of nutritional factors. *Fertil Steril.* 2000;73(3):435-42.
32. Künzle R, Mueller MD, Hänggi W, Birkhäuser M H, Drescher H, Bersinger NA. Semen quality of male smokers and nonsmokers in infertile couples. *Fertil Steril.* 2003;79(2):287-91.
33. Meeker JD, Missmer SA, Cramer DW, Hauser R. Maternal exposure to second-hand tobacco smoke and pregnancy outcome among couples undergoing assisted reproduction. *Hum Reprod.* 2007;22(2):337-45.
34. Augood C, Duckitt K, Templeton AA. Smoking and female infertility: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod.* 1998;13(6):1532-9.
35. Yuyan L, Junqing W, Wei Y, Weijin Z, Ersheng G. Are serum zinc and copper levels related to semen quality? *Fertil Steril.* 2008;89(4):1008-11.
36. Mendiola J, Torres-Cantero AM, Moreno-Grau J M, Ten J, Roca M, Moreno-Grau S, Bernabeu R. Food intake and its relationship with semen quality: a case-control study. *Fertil Steril.* 2009;91(3):812-8.
37. Mendiola J, Torres-Cantero AM, Vioque J, Moreno Grau JM, Ten J, Roca M, et al. A low intake of antioxidant nutrients is associated with poor semen quality in patients attending fertility clinics. *Fertil Steril.* 2010;93(4):1128-33.
38. Hammoud AO, Wilde N, Gibson M, Parks A, Carrell DT, Meikle AW. Male obesity and alteration in sperm parameters. *Fertil Steril.* 2008;90(6):2222-5.
39. Behjati Ardekani Z, Akhondi MA, Sadeghi MR, Sadri-Ardekani H. The necessity of a comprehensive study on abortion in Iran. *J Reprod Infertil.* 2005;6(4):4-6.
40. Behjati Ardekani Z, Abbasi Shavazi MJ, Shidfar F, Moeini M, Akhondi MM. The effect of ageing on natural and artificial reproduction. 2007;6(4):331-45.
41. Nguyen RH, Wilcox AJ, Skjaerven R, Baird DD. Men's body mass index and infertility. *Hum Reprod.* 2007;22(9):2488-93.
42. Maheshwari A, Stofberg L, Bhattacharya S. Effect of overweight and obesity on assisted reproductive technology--a systematic review. *Hum Reprod Update.* 2007;13(5):433-44.