Systematic review and meta-analysis

Association between Heavy Metal Exposure Assessed by Environmental Monitoring and ADHD: A Systematic Review

دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی و درمانی بوشهر

CrossMarck

doi 10.61882/ismj.28.4.758

Zahra Yousefipour [1], Ali Hamidi [2], Maryam Ravanipour [3,4], AbdolMajid Omrani [5], Masoumeh Ravanipour [6*]

[1] Department of Medicine, School of Medicine, Bushehr University of Medical Sciences, Bushehr, Iran

[2] Department of Medical Library & Information Sciences, School of Paramedicine, Bushehr University of Medical Sciences, Bushehr, Iran

[3] Department of Nursing, School of Nursing and Midwifery, Bushehr University of Medical Sciences, Bushehr, Iran

[4] The Persian Gulf Tropical Medicine Research Center, The Persian Gulf Biomedical Sciences Research Institute, Bushehr University of Medical Sciences, Bushehr, Iran

[5] Department of Pediatrics, School of Medicine, Bushehr University of Medical Sciences, Bushehr, Iran

[6] Department of Environmental Health Engineering, School of Health and Nutrition, Bushehr University of Medical Sciences, Bushehr, Iran

Abstract

Background: Given the prevalence and numerous problems of people with attention deficit hyperactivity disorder and the multifactorial nature of this disorder, heavy metals have recently been a focus for researchers as an environmental risk factor. However, the available evidence regarding exposures assessed through environmental monitoring and their association with ADHD is scattered and heterogeneous. Therefore, the present study aimed to investigate the association of exposure to heavy metals assessed through environmental monitoring with attention deficit hyperactivity disorder.

Materials and Methods: The present systematic review was performed in accordance with the PRISMA guidelines. A search was conducted in the Scopus, Web of Science, and PubMed databases, selected for their comprehensive coverage, extensive indexing, and high scientific credibility. All English-language articles published up to September 20, 2024 were searched without time limits. Relevant keywords were used based on MeSH terms, and all stages of screening– of the title, abstract, and full text of the articles– were performed based on the inclusion and exclusion criteria by two independent researchers. Observational studies that assessed exposure to heavy metals through environmental sampling (water, food, and other environmental sources) were included in the study. Finally, the required data were extracted from the final retrieved articles and the methodological quality of the included studies was assessed using a specifically designed checklist. The data analysis method was descriptive and meta-analysis was not possible due to heterogeneity in the findings of the studies.

Results: Out of 19,416 search results, after removing 6,694 duplicates and performing screening, five articles were finally selected for the final analysis. Most of the studies were observational and conducted in the last five years, mainly in European countries. The most common sources of pollutants studied included drinking water (three studies) and food (two studies). The most common metals studied were manganese and methylmercury, and the outcomes evaluated included ADHD diagnosis, related behavioral symptoms, and subtypes of this disorder. Overall, about half of the studies (2 studies) reported a positive and significant association between heavy metal exposure and ADHD, while two studies reported no significant association and one study reported a different association based on ADHD subtype.

Conclusion: This systematic review showed that the available evidence, although limited and heterogeneous, supports a potential association of exposure to some heavy metals– particularly manganese and methylmercury– assessed through environmental monitoring of drinking water and dietary intake with the occurrence or some subtypes of ADHD. However, the small number of studies, the focus on limited exposure sources, and failure to examine concurrent exposures limit the possibility of drawing definitive conclusions. These findings emphasize the importance of strengthening environmental monitoring systems and conducting more comprehensive studies to more accurately assess the risk of ADHD in children.

Keywords:
Attention Deficit Hyperactivity Disorder
environmental monitoring
heavy metals
Systematic Review
environmental exposure

***Corresponding author**
Masoumeh Ravanipour
ravan.mas@gmail.com

Ethical code
IR.BPUMS.REC.1402.288

Received: 2025/09/19
Accepted: 2026/02/17

دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی و درمانی بوشهر

CrossMarck

doi
10.61882/ismj.28.4.758

مرور سیستماتیک و فراتحلیل

ارتباط مواجهه با فلزات سنگین ارزیابی‌شده از طریق پایش محیطی با اختلال کم‌توجهی– بیش‌فعالی (ADHD): یک مرور نظام‌مند

زهرا یوسفی‌پور [۱]، علی حمیدی [۲]، مریم روانی‌پور [۳و۴]، عبدالمجید عمرانی [۵]، معصومه روانی‌پور [۶*]

[۱] گروه پزشکی عمومی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی بوشهر، بوشهر، ایران
[۲] گروه کتابداری پزشکی، دانشکده پیراپزشکی، دانشگاه علوم پزشکی بوشهر، بوشهر، ایران
[۳] گروه پرستاری، دانشکده پرستاری و مامایی، دانشگاه علوم پزشکی بوشهر، بوشهر، ایران
[۴] مرکزتحقیقات طب گرمسیری و عفوني خليج‌فارس، پژوهشکده علوم زیست پزشکي خليج‌فارس، دانشگاه علوم پزشکي بوشهر، بوشهر، ایران
[۵] گروه کودکان، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی بوشهر، بوشهر، ایران
[۶] گروه مهندسی بهداشت محیط، دانشکده بهداشت و تغذیه، دانشگاه علوم پزشکی بوشهر، بوشهر، ایران

چکیده

زمینه: نظر به شیوع و مشکلات عدیده افراد مبتلا به اختلال کمبود توجه- بیش فعالی و احتمال نقش عوامل متعدد در بروز این اختلال، اخیراً فلزات سنگین از دسته عوامل خطر محیطی مورد توجه محققان قرار گرفته‌اند. با این‌حال، شواهد موجود در خصوص مواجهه‌های ارزیابی‌شده از طریق پایش محیطی و ارتباط آن با ADHD پراکنده و ناهمگون است. لذا، مطالعه حاضر با هدف بررسی ارتباط مواجهه با فلزات سنگین ارزیابی شده از طریق پایش محیطی با اختلال کم‌توجهی- بیش‌فعالی انجام شد.

مواد و روش‌ها: مطالعه حاضر یک مرور نظام‌مند مطابق با دستورالعمل پرایزما بود. جستجو در پایگاه‌های داده Scopus، Web of Science و PubMed انجام شد که به‌دلیل پوشش جامع، نمایه‌سازی گسترده و اعتبار علمی بالا انتخاب شدند. تمامی مقالات انگلیسی زبان منتشر شده تا ۲۰ سپتامبر ۲۰۲۴ بدون محدودیت زمانی جستجو شدند. کلیدواژه‌های مرتبط بر اساس اصطلاحات MeSH استفاده شدند و تمامی مراحل غربالگری عنوان، چکیده و متن کامل مقالات بر اساس معیارهای ورود و خروج توسط دو پژوهشگر مستقل انجام شد. مطالعات مشاهده‌ای که مواجهه با فلزات سنگین را از طریق نمونه‌برداری محیطی (آب، مواد غذایی و سایر منابع محیطی) ارزیابی کرده بودند، وارد مطالعه شدند. در نهایت، استخراج داده‌های مورد نیاز از مقالات نهایی بازیابی شده، انجام شد و کیفیت روش‌شناختی مطالعات وارد شده با استفاده از چک‌لیست اختصاصی طراحی شده بررسی شد. روش تجزیه و تحلیل داده‌ها به‌صورت داده‌های توصیفی انجام شد و به‌دلیل ناهمگنی در یافته‌های مطالعات متاآنالیز امکان‌پذیر نبود.

یافته‌ها: از میان ۱۹۴۱۶ نتیجه حاصل از جستجو، پس از حذف ۶۶۹۴ مورد تکراری و انجام غربالگری، در نهایت ۵ مطالعه برای تحلیل نهایی انتخاب شدند. اکثر مطالعات از نوع مشاهده‌ای و در ۵ سال اخیر و عمدتاً در کشورهای اروپایی انجام شده بودند. بیشترین نوع منبع مورد بررسی آلاینده‌ها شامل آب آشامیدنی (۳ مطالعه) و مواد غذایی (۲ مطالعه) بودند. شایع‌ترین فلزات مورد بررسی منگنز و متیل جیوه بودند و پیامدهای مورد ارزیابی شامل تشخیص ADHD، علائم رفتاری مرتبط و زیرگونه‌های این اختلال بود. در مجموع، حدود نیمی از مطالعات (۲ مطالعه) ارتباط مثبت و معناداری بین مواجهه با فلزات سنگین و ADHD گزارش کردند، در حالی‌که دو مطالعه عدم ارتباط معنادار و یک مطالعه ارتباط متفاوت بر اساس زیرنوع ADHD ارائه داد.

نتیجه‌گیری: این مرور سیستماتیک نشان داد که شواهد موجود، اگرچه محدود و ناهمگون، از ارتباط بالقوه مواجهه با برخی فلزات سنگین- به‌ویژه منگنز و متیل جیوه- ارزیابی شده از طریق پایش محیطی آب آشامیدنی و دریافت غذایی با بروز یا برخی زیر نوع ADHD حمایت می‌کنند. با این‌حال، تعداد کم مطالعات، تمرکز بر منابع مواجهه محدود و فقدان بررسی مواجهه‌های همزمان، امکان نتیجه‌گیری قطعی را محدود می‌سازد. این یافته‌ها بر اهمیت تقویت نظام پایش محیطی و انجام مطالعات جامع‌تر برای ارزیابی دقیق‌تر ریسک ADHD در کودکان تأکید می‌کند.

پیام کلیدی: ۵ مطالعه پایش محیطی داشتند؛ مواجهه از آب و غذا بود؛ شایع‌ترین فلزات مورد بررسی منگنز و متیل جیوه بودند؛ حدود نیمی از مطالعات (۲ مطالعه) ارتباط مثبت و معنادار داشتند

واژگان کلیدی
اختلال نقص توجه- بیش‌فعالی
پایش محیطی
فلزات سنگین
مرور نظام‌مند
مواجهه محیطی

***نویسنده مسئول**
معصومه روانی‌پور
ravan.mas@gmail.com

کد اخلاق
IR. BPUMS.REC. ۱۴۰۲. ۲۸۸

دریافت: ۱۴۰۴/۰۶/۲۸
پذیرش: ۱۴۰۴/۱۱/۲۸

مقدمه

اختلال کم‌توجهی- بیش‌فعالی (ADHD) یک بیماری عصبی- رشدی است که با سه محور اصلی کم‌توجهی، بیش‌فعالی و تکانشگری مشخص می‌شود (۳-۱). این اختلال از اوایل قرن بیستم شناخته شده است و از نظر تاریخی آن را به تغییرات رفتاری پس از آنسفالیت که بر نواحی غنی از دوپامین مغز تأثیر می‌گذارند، مرتبط می‌دانند (۴). تشخیص ADHD فرآیندی چندبعدی و پیچیده است که مستلزم تلفیق داده‌های حاصل از ارزیابی‌های استاندارد و مشاهدات بالینی، با توجه‌به محدودیت ابزارها و رعایت دستورالعمل‌های تشخیصی مانند DSM می‌باشد. همچنین، تفاوت‌های شناختی، سن، جنسیت و بیماری‌های همراه باید مدنظر قرار گیرند تا دقت تشخیص افزایش یابد (۵). علائم معمولاً از اوایل ۳ سالگی ظاهر می‌شوند و می‌توانند تا بزرگسالی ادامه یابند و از خفیف تا شدید متغیر باشند (۶). علاوه‌بر علائم رفتاری و شناختی، از نظر اجتماعی و عاطفی نیز کودکان مبتلا به ADHD ارتباط خوبی با هم‌سن‌های خود برقرار نمی‌کنند و از نظر مسائل عاطفی دچار مشکل می‌شوند (۷). افزون بر این، اختلالات خواب و خواب آلودگی در طول روز و یا اختلالات ریتم شبانه‌روزی نیز از عوارض دیگر این بیماری به‌شمار می‌آیند (۸). همچنین باید توجه داشت که، افراد دارای اختلال کم‌توجهی- بیش‌فعالی با خطر مصرف الکل، خودکشی، تصادفات رانندگی و مرگ‌ومیر، خشونت بین فردی و بیماری‌های کبدی مواجه هستند (۹). در سال‌های اخیر، با افزایش آگاهی عمومی و پیشرفت ابزارهای تشخیصی، مطالعات متعددی به بررسی میزان شیوع این اختلال در جوامع مختلف پرداخته‌اند. از نظر اپیدمیولوژیکی، مطالعات اخیر نشان‌دهنده افزایش شیوع در تشخیص ADHD هستند، اگرچه تخمین‌ها بسیار متفاوت هستند. یک متاآنالیز جهانی نشان داد که شیوع ADHD بسته به روش مطالعه از ۱/۶ درصد تا ۵ درصد متغیر است (۱۰). در کانادا، تخمین شیوع برای کودکان و نوجوانان در پنج استان به ۸/۶ درصد رسید (۱۱). نتایج یک بررسی چتری (Umbrella review) شامل ۱۳ مرور سیستماتیک و ۵۸۸ مطالعه با بیش از ۳/۲ میلیون شرکت‌کننده نشان داد که شیوع جهانی ADHD در کودکان و نوجوانان حدود ۸ درصد است. شیوع در پسران (۱۰ درصد) دو برابر بیشتر از دختران (۵ درصد) بود. نوع بی‌توجهی شایع‌ترین فرم ADHD بوده و پس از آن نوع بیش‌فعال و ترکیبی قرار داشتند (۱۲). یک بررسی مبتنی بر جمعیت در ایران نیز شیوع ADHD را ۴ درصد نشان داد که در بین پسران و کودکان خردسال بیشتر بود (۱۳). به‌نظر می‌رسد این تنوع در برآورد شیوع، بیش از آن‌که ناشی از تفاوت‌های جغرافیایی یا زمانی باشد، به تفاوت‌های روش‌شناختی، مانند معیارهای تشخیصی و منابع داده مرتبط باشد (۱۰ و ۱۴). از نظر علت‌شناسی، ADHD یک بیماری چندعاملی است و عوامل متعددی در بروز آن نقش دارند؛ از جمله عدم تعادل عصبی- شیمیایی، تأثیرات ژنتیکی، رژیم غذایی، فرزندپروری و محیطی (۱ و ۱۵). به‌ویژه عوامل مادری مانند چاقی و اضافه وزن مادر پیش از بارداری، دیابت بارداری، پره‌اکلامپسی، فشار خون بالا، سیگار کشیدن مادر، مصرف الکل و اختلالات روانی در دوران بارداری، استرس و افسردگی، هیپوتیروئیدی و افزایش سلنیوم، و همچنین عوامل نوزادی مانند نارسی و یا وزن کم هنگام تولد، همگی از عوامل خطر شناخته‌شده ابتلا به ADHD هستند (۱۸-۱۶). در سال‌های اخیر، توجه فزاینده‌ای به نقش عوامل خطر محیطی، به‌ویژه آلاینده‌های شیمیایی، در بروز و تشدید ADHD معطوف شده است (۱۹). در این میان، فلزات سنگین به‌عنوان یکی از مهم‌ترین آلاینده‌های محیطی مطرح هستند. این فرضیه مطرح است که مواجهه‌های محیطی، که اغلب از اوایل سنین کودکی رخ می‌دهند، می‌توانند پیامدهای نامطلوب شناختی

و رفتاری ایجاد کنند (۲۰). آلوده‌کننده‌های محیطی مانند سرب، جیوه و اسیدهای آلی وکمبود برخی ریز مغذی‌ها مانند آهن، روی، ویتامین دی و امگا سه نیز ازجمله عوامل محیطی و تغذیه‌ای اثرگذار بر بروز این اختلال به‌شمار می‌روند (۲۱). روش‌های گوناگونی برای ارزیابی مواجهه با آلاینده‌های محیطی در مطالعات ارزیابی ریسک سلامت انسان وجود دارد که شامل پرسشنامه‌ها، پایش محیطی، بیومانیتورینگ (پایش بیولوژیک)، مدل‌سازی مواجهه و فناوری‌های امیکس و سنجش از دور می‌شود (۲۲). در روش پایش محیطی، میزان غلظت آلاینده‌ها در محیط(مدیا)های مختلفی مانند آب، مواد غذایی، هوا و خاک اندازه‌گیری و بر اساس میزان جذب آلاینده به بدن، سطح مواجهه برآورد می‌گردد (۲۲ و ۲۳). همچنین، مواجهه انسان با فلزات سنگین می‌تواند از طریق بلع، استنشاق و تماس پوستی رخ دهد که در محیط‌های آبی، مسیرهای خوراکی و تماس پوستی نقش مهمی را ایفا می‌کنند (۲۴). مطالعات متعددی رابطه بالقوه بین مواجهه با فلزات سنگین و خطر ابتلا به ADHD را بررسی نموده‌اند. به‌عنوان نمونه، لی و همکاران (Lee M-J) با استفاده از بیومانیتورینگ ادراری نشان دادند که مواجهه با سرب، کادمیوم و آنتیموان با افزایش خطر ابتلا به ADHD و شدت علائم در کودکان سن مدرسه مرتبط است (۲۵). همچنین، لی (Li) و همکاران، در یک مطالعه مورد- شاهدی در گوانگژو چین گزارش کردند که غلظت چندین فلز سنگین، به‌ویژه قلع، کبالت و مس، در ادرار کودکان ۶ تا ۱۴ ساله مبتلا به ADHD به‌طور معناداری بالاتر از گروه شاهد بوده و با افزایش خطر ابتلا به این اختلال همراه است (۲۶). یافته‌های مشابهی در مطالعه‌ای در شیلی نیز گزارش شده است، به‌طوری که کودکان با سطوح بالاتر سرب خون و آرسنیک ادرار، احتمال بیشتری برای ابتلا به ADHD داشتند (۲۷).

علاوه‌بر مطالعات اصیل، مرورهای نظام‌مند و متاآنالیزها نیز این ارتباط را تقویت کرده‌اند. یک مرور دامنه‌ای[1]، ارتباط متوسط تا قوی بین ADHD و مواجهه با سرب و برخی مواد شیمیایی محیطی را گزارش کرده است (۲۰). یک متاآنالیز نیز نشان داد کودکان در معرض سطوح بالاتر فلزات سنگین، به‌ویژه سرب، در معرض خطر بیشتری برای ابتلا به ADHD قرار دارند (۱۹). همچنین، یک مرور چتری[2] گزارش کرد که برخی فلزات سنگین مانند سرب، کادمیوم، مس و آنتیموان می‌توانند در بروز و شدت علائم ADHD در کودکان نقش داشته باشند (۱۷).

با وجود این شواهد گسترده، اغلب مرورهای پیشین یا بر تعدادی فلز خاص تمرکز داشته‌اند یا مواجهه را عمدتاً از طریق بیومانیتورینگ انسانی بررسی کرده‌اند. به‌عنوان مثال، مطالعه مرور سیستماتیک دونزلی (Donzelli) و همکاران (۲۸ و ۲۹) و دو مطالعه متاآنالیز دیگر (۳۰ و ۳۱) تنها ارتباط فلز سرب را با این بیماری بررسی نموده‌اند، و متاآنالیز یوشیماسو و همکاران (Yoshimasu) تنها بر فلز جیوه متمرکز بوده‌اند (۳۲). همچنین، مطالعه نیلسن (Nilsen FM) و همکاران که ارتباط چهار فلز سنگین سرب، منگنز، جیوه و آرسنیک را با ADHD مورد بررسی قرار داده است (۳۳). در مقابل، مطالعاتی که مواجهه با فلزات سنگین را به‌طور مستقیم بر پایه پایش محیطی (مانند اندازه‌گیری غلظت فلزات در آب آشامیدنی یا مواد غذایی) ارزیابی کرده باشند، پراکنده بوده و تاکنون به‌صورت یک مرور نظام‌مند جامع مورد جمع‌بندی قرار نگرفته‌اند. این خلأ پژوهشی، تفسیر یکپارچه شواهد و کاربرد آن‌ها در سیاست‌گذاری‌های سلامت محیطی را با محدودیت مواجه می‌سازد. ازاین‌رو، هدف این مطالعه انجام یک مرور نظام‌مند برای جمع‌بندی و ارزیابی شواهد موجود درباره ارتباط مواجهه با فلزات سنگین

[1] Scoping review

[2] Umbrella review

منتخب، ارزیابی‌شده از طریق پایش محیطی (مانند آب آشامیدنی، مواد غذایی و غیره.)، با اختلال کم‌توجهی- بیش‌فعالی (ADHD) در مطالعات مشاهده‌ای است. این مطالعه با هدف پرکردن خلأ موجود در پژوهش‌های علمی و فراهم‌سازی شواهدی منسجم برای پژوهش‌های آینده و تصمیم‌گیری‌های سلامت محیطی انجام شد.

مواد و روش‌ها

- استراتژی جستجو و شناسایی مقالات

مطالعه حاضر به‌صورت یک مرور نظام‌مند انجام شده است که بر مبنای دستورالعمل PRISMA[3] (چک‌لیست بررسی مرور سیستماتیک و متاآنالیز کاکرین) تنظیم گردید. در این مرور سیستماتیک، محدودیت زمانی برای چاپ مقالات لحاظ نشده و تمامی پژوهش‌های منتشرشده به زبان انگلیسی تا تاریخ ۲۰ سپتامبر ۲۰۲۴ میلادی با هدف ارزیابی ارتباط مواجهه با فلزات سنگین اندازه‌گیری شده از طریق پایش محیطی با مشکلات مربوط به نقص توجه/ بیش فعالی (ADHD)، جستجو شدند. جستجوهای مربوطه در سه پایگاه داده معتبر Scopus، Web of Science و PubMed به کمک کلیدواژه‌های مرتبط با موضوع و با استفاده از اصطلاحات معیار (MeSH terms)[4] انجام شد. برای اجرای جستجوی نظام‌مند، واژه‌های کلیدی در دو گروه مفهومی اصلی، شامل «فلزات سنگین» و «اختلال کمبود توجه/ بیش‌فعالی (ADHD)» طبقه‌بندی شدند. در هر گروه، واژه‌ها با استفاده از عملگر منطقی OR به‌صورت درون‌گروهی ترکیب گردیدند و در مرحله بعد، خروجی دو گروه با عملگر AND با یکدیگر ترکیب شدند تا استراتژی نهایی جستجو طراحی و به اجرا درآید (پیوست ۱).

تمامی مطالعات یافت‌شده به نرم‌افزار EndNote ویرایش ۲۰ وارد شده و پردازش اولیه شامل حذف موارد تکراری صورت گرفت. در نهایت، بر اساس معیارهای ورود و خروج از پیش تعیین‌شده به شرح ذیل، مطالعات اصلی برای بررسی انتخاب شدند.

مطالعاتی واجد شرایط ورود به مرور سیستماتیک محسوب شدند که به‌طور مشخص به بررسی رابطه میان مواجهه با فلزات سنگین و اختلال کم‌توجهی/ بیش‌فعالی (ADHD) در جمعیت انسانی پرداخته بودند. مطالعات واردشده باید آلاینده‌های مورد سنجش را از گروه فلزات سنگین مانند سرب، جیوه، کادمیوم، آرسنیک، منگنز، نیکل، مس و سایر فلزات سنگین تعریف شده بر اساس منابع معتبر معرفی کرده باشند. افزون بر این، فقط پژوهش‌هایی پذیرفته شدند که مواجهه با این فلزات را از طریق پایش محیطی[5] (مانند اندازه‌گیری در آب، غذا، هوا، خاک) گزارش کرده بودند. در مقابل، مطالعات غیرانسانی شامل پژوهش‌های حیوانی، آزمایشگاهی (in vitro)، مدل‌سازی و ژنتیکی و مطالعاتی که فلزات سنگین را به‌عنوان مواد مغذی یا مکمل‌های غذایی در نظر گرفته‌اند از این مرورسیستماتیک کنار گذاشته شدند. همچنین، مطالعات مداخله‌ای، مطالعات کارآزمایی بالینی (Clinical trials)، مطالعات RCT که از دارونما استفاده نموده‌اند، مطالعات Case reports، مطالعاتی که به‌صورت مروری، نامه به سردبیر، کنفرانس، کتاب، فصلی از کتاب، پایان‌نامه و همچنین مطالعاتی که بازپس‌گیری شده[6] بودند نیز از مرور سیستماتیک حاضر حذف گردیدند. زبان

[3] Cochrane and Preferred Reporting Items for Systematic review Meta-Analysis (PRISMA)

[4] Medical Subject Headings

[5] Environmental Monitoring

[6] Retracted

انتشار نیز به انگلیسی محدود شد تا از قابلیت تفسیر و کیفیت گزارش‌دهی اطمینان حاصل شود.

- غربالگری مقالات

پس از حذف موارد تکراری در نرم‌افزار، با پیروی از الگوی PRISMA، تمامی مطالعات ابتدا بر اساس عنوان، خلاصه و کلیدواژه‌ها مورد غربالگری قرار گرفتند. در مراحل بعدی، متن کامل مقالات به‌دقت بررسی شد و مطالعاتی که با اهداف پژوهش همخوانی داشتند، انتخاب گردیدند. این فرایند به‌طور مستقل توسط دو نفر از اعضای تیم تحقیق انجام شد. در صورت بروز اختلاف نظر درباره پذیرش یا رد هر مقاله، موضوع به نفر سوم متخصص تیم به‌عنوان داور نهایی ارجاع داده شد و تصمیم نهایی با توافق جمعی اتخاذ و مقالات انتخاب گردید.

به‌منظور ارزیابی میزان توافق میان دو ارزیاب در مرحله انتخاب اولیه مطالعات، تعداد ۱۰۰ مقاله به‌طور مستقل توسط هر دو ارزیاب بررسی شد. نتایج نشان داد که درصد توافق دو ارزیاب در طبقه‌بندی مقالات برابر ۹۹ درصد و ضریب کاپای کوهن[۷] (κ) برابر با ۰/۶۶ بود که بیانگر میزان توافق زیاد (substantial agreement) میان دو نفر عضو ارزیابی‌کننده مقالات است (۳۴).

- شایستگی[۸] و استخراج داده‌ها

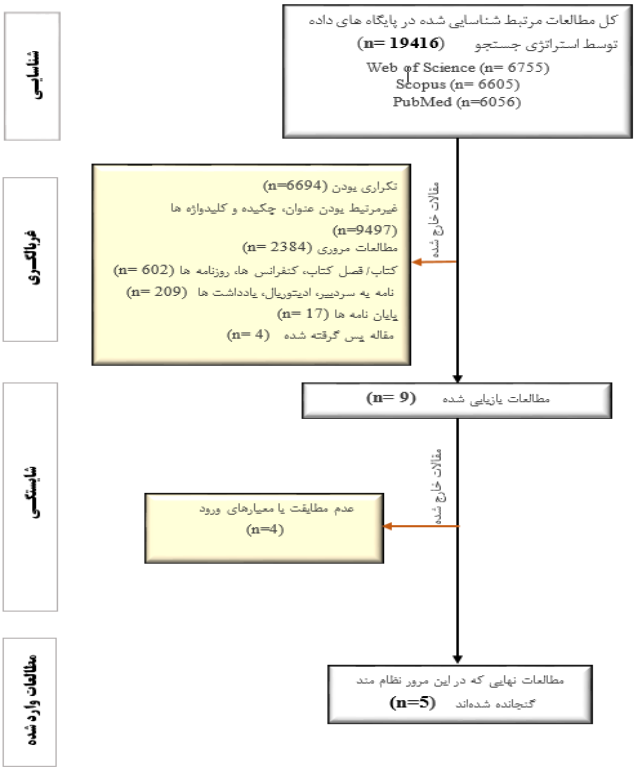
پیش از آغاز مرحله مرور کامل مقالات و استخراج داده‌ها، به‌منظور ارزیابی کیفیت مطالعات واردشده، چک‌لیست اختصاصی طراحی شد. این چک‌لیست شامل مجموعه‌ای از سؤالات بود که هدف آن بررسی جامعیت، دقت روش‌شناسی و ارتباط مستقیم هر مطالعه با هدف مرور حاضر بود. سؤالات اصلی عبارت بودند از:

- آیا مقاله شامل اطلاعاتی در خصوص انواع فلزات سنگین، روش‌های سنجش این ترکیبات و پایش میزان مواجهه آن‌ها در محیط‌هایی مانند آب آشامیدنی، غذا، هوا و خاک است؟
- آیا مطالعه به بیماری نقص توجه/ بیش فعالی (ADHD)، ویژگی‌های جمعیت مورد بررسی، مکان انجام تحقیق و ارتباط این بیماری با یکی از انواع فلزات سنگین پرداخته است؟
- در صورتی که تنها چکیده مقاله در دسترس باشد، آیا این چکیده اطلاعات مورد نیاز را به‌طور کامل ارائه می‌دهد؟
- آیا روش‌های تشخیصی مورد استفاده برای شناسایی ADHD از نظر علمی معتبر و صحیح گزارش شده‌اند؟

پس از تأیید کیفیت مطالعات، اطلاعات کلیدی هر مقاله در فرم استاندارد استخراج داده‌ها ثبت شد. در تمامی مطالعات واردشده، اطلاعات مورد نیاز به‌طور کامل در چکیده و متن اصلی مقاله ارائه شده بود و فرآیند استخراج داده‌ها بدون نیاز به مراجعه به منابع تکمیلی یا مکاتبه با نویسندگان انجام شد؛ از این‌رو هیچ موردی از داده‌های ناقص یا مبهم که مستلزم پیگیری اضافی باشد مشاهده نگردید. داده‌های جمع‌آوری‌شده شامل اسامی نویسندگان، سال و بازه زمانی انجام مطالعه، کشور محل تحقیق، نوع فلز سنگین مورد بررسی، نوع نمونه محیطی (مانند آب، غذا، هوا، خاک و غیره)، ویژگی‌های جمعیت مطالعه‌شده، روش‌های تشخیصی به‌کار رفته برای ADHD و نتایج حاصل از مطالعه گردآوری شد و در فرم مخصوص استخراج داده ثبت گردید.

7 Cohen's kappa (κ) coefficient

8 Eligibility



شکل ۱. فرآیند انتخاب مطالعات بر اساس الگوی PRISMA

Fig 1. Selection of studies based on the PRISMA

یافته‌ها

جستجوهای انجام شده در سه پایگاه داده مختلف، در مجموع منجر به استخراج ۱۹/۴۱۶ رفرنس شد که از این تعداد، ۶/۶۹۴ مورد به‌دلیل تکراری بودن حذف گردیدند. از میان ۱۲/۷۲۲ مقاله باقی‌مانده، تنها ۹ مقاله بر اساس معیارهای ورود انتخاب شدند و پس از بررسی دقیق متن کامل، در نهایت ۵ مقاله که با اهداف و معیارهای مطالعه منطبق بودند، برای تحلیل داده‌ها مورد استفاده قرار گرفتند (شکل ۱). دامنه انتشار این پنج مقاله از سال ۲۰۲۰ تا ۲۰۲۴ میلادی بوده و تنها یک مقاله مربوط به سال ۲۰۰۷ میلادی است (جدول ۱). همچنین طبق نتایج موجود در جدول ۱، مطالعات مذکور مربوط به چهار کشور شامل دانمارک (۲ مقاله)، نروژ، اسپانیا و کانادا (هر کدام ۱ مقاله) بودند.

از نظر نوع نمونه محیطی، آب آشامیدنی و مواد غذایی به‌ترتیب در ۳ و ۲ مقاله به‌عنوان مدیای مورد بررسی مطرح بودند. شایع‌ترین فلزات سنگین بررسی شده شامل منگنز (Mn) و متیل‌جیوه (MeHg) بودند. گروه سنی غالب جمعیت مورد مطالعه شامل کودکان و نوجوانان زیر ۱۵ سال، به‌ویژه کودکان زیر ۵ سال بود. سطوح اندازه‌گیری‌شده فلزات در مطالعات مختلف دامنه وسیعی داشتند و آستانه‌ها و واحدهای گزارش‌شده (مانند میکروگرم بر لیتر یا میکروگرم بر کیلوگرم وزن بدن در روز و غیره.) بین مطالعات یکسان نبودند که این موضوع مقایسه مستقیم مقادیر عددی مواجهه را با محدودیت مواجه ساخت.

نتایج تجمیعی مطالعات واردشده نشان داد که مواجهه با فلزات سنگین، ارزیابی‌شده عمدتاً از طریق پایش محیطی آب آشامیدنی یا دریافت غذایی، با

بروز یا تشدید علائم اختلال کم‌توجهی- بیش‌فعالی نتایج ناهمگنی داشته است. در دو مطالعه (۳۵ و ۳۶) ارتباط مثبت بین مواجهه با فلزات و ADHD گزارش شد و در دو مطالعه دیگر نیز ارتباط معنی‌داری بین مواجهه با برخی فلزات سنگین و ابتلا به بیماری ADHD مشاهده نشد (۳۷ و ۳۸). همچنین یک مطالعه (۳۹) نتایج متفاوتی (هم رابطه مثبت و هم منفی) را گزارش کرد؛ به‌طوری‌که افزایش مواجهه با غلظت‌های بالای منگنز در آب (بزرگ‌تر از ۱۰۰ میکروگرم بر لیتر) با افزایش خطر زیرنوع نقص توجه (ADHD-Inattentive) مرتبط بود (HR=۱/۵۱ در دختران و HR=۱/۲۰ در پسران)، در مقابل، برای نوع ترکیبی (ADHD-Combined) ارتباط معنی‌داری مشاهده نشد (جدول ۱).

به‌طور خلاصه، از پنج مطالعه واردشده در این مرور سیستماتیک، در دو مطالعه (۴۰ درصد) ارتباط مثبت و معنی‌دار بین مواجهه با فلزات سنگین و بروز ADHD گزارش شد، در دو مطالعه دیگر (۴۰ درصد) هیچ رابطه‌ای مشاهده نشد و یک مطالعه (۲۰ درصد) نیز الگوی مختلطی از نتایج (هم ارتباط مثبت و هم عدم ارتباط) را نشان داد. نتایج تجمیعی حاکی از شواهد محدود اما قابل‌توجه برای نقش برخی فلزات، به‌ویژه منگنز و جیوه، در بروز یا الگوهای خاص ADHD است. همچنین، الگوی توزیع یافته‌ها نشان‌دهنده‌ی ناهمگنی قابل‌توجه در نتایج و تفاوت‌های اساسی در نوع فلزات بررسی شده، ویژگی‌های جمعیت مورد مطالعه و روش‌های سنجش مواجهه است که به‌طور مستقیم تفسیر نتایج و استنتاج‌های قطعی یافته‌ها را با محدودیت مواجه می‌کند. لذا، با توجه‌به این ناهمگنی روش‌شناختی، امکان انجام متاآنالیز وجود نداشت و تحلیل داده‌ها بر اساس رویکرد «تحلیل توصیفی (descriptive synthesis)» انجام شد. همچنین، لازم به ذکر است که محدود بودن تعداد مطالعات واردشده (۵ مقاله)، دامنه تعمیم‌پذیری نتایج این مرور سیستماتیک را محدود می‌کند و یافته‌ها باید با احتیاط تفسیر شوند. محدود بودن تعداد مطالعات واردشده، به احتمال بسیار بالا، می‌تواند ناشی از تعریف دقیق معیارهای ورود به مطالعه، تعریف دقیق فلزات سنگین، تمرکز بر مواجهه‌های ارزیابی‌شده صرفاً از طریق پایش محیطی (و نه نشانگرهای بیولوژیک)، و حذف مطالعات حیوانی، ژنتیکی، کارآزمایی‌ها و غیره بوده است. این رویکرد اگرچه منجر به کاهش تعداد مطالعات بازیابی‌شده گردید، اما افزایش دقت انتخاب‌ها، کاهش خطاها و ارتقای کیفیت و اعتبار نتایج را به‌همراه داشت. از این‌رو، می‌توان چنین تفسیر نمود که تعداد کم مطالعات بازیابی‌شده، ضعف این مرورسیستماتیک نبوده، بلکه منعکس‌کننده‌ی کمبود شواهد علمی موجود در حوزه‌ی مورد مطالعه است. با وجود این محدودیت‌ها، تحلیل توصیفی داده‌ها نشان داد که تقریباً نیمی از مطالعات از وجود ارتباط معنی‌دار میان مواجهه با فلزات سنگین و بروز یا تشدید علائم ADHD حمایت می‌کنند.

جدول ۱. نتایج تفصیلی مطالعات بازیابی شده در مورد پایش محیطی مواجهه با فلزات سنگین و مشکلات نقص توجه/ بیش‌فعالی

مکان مطالعه	زمان مطالعه	نوع محیط(مدیای) و واحد مواجهه مورد بررسی	نوع فلزات مورد مطالعه	محدوده یا سطح مواجهه گزارش‌شده	جمعیت مورد مطالعه	روش‌های تشخیص ADHD	شاخص خطرنسبی و نتایج مطالعه	رفرنس
منطقه تاراگونا، کاتالونیا، اسپانیا	۲۰۱۳-۲۰۱۷	غذا (بر اساس داده‌های آژانس ایمنی مواد غذایی کاتالونیا و پرسشنامه بسامد غذایی، FFQ) (میکروگرم بر کیلوگرم در روز)	As، iAs، Pb، Cd، MeHg	ترتایل بالا ۴/۱۶< (میکروگرم در روز)	۱۹۲ جفت مادر و کودک (کودکان چهار ساله) از مطالعه ECLIPSES	چک‌لیست رفتار کودک برای سنین ۱/۵ تا ۵ سال (CBCL ۱/۵ تا ۵ که شامل ۹۹ آیتم است) و مقیاس‌های DSM-5	ADHD (DSM): OR=۳/۴۹؛ مشکلات رفتاری کل OR=۲/۹۴؛ اضطراب/افسردگی OR=۴/۸۸ افزایش مصرف غذاهای حاوی iAs (آرسنیک معدنی) در دوران بارداری با مشکلات نقص توجه/ بیش‌فعالی مرتبط بود.	(۳۶)
نروژ	۱۹۹۹-۲۰۰۸ و ۲۰۱۵	غذا (بر اساس پرسشنامه بسامد غذایی، FFQ) (میکروگرم بر کیلوگرم در هفته)- خون مادر در دوران بارداری	MeHg (متیل جیوه)	کوانتایل‌های مصرف متیل جیوه از ماهی میانه غلظتی: ۰/۱۵ دامنه غلظتی: ۱/۸۶-۰ (میکروگرم بر کیلوگرم در هفته)	۵۱۲۳۸ جفت مادر و کودک از مطالعه هم‌گروهی مادر، پدر و کودک نروژی (MoBa) با یک زیرگروه نمونه از ۲۹۳۶ مادر	چک‌لیست رفتار کودک برای سنین ۱/۵ تا ۵ سال (CBCL که شامل ۹۹ آیتم است)	β=-۰/۰۳ (۹۵٪CI: ۰/۰۰- تا ۰/۰۵-) و رفتارهای خارجی β=-۰/۰۴ (۹۵٪CI: ۰/۰۲- تا ۰/۰۷-) همراه بود. مواجهه با MeHg قبل از تولد، که بسیار پایین‌تر از میزان مصرف قابل تحمل هفتگی تعیین‌شده توسط سازمان ایمنی مواد غذایی اروپا (۱/۳میکروگرم بر کیلوگرم در هفته) است، تأثیر منفی بر تنظیم عاطفی کودک ندارد. کودکانی که مادرانشان به‌طور منظم ماهی مصرف می‌کردند، کمتر علائم مشکلات رفتاری عاطفی را نشان می‌دادند.	(۳۸)
دانمارک	۱۹۹۴-۲۰۰۷ و ۲۰۱۶	آب آشامیدنی (میکروگرم بر لیتر)	Ba، Co، Eu، I، Mo، Li، Rb، Re، Rh، Sb، Sc ، Se، Si، Ti، Sr، U و Y	سطوح طبیعی منطقه‌های جغرافیایی مختلف (کوانتایل‌ها)	۲۸۴۳۰۹ فرد متولد ۱۹۹۴ تا ۲۰۰۷ از مطالعه‌ی هم‌گروهی، از سن پنج سالگی تا پایان مطالعه، ۳۱ دسامبر ۲۰۱۶	اطلاعات مربوط به تشخیص‌های بالینی ADHD از ثبت تحقیقات مرکزی روانپزشکی دانمارک (DPCR) و از ثبت ملی بیماران دانمارک (DNPR) و چک‌لیست ICD-10-DCR	افزایش خطر در مدل‌های اولیه (IRR≈ ۱/۱۵)، اما با تعدیل جغرافیا اغلب ارتباط‌ها تضعیف یا معکوس شد. به‌نظر نمی‌رسد عناصر مورد بررسی، در سطوح یافت‌شده در آب آشامیدنی دانمارک، در ایجاد ADHD نقش داشته باشند و این یافته‌ها اهمیت بررسی ارتباطات در مناطق جغرافیایی مختلف را برجسته می‌کند.	(۳۷)
دانمارک	۱۹۹۲–۲۰۰۷	آب آشامیدنی (میکروگرم بر لیتر)	Mn	۵ > تا ۱۰۰ < (میکروگرم بر لیتر) به ترتیب کمترین و بیشترین مواجهه	۶۴۳۴۰۱ کودک متولد ۱۹۹۲ تا ۲۰۰۷ از مطالعه‌ی هم‌گروهی در طول پنج سال اول زندگی	چک‌لیست ICD-10-DCR	ADHD-Inattentive: (بی‌توجهی) دختران HR= ۱/۵۱ (۹۵٪CI: ۱/۱۸ تا ۱/۹۳)؛ پسران HR=۱/۲۰ (۹۵٪CI: ۱/۰۱ تا ۱/۴۲)؛ منگنز موجود در آب آشامیدنی با ADHD، به ویژه با زیرگروه ADHD- بی‌توجهی، مرتبط بود. نتایج از مطالعات قبلی که نشان می‌دهد نیاز به یک راهنمای رسمی آب آشامیدنی مبتنی بر سلامت برای منگنز وجود دارد، پشتیبانی می‌کند.	(۳۹)
کبک، کانادا	۱۹۹۶-۲۰۰۵	آب آشامیدنی (میکروگرم بر لیتر)- مو (میلی‌گرم بر گرم)	Mn	میانگین درآب چاه‌ها: ۱۶۰ کمترین مقدار و در مقابل ۶۱۰ (میکروگرم بر لیتر) بیشترین مقدار منگنز	۴۶ کودک شامل ۲۴ پسر و ۲۲ دختر، ۶ تا ۱۵ سال (میانگین ۱۱ سال)	مقیاس رتبه‌بندی کانرز اصلاح‌شده برای والدین (CPRS-R) و برای معلمان (CTRS-R) و نمرات T (T-Score) در زیرمقیاس‌های زیر ارائه شد: مقابله‌ای، بیش‌فعالی، مشکلات شناختی/ بی‌توجهی و شاخص ADHD	OR/HR گزارش نشده است؛ یافته‌های این مطالعه به اندازه‌ی کافی قانع‌کننده است که تحقیقات گسترده‌تری را در مورد خطرات مواجهه با منگنز در آب آشامیدنی تضمین کند.	(۳۵)

بحث

یافته‌های این مرور نظام‌مند نشان داد که حدود ۸۰ درصد از مطالعات بازیابی شده در ۵ سال اخیر منتشر شده‌اند که بیانگر جوان بودن و پویایی این حوزه پژوهشی است. همچنین، محل انجام ۴ مورد از مطالعات بازیابی شده (۸۰ درصد)، در کشورهای اروپایی و تنها یک مطالعه در کانادا بوده است که نشان‌دهنده تمرکز جغرافیایی محدود تولید شواهد در این حوزه می‌باشد. این یافته‌ها مستقیماً به نتایج مطالعه حاضر مربوط بوده و نشان می‌دهد شواهد موجود عمدتاً محدود به کشورهای توسعه‌یافته است. مطالعات کتاب‌سنجی موجود نیز روندهای مشابهی را در سطح جهانی نشان می‌دهند؛ نتایج مطالعه کتاب‌سنجی که با هدف درک وضعیت، نقاط حساس و روند توسعه تحقیقات ارزیابی خطر بهداشتی فلزات سنگین انجام شد نشان داد که در دو دهه گذشته، تمرکز اصلی بر فلزات سنگین در خاک، گرد و غبار، آب آشامیدنی، سبزیجات، ماهی و رسوبات بوده است (۴۰). این شواهد کتاب‌سنجی به‌عنوان زمینه علمی مطالعه حاضر مطرح می‌شوند و نشان می‌دهند که تمرکز بر آب آشامیدنی و مواد غذایی در مطالعات واردشده به این مرور، با روندهای جهانی همسو است. در مطالعه علم سنجی کورتز (Cortese) و همکاران، عوامل خطر محیطی و سموم/ مواد شیمیایی به‌عنوان مضامین مهم پژوهش‌های ADHD برجسته شدند. متوسط سال انتشار مقالات مرتبط با سموم/ مواد شیمیایی، به‌ویژه برای زیر مضمون مواجهه (Exposure) برابر سال ۲۰۱۴ گزارش شده است (۴۱). همچنین، تحلیل‌های کتاب‌سنجی دیگر نیز افزایش قابل‌توجه انتشار مطالعات ADHD، به‌ویژه در سال‌های ۲۰۲۰ و ۲۰۲۳، را گزارش کرده‌اند (۴۲). این مطالعات صرفاً چارچوب مفهومی و روند رشد پژوهش را نشان می‌دهند و مستقیماً بیانگر نتایج مطالعه حاضر نیستند، اما اهمیت پرداختن به عوامل محیطی در ADHD را تأیید می‌کنند. این دو مطالعه اخیر، نشان‌دهنده پویایی فزاینده و رشد توجهات علمی به تحلیل عوامل خطر محیطی و سموم مرتبط با ADHD و نیز اهمیت نقش نهادهای تحقیقاتی برجسته در کشورهای پیشرفته هستند. یک تحلیل کتاب‌سنجی مرتبط با کارکردهای اجرایی نشان داد که تمرکز پژوهش‌ها از مطالعات تصویربرداری مغز به سمت متغیرهای محیطی و اجتماعی تغییر یافته است (۴۳). این تغییر رویکرد، مبنای نظری مناسبی برای تمرکز مطالعه حاضر بر مواجهه‌های محیطی فراهم می‌کند. نتایج تجزیه و تحلیل علم سنجی نقش سلامت محیط در پیشگیری و کنترل بیماری‌ها در مطالعات مختلف در جهان نشان داد تمرکز اصلی محققین بر بیماری‌های قلبی- عروقی، زوال شناختی (Cognitive decline) و غیره. می‌باشد (۴۴). این مطالعات بیانگر تحول در نگرش پژوهشگران به تأثیر محیط و شرایط زندگی در کارکردهای اجرایی و عملکرد شناختی کودکان است.

اگرچه پاتوفیزیولوژی، زمان بروز، روند و ماهیت مشکلات ADHD با اختلال شناختی تفاوت هایی دارد لیکن از نظر برخی تظاهرات عمده بالینی به‌ویژه به لحاظ مشکلات حافظه و شناخت، علائم مشابهی را نشان می‌دهند. مطالعات متعدد نقش آلاینده‌های محیطی را در بروز بیماری‌های مختلف مانند بیماری‌های استخوانی، اختلالات متابولیک، مشکلات کلیوی، بیماری کبد چرب غیرالکلی و پوسیدگی‌های دندانی نشان داده‌اند (۴۹-۴۵). در سال‌های اخیر، توجه به ارتباط این آلاینده‌ها با ADHD افزایش یافته است. شایان ذکر است که این ارتباط در تحقیقات مختلف، با استفاده از روش‌های متنوع ارزیابی مواجهه و تعیین شدت تأثیر آلاینده‌ها بررسی شده است. در مطالعه حاضر، این ارتباط صرفاً بر اساس مطالعاتی بررسی شده است که مواجهه را به روش پایش محیطی ارزیابی کرده‌اند. در مطالعه جی (Ge CB) و همکاران روش‌های مختلف ارزیابی مواجهه را در ۴۰ سال گذشته بررسی نموده است. بیشترین

روش‌های ارزیابی مورد استفاده به‌ترتیب خودگزارش‌دهی/ ارزیابی (self-report/assessment)، ارزیابی تخصصی مورد به مورد (case-by-case expert assessment) و ماتریس‌های مواجهه شغلی (job-exposure matrices) گزارش شدند. رویکردهای دیگر، مانند کاربرد الگوریتم‌ها و مدل‌سازی مواجهه نیز مطرح بودند (۵۰). انواع روش‌های ارزیابی مواجهه با آلاینده‌های محیطی شامل پرسشنامه، پایش محیطی، پایش بیولوژیکی، مدل‌سازی مواجهه، سنجش از راه دور، فناوری‌های امیکس و غیره. می‌باشند (۲۲). در روش پایش محیطی، میزان غلظت آلاینده‌ها در محیط (مدیا)های مختلف مانند آب، غذا، هوا، خاک و غیره. سنجیده شده و بر اساس مفروضاتی مانند میزان ورود آلاینده به بدن افراد، مواجهه فرد برآورد می‌شود. این مواجهات به‌عنوان تماس بدن انسان با محرک‌های محیطی نظیر مواد شیمیایی و غیره. تعریف شده است (۲۲ و ۲۳). مواجهه انسان با فلزات سنگین می‌تواند از طریق خوردن مستقیم، استنشاق با دهان و بینی و تماس پوستی باشد که برای فلزات در محیط‌های آبی، روش خوراکی و تماس پوستی نقش مهمی را ایفا می‌کنند (۲۴). در این زمینه مقالات گوناگونی با کنترل‌های دقیق محیطی (هوا، آب شرب، غذا و پساب)، غلظت انواع مختلفی از فلزات سنگین را اندازه‌گیری کرده و ارتباط آن‌ها با انواع بیماری‌ها و اثرات زیستی نامطلوب آن‌ها شامل اختلالات نقص توجه/ بیش فعالی، سرطان کیسه صفرا، سرطان مثانه، دیابت نوع ۲ و چاقی را تحلیل کرده‌اند (۵۴-۵۱)؛ با این‌حال، یافته‌های مطالعه حاضر نشان داد که از میان مدیاهای محیطی بررسی‌شده، آب آشامیدنی (۳ مطالعه) و مواد غذایی (۲ مطالعه) تنها منابع مواجهه گزارش شده بودند و هیچ مطالعه‌ای در زمینه هوا، خاک یا رسوبات شناسایی نشد. که یکی از محدودیت‌های کلیدی مطالعه حاضر به‌لحاظ تعداد مقالات و پوشش همه مدیاهای محیطی در ارزیابی محسوب می‌شود و نشان‌دهنده نیاز پژوهشی مهم در این حوزه است. مطالعه حمیدی و همکاران نیز که به بررسی نقش بهداشت محیط در پیشگیری از بیماری‌های مرتبط با عوامل خطر محیطی پرداخته است، نشان داد توجه پژوهشگران بیشتر به بررسی هوا، مواد غذایی و ناامنی غذایی بوده است (۵۵).

علاوه‌بر این، یافته‌های مطالعه حاضر نشان داد که در هیچ یک از مطالعات بازیابی‌شده، مواجهه‌های همزمان (Co-exposure) آلاینده‌ها از منابع مختلف مواجهه بررسی نشده بود؛ نادیده گرفتن مواجهه همزمان و برآورد ارتباط بیماری تنها از طریق یک منبع مواجهه، احتمالاً گویای غلظت واقعی دریافتی توسط افراد (به‌ویژه در مورد مطالعاتی که ارتباط معنی‌دار مثبتی بین آلاینده با بیماری گزارش ننموده‌اند) نمی‌باشد و این محدودیت می‌تواند منجر به برآورد کمتر (underestimation) یا بیشتر از (overestimation) میزان واقعی ریسک شود و تفسیر نتایج را با عدم قطعیت همراه سازد .این در حالی است که امروزه بررسی مواجهه‌های همزمان آلاینده‌های مختلف مورد توجه پژوهشگران قرار دارد (۵۶-۵۸). از سوی دیگر، تمامی انسان‌ها، در هر سنی و بدون توجه به محل سکونت، در معرض تعداد زیادی از آلاینده‌ها قرار دارند که می‌توانند اثرات زیان‌آور خود را به صورت تجمعی (Additive)، هم‌افزا (Synergistic)، مقابله‌ای (Antagonistic) یا به صورت تعاملی (interactive manner) ایجاد کنند. بنابراین، بررسی دقیق اثرات بهداشتی مواجهه همزمان با انواع خاص مواد شیمیایی و شناخت مکانیسم‌های زیربنایی این تأثیرات، از اهمیت بالایی برخوردار بوده و اقدامی لازم محسوب می‌شود (۵۹).

همچنین، یافته‌های مطالعه حاضر نشان داد از نظر نوع فلزات، شایع‌ترین عناصر بررسی‌شده شامل منگنز (Mn) و متیل جیوه (MeHg) بودند و گروه سنی جمعیت هدف عمدتاً کودکان و نوجوانان زیر ۱۵ سال،

به‌ویژه کودکان زیر ۵ سال را شامل می‌شد. همچنین، از میان ۵ مطالعه نهایی، دو مطالعه ارتباط مثبت بین مواجهه با فلزات و ADHD گزارش کردند (۳۵ و ۳۶)، دو مطالعه ارتباط معنی‌داری نیافتند (۳۷ و ۳۸)؛ و یک مطالعه نیز نتایج مختلط نشان داد (هم رابطه مثبت و هم منفی) به طوری‌که افزایش سطح منگنز در آب آشامیدنی با افزایش خطر زیرنوع نقص توجه (ADHD-Inattentive) مرتبط بود، اما چنین ارتباطی برای نوع ترکیبی (ADHD-Combined) مشاهده نشد (۳۹). این ناهمگنی یافته‌ها، نتیجه مستقیم تفاوت در نوع فلز، مدیای مواجهه، گروه سنی و روش‌های آماری است و مستقیماً از داده‌های مطالعه حاضر استخراج شده است. نتایج یک مرور سیستماتیک که به بررسی ۳۱ مقاله منتشر شده تا فوریه ۲۰۲۴ پرداخته و تأثیر بالقوه آلاینده‌های فلزات سنگین را بر ADHD در بیش از ۲۵ هزار کودک به روش بیومانیتورینگ بررسی نموده است نیز ارتباط مثبت معنی‌دار بین مواجهه با منگنز (Mn) و افزایش احتمال ADHD گزارش نموده است (۶۰). همچنین، نتایج یک مرور سیستماتیک نشان داد که مواجهه پره‌ناتال (قبل از تولد) و مواجهه در دوران کودکی با جیوه ممکن است با برخی علائم ADHD مرتبط باشد (۶۱). مقاله مرور روایتی شمسی‌پور و همکاران نیز به نقش فلزات سنگین و برخی سموم و ترکیبات شیمیایی دیگر در ایجاد ADHD پرداخته است و اشاره دارد نتایج مطالعات متناقض و نامطمئن هستند و نتیجه‌گیری دقیق در مورد ارتباط بین برخی مواد شیمیایی و ADHD امکان‌پذیر نیست؛ بنابراین تحقیقات بیشتر برای دریافت شواهد قوی‌تر از ارتباط یا عدم وجود ارتباط بین مواجهه با مواد شیمیایی خاص و این اختلال توصیه شده است (۶۲).

محدودیت‌های مطالعه

این مطالعه مرور سیستماتیک دارای محدودیت‌هایی نیز می‌باشد؛ نخستین محدودیت روش‌شناختی بود بگونه‌ای که در مطالعه حاضر تنها مقالاتی وارد شدند که از روش پایش محیطی استفاده نموده بودند؛ بنابراین مطالعات مبتنی بر بیومارکرها، مدل‌سازی، پرسشنامه یا سنجش از دور وارد این مرور نشدند. دومین محدودیت مربوط به مدیای مورد مطالعه بود به‌طوری‌که تعداد مطالعات موجود در حوزه بررسی مواجهه با فلزات سنگین از طریق پایش محیطی بسیار محدود بود و برخی مدیاها (هوا، خاک، رسوبات) فاقد هرگونه مطالعه بودند. سومین محدودیت تعداد مطالعات وارد شده (۵ مقاله) بود که دامنه تعمیم‌پذیری نتایج این مرور سیستماتیک را محدود می‌کند و یافته‌ها باید با احتیاط تفسیر شوند. از دیگر محدودیت‌ها می‌توان به محدوده جغرافیایی انجام مطالعات اشاره داشت به‌طوری‌که بیشتر مطالعات در کشورهای توسعه‌یافته انجام شده و نبود داده‌هایی از کشورهای کمتر توسعه یافته یا در حال توسعه، تعمیم‌پذیری نتایج را محدود ساخت. محدودیت دیگر، عدم بررسی مواجهه همزمان آلاینده‌ها در تمامی مطالعات بود که امکان تفسیر کامل‌تر از ریسک واقعی را محدود می‌نمود. همچنین محدودیت‌هایی چون تنوع روش‌ها، تفاوت گروه‌های سنی، و ناهمگونی در تنظیم عوامل مخدوش‌کننده مقایسه نتایج مطالعات را دشوار می‌نمود.

نقاط قوت مطالعه

این مطالعه نخستین مرور سیستماتیکی است که به‌طور اختصاصی مطالعات انسانی مرتبط با مواجهه با فلزات سنگین را فقط در چارچوب روش پایش محیطی (environmental monitoring) بررسی می‌کند. همچنین، به‌نظر می‌رسد استفاده از معیارهای ورود دقیق و تعریف شده و تمرکز بر روش اندازه‌گیری مواجهه به روش پایش محیطی، به افزایش بیشتر اعتبار نتایج کمک کرده باشد. از سوی دیگر، تحلیل شکاف‌ها و محدودیت‌های پژوهشی موجود (مانند عدم بررسی co-exposure و فقدان

داده در مورد هوا، خاک و رسوبات) چشم‌انداز روشنی برای تحقیقات آینده فراهم می‌نماید.

نتیجه‌گیری

این مرور سیستماتیک نشان داد که شواهد موجود، اگرچه محدود، از وجود ارتباط بالقوه بین مواجهه با برخی فلزات سنگین- به‌ویژه منگنز و جیوه- و بروز اختلال کم‌توجهی- بیش‌فعالی (ADHD) حمایت می‌کنند. نتایج تجمیعی مطالعات وارد شده نشان داد که مواجهه‌های ارزیابی‌شده عمدتاً از طریق پایش محیطی آب آشامیدنی و دریافت غذایی، در بخشی از مطالعات با افزایش خطر ADHD از نوع نقص توجه آن همراه بوده‌اند، در حالی‌که در برخی دیگر از مطالعات چنین ارتباطی مشاهده نشد. این ناهمگنی یافته‌ها بیانگر پیچیدگی رابطه بین مواجهه محیطی با فلزات و پیامدهای عصبی- رفتاری در کودکان است. یافته‌ها نشان دادند که تعداد مطالعات موجود در این حوزه محدود بوده و داده‌های قابل تحلیل تنها برای دو منبع مواجهه (آب شرب و مواد غذایی) در دسترس است. این مطالعه نشان داد که پایش محیطی می‌تواند ابزار مهم و مستقیمی برای شناسایی مواجهه‌های پرخطر با فلزات سنگین و ارزیابی ارتباط آن‌ها با ADHD، به‌ویژه در جمعیت‌های حساس مانند کودکان، باشد. با این‌حال، نبود مطالعات در سایر منابع مواجهه (مانند هوا، خاک و رسوبات) و فقدان بررسی مواجهه‌های همزمان آلاینده‌ها، امکان نتیجه‌گیری‌های قطعی و تعمیم‌پذیر را محدود می‌کند. بر این اساس، توصیه می‌شود در مطالعات آینده، روش‌های مختلف ارزیابی مواجهه به‌صورت تفکیک‌شده و قابل مقایسه بررسی شوند و همچنین مواجهه‌های همزمان آلاینده‌ها (Co-exposure) در طراحی مطالعات لحاظ گردد تا تصویر دقیق‌تری از ریسک واقعی سلامت ارائه شود.

از منظر سیاست‌گذاری سلامت و بهداشت محیط، تقویت نظام پایش محیطی، بازنگری و به‌روزرسانی استانداردهای مواجهه با فلزات سنگین- به‌ویژه در مناطق آسیب‌پذیر و دارای منابع آب و غذای آلوده- برای کاهش خطرات بالقوه بر سلامت کودکان و زنان باردار ضروری است. همچنین با توجه‌به نگرانی‌های موجود مرتبط با مواجهات مزمن با این نوع از آلاینده‌ها، اجرای برنامه‌های غربالگری منظم، ارتقای سامانه‌های نظارتی، تقویت ظرفیت آزمایشگاهی و غیره. می‌تواند نقش مهمی در پیشگیری از مواجهه و کاهش بار بیماری‌های مرتبط با آلاینده‌ها، ازجمله ADHD، ایفا کند.

سپاس و قدردانی

مقاله حاضر بخشی از پایان نامه پزشکی عمومی نویسنده اول مقاله می‌باشد که با حمایت مالی معاونت محترم تحقیقات و فناوری دانشگاه علوم پزشکی بوشهر و با کد اخلاق IR.BPUMS.REC.۱۴۰۲.۲۸۸ صورت گرفت. بدینوسیله از معاونت محترم پژوهشي دانشگاه علوم پزشكي بوشهر بابت حمایت‌های مالی تشکر می‌کنیم.

تضاد منافع

هیچ‌گونه تعارض منافع توسط نویسندگان بیان نشده است.

References:

1.Amnie AG. Current Evidence and Diverse Perspectives on Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder: A Systematic Review. J Psychol Res 2022; 4(2): 4384. 10.30564/jpr.v4i2.4384

2.Posner J, Polanczyk G, Sonuga-Barke E. Attention-deficit hyperactivity disorder. Lancet 2020; 395 (10222): 450-462. 10.1016/S0140-6736(19)33004-1

3.Mazarei Z, Hamidi A, Ravanipour M, et al. Endocrine Disruptors and Attention Deficit Hyperactivity Disorder: A Systematic Review of Environmental Monitoring Exposure Studies. Iran South Med J 2025; 28(3): 724-743. https://ismj.bpums.ac.ir/article-1-2345-en.html

4.Stubbe DE. Attention-deficit/hyperactivity disorder: An overview. Psychiatric Annals 2016; 46(1): 33-8. 10.3928/00485713-20151203-01
5.Musullulu H. Evaluating attention deficit and hyperactivity disorder (ADHD): a review of current methods and issues. Front psychol 2025; 16: 1466088. 10.3389/fpsyg.2025.1466088
6.Smith KT. ADHD in Children and Adolescents: Barriers to Ethical and Successful Treatment. Journal of Biosciences and Medicines 2023; 11(3): 58-63. 10.4236/jbm.2023.113007
7.Cuffe SP, Visser SN, Holbrook JR, et al. ADHD and psychiatric comorbidity: Functional outcomes in a school-based sample of children. J Atten Disord 2020; 24(9): 1345-54. 10.1177/1087054715613437
8.Becker SP. ADHD and sleep: recent advances and future directions. Curr Opin Psychol 2020; 34: 50-56. 10.1016/j.copsyc.2019.09.006
9.Luderer M, Quiroga JAR, Faraone SV, et al. Alcohol use disorders and ADHD. Neurosci Biobehav Rev 2021; 128: 648-60. 10.1016/j.neubiorev.2021.07.010
10.Popit S, Serod K, Locatelli I, et al. Prevalence of attention-deficit hyperactivity disorder (ADHD): systematic review and meta-analysis. Eur Psychiatry 2024; 67(1): e68. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39381949/
11.Espinet SD ,Graziosi G, Toplak ME, et al. A review of Canadian diagnosed ADHD prevalence and incidence estimates published in the past decade. Brain sciences 2022; 12(8): 1051. 10.3390/brainsci12081051.
12.Ayano G, Tsegay L, Gizachew Y ,et al. The Prevalence of Attention Deficit Hyperactivity Disorder in Children and Adolescents: An Umbrella Review of Global Evidence. European Psychiatry. 2024;67(S1):S76-S. https://doi.org/10.1192/j.eurpsy.2024.203 .
13.Mohammadi M-R, Zarafshan H, Khaleghi A, et al. Prevalence of ADHD and its comorbidities in a population-based sample. J Atten Disord 2021; 25(8): 1058-67. 10.1177/1087054719886372
14.Polanczyk GV, Willcutt EG, Salum GA, et al. ADHD prevalence estimates across three decades: an updated systematic review and meta-regression analysis. Int J Epidemiol 2014; 43(2): 434-442. 10.1093/ije/dyt261
15.Sharma A, Couture J. A review of the pathophysiology, etiology, and treatment of attention-deficit hyperactivity disorder (ADHD). Ann Pharmacother 2014; 48(2): 209-225. 10.1177/1060028013510699
16.Driga A-M, Drigas A. ADHD in the Early Years :Pre-Natal and Early Causes and Alternative Ways of Dealing. International Journal of Online & Biomedical Engineering 2019; 15(13). 10.3991/ijoe.v15i13.11203.
17.Kim JH, Kim JY, Lee J, et al. Environmental risk factors, protective factors, and peripheral biomarkers for ADHD: an umbrella review. Lancet Psychiatry 2020; 7(11): 955-70. 10.1016/S2215-0366(20)30312-6
18.Salari N, Ghasemi H, Abdoli N, et al. The global prevalence of ADHD in children and adolescents: a systematic review and meta-analysis. Ital J Pediatr 2023; 49(1): 48. 10.1186/s13052-023-01456-1
19.Dalla MDB, Ayala CO, Castro FCDAQ, et al. Environmental pollution and attention deficit hyperactivity disorder: a meta-analysis of cohort studies. Environ Pollut 2022; 315: 120351. 10.1016/j.envpol.2022.120351
20.Moore S, Paalanen L, Melymuk L, et al. The association between ADHD and environmental chemicals—a scoping review. Int J Environ Res Public Health 2022; 19(5): 2849. 10.3390/ijerph19052849
21.Ali AY, Inyang B, Koshy FS, et al. Elements that influence the development of attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) in children. Cureus 2022; 14(8). 10.7759/cureus.27835
22.Aghaei M, Yunesian M. Exposure assessment to environmental pollutants in human health risk assessment studies; Overview on new approaches. J Health 2019; 10(2): 138-55. 10.29252/j.health.10.2.138
23.Schmidt CW. Monitoring environmental exposures: now it's personal. Environ Health Perspect; 2006; 114(9): A528-535. 10.1289/ehp.114-a528
24.Ehrampoush MH, Ebrahimi AA. Investigating the relationship between heavy metals in drinking water and cancer: A Systematic Review. Iranian Journal of Cancer Care (ijca) 2023; 2(3): 22-36. (persian) https://ijca.ir/article-1-143-en.pdf
25.Lee M-J, Chou M-C, Chou W-J, et al. Heavy metals' effect on susceptibility to attention-deficit/hyperactivity disorder: implication of lead, cadmium, and antimony. Int J Environ Res Public Health 2018; 15. 1221.6. 10.3390/ijerph15061221
26.Li Y, Cha C, Lv X, et al. Association between 10 urinary heavy metal exposure and attention deficit hyperactivity disorder for children. Environ Sci Pollut Res 2020; 27(25): 31233-31242. 10.1007/s11356-020-09421-9
27.Muñoz MP, Rubilar P, Valdés M, et al. Attention deficit hyperactivity disorder and its association with heavy metals in children from northern Chile. Int J Hyg Environ Health 2020; 226: 113483. 10.1016/j.ijheh.2020.113483
28.Donzelli G, Carducci A, Llopis-Gonzalez A, et al. The association between lead and attention-deficit/hyperactivity disorder: a systematic review. Int J Environ Res public Health 2019; 16(3): 382. 10.3390/ijerph16030382
29.Rosi E, Crippa A, Pozzi M, et al .Exposure to environmental pollutants and attention-deficit/hyperactivity disorder:

an overview of systematicreviews and meta-analyses. Environ Sci Pollut Res 2023; 30(52): 111676-111692. 10.1007/s11356-023-30173-9

30.Goodlad JK, Marcus DK, Fulton JJ. Lead and attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD) symptoms: a meta-analysis. Clin Psychol Rev 2013; 33(3): 417-25. 10.1016/j.cpr.2013.01.009

31.He J, Ning H, Huang R. Low blood lead levels and attention-deficit hyperactivity disorder in children: a systematic review and meta-analysis. Environ Sci Pollut Res 2019; 26(18):17875-17884. 10.1007/s11356-017-9799-2

32.Yoshimasu K, Kiyohara C, Takemura S, et al. A meta-analysis of the evidence on the impact of prenatal and early infancy exposures to mercury on autism and attention deficit/hyperactivity disorder in the childhood. Neurotoxicology 2014; 44: 121-131. 10.1016/j.neuro.2014.06.007

33.Nilsen FM, Tulve NS. A systematic review and meta-analysis examining the interrelationships between chemical and non-chemical stressors and inherent characteristics in children with ADHD. Environ Res 2020; 180: 108884. 10.1016/j.envres.2019.108884

34.Wan T, Jun H, Pan W, et al. Kappa coefficient: a popular measure of rateragreement. Shanghai Arch Psychiatry 2015; 27(1): 62. 10.11919/j.issn.1002-0829.215010

35.Bouchard M, Laforest F, Vandelac L, et al. Hair manganese and hyperactive behaviors: pilot study of school-age children exposed through tap water. Environ Health Perspect 2007; 115(1): 122-127. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17366831/

36.Kou X, Canals J, Bulló M, et al. Association of Prenatal Dietary Toxicants and Inorganic Arsenic Exposure with Children's Emotional and Behavioral Problems: ECLIPSES Study. Toxics 2024; 12(6). 10.3390/toxics12060398

37.Thygesen M, Schullehner J, Hansen B, et al. Trace elements in drinking water and the incidence of attention-deficit hyperactivity disorder. J Trace Elem Med Biol 2021; 68: 126828. 10.1016/j.jtemb.2021.126828

38.Vejrup K, Brantsaeter AL ,Meltzer HM, et al. Prenatal mercury exposure, fish intake and child emotional behavioural regulation in the Norwegian Mother, Father and Child Cohort Study. BMJ Nutr Prev Health 2022; 5(2): 313-20. 10.1136/bmjnph-2021-000412

39.Schullehner J, Thygesen M, Kristiansen SM, et al. Exposure to Manganese in Drinking Water during Childhood and Association with Attention-Deficit Hyperactivity Disorder: A Nationwide Cohort Study. Environ Health Perspect 2020; 128(9): 97004. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32955354/

40.Zhang Y, Lu X, Deng S, et al. Bibliometric and visual analysis of heavy metal health risk assessment: development, hotspots and trends. Archives of Environmental Protection 2024. 10.24425/aep.2024.149432

41.Cortese S, Sabé M, Chen C, et al. Half a century of research on attention-deficit/hyperactivity disorder: a scientometric study. Neurosci Biobehav Rev 2022; 140: 104769. 10.1016/j.neubiorev.2022.104769

42.Dahiya S, Dahiya VT. Mapping The Social Structure Of Attention Deficit Hyperactivity Disorder: A Bibliometric Study. Library Progress International 2024; 44(3). 10.48165/bapas.2024.44.2.1

43.Kılıç KM, Ahmetoğlu E. Executive functions in children with ADHD: A comprehensive bibliometric analysis. Appl Neuropsychol Child 2025: 1-17. 10.1080/21622965.2025.2518293

44.Ravanipour M, Ravanipour M, Hamidi A. The Role of Environmental Health in the Preventionand Control of Environment-Related Diseases Worldwide. 2024. 10.21203/rs.3.rs-4259188/v1

45.Bimonte V, Besharat Z, Antonioni A, et al. The endocrine disruptor cadmium: a new player in the pathophysiology of metabolic diseases. J Endocrinol Invest 2021; 44(7): 1363-1377. 10.1007/s40618-021-01502-x

46.Yaglova N, Yaglov V. Endocrine disruptors as a new etiologic factor of bone tissue diseases. Современные технологии в медицине 2021; 13(2): 84-94. 10.17691/stm2021.13.2.10

47.Zhang H, Feng S, Song S, et al. First evidence in the association of phenolic endocrine-disrupting chemicals with secondary non-alcoholic fatty liver disease: A case-control study in South China. Environ Pollut 2025; 373: 126086. 10.1016/j.envpol.2025.126086

48.Zhang X, Flaws JA, Spinella MJ, et al. The relationship between typical environmental endocrine disruptors and kidney disease. Toxics 2022; 11(1): 32. 10.3390/toxics11010032.

49.Hatami G, Eghbali SS, Darki A, et al. Serum Levels of Lead in 6-7 Year Old Children in Bushehr in 2012. Iran South Med J 2019; 21(6): 459-71 http://ismj.bpums.ac.ir/article-1-981-fa.html

50.Ge CB, Friesen MC, Kromhout H, et al. Use and reliability of exposure assessment methods in occupational case–control studies in the general population: past, present, and future. Ann Work Expo Health 2018; 62(9): 1047-63. 10.1093/annweh/wxy080

51.Qu Z, Zhou J, Guo P, et al. Association between environmental lead/cadmium co-exposure in drinking water and soil and type 2 diabetes mellitus/obesity in Southern China. Fron Public Health 2022; 10: 941922. 10.3389/fpubh.2022.941922

52.Woolf A, Wright R, Amarasiriwardena C, et al. A child with chronic manganese exposure from drinking water.

Environ Health Perspect 2002; 110(6): 613-6. 10.1289/ehp.02110613

53.Chhabra D, Oda K, Jagannath P, et al. Chronic heavy metal exposure and gallbladder cancer risk in India, a comparative study with Japan. Asian Pac J of Cancer Prev 2012; 13(1): 187-90. 10.7314/apjcp.2012.13.1.187

54.Baris D, Waddell R, Beane Freeman LE, et al. Elevated bladder cancer in Northern New England: the role of drinking water and arsenic. JNCI: Journal of the National Cancer Institute 2016; 108(9): djw099. 10.1093/jnci/djw099

55.Hamidi A, Ravanipour M, Ravanipour M. The role of environmental health in the prevention and control of diseases related to environmental factors in Iran: a scientometric study. ijhe 2024; 17(2): 221-244 . http://ijhe.tums.ac.ir/article-1-6853-en.html

56.Jiang J, Zhang L, Wang Z, et al. Spatial consistency of co-exposure to air and surface water pollution and cancer in China. Nat Commun 2024; 15(1): 7813. 10.1038/s41467-024-52065-3

57.Qi Y, Chen Y, Yan X, et al. Co-exposure of ambient particulate matter and airborne transmission pathogens: the impairment of the upper respiratory systems. Environ Sci Technol 2022; 56(22): 15892-15901. 10.1021/acs.est.2c03856

58.Wang J, Wang W, Zhang W, et al. Co-exposure to multiple air pollutants and sleep disordered breathing in patients with or without obstructive sleep apnea: A cross-sectional study. Environ Res 2022; 212: 113155. 10.1016/j.envres.2022.113155

59.Deng Q, Dai X, Feng W, et al. Co-exposure to metals and polycyclic aromatic hydrocarbons, microRNA expression, and early health damage in coke oven workers. Environ Int 2019; 122: 369-380. 10.1016/j.envint.2018.11.056

60.Gu Q, Liu J, Zhang X, et al. Association between heavy metals exposure and risk of attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) in children: A systematic review and meta-analysis. Eur Child Adolesc Psychiatry 2025; 34(3): 921-941. 10.1007/s00787-024-02546-z

61.Dimitrov LV, Kaminski JW, Holbrook JR, et al. A systematic review and meta-analysis of chemical exposures and attention-deficit/hyperactivity disorder in children. Prev Sci 2024; 25(2): 225-248. 10.1007/s11121-023-01601-6.

62.Shamsipour Nehzomi Z, Shirani K. Investigating the Factors Involved in the Development of Attention Deficit Hyperactivity Disorder from a Toxicological Perspective: A Narrative Review Study. J Jiroft Univ Med Sci 2023; 10(3): 1329-1339. (persian) http://journal.jmu.ac.ir/article-1-733-en.html

پیوست ۱. استراتژی سرچ

(TITLE-ABS-KEY ("Heavy metal*" OR "metals, heavy" OR metalloid* OR actinium OR "Ac" OR antimony OR "Sb" OR arsenic OR aluminium OR "Al" OR barium OR "Ba" OR bismuth OR "Bi" OR boron OR cadmium OR "Cd" OR chromium OR "Cr" OR cerium OR "Ce" OR cobalt OR "Co" OR copper OR "Cu" OR dysprosium OR "Dy" OR europium OR "Eu" OR erbium OR "Er" OR gadolinium OR "Gd" OR gallium OR "Ga" OR germanium OR "Ge" OR gold OR "Au" OR hafnium OR "Hf" OR holmium OR "Ho" OR indium OR iridium OR "Ir" OR iron OR "Fe" OR lanthanum OR "La" OR lutetium OR "Lu" OR lead OR "Pb" OR manganese OR "Mn" OR mercury OR "Hg" OR molybdenum OR "Mo" OR neodymium OR "Nd" OR nickel OR "Ni" OR niobium OR "Nb" OR osmium OR "Os" OR palladium OR "Pd" OR platinum OR "Pt" OR plutonium OR "Pu" OR polonium OR "Po" OR protactinium OR "Pa" OR praseodymium OR "Pr" OR radium OR "Ra" OR rhenium OR "Re" OR rhodium OR "Rh" OR ruthenium OR "Ru" OR samarium OR "Sm" OR silver OR "Ag" OR selenium OR "Se" OR tellurium OR "Te" OR terbium OR "Tb" OR tantalum OR "Ta" OR thallium OR "Tl" OR thorium OR "Th" OR thulium OR "Tm" OR tin OR "Sn" OR silicon OR "Si" OR tungsten OR uranium OR vanadium OR ytterbium OR "Yb" OR zinc OR "Zn" OR zirconium OR "Zr") AND TITLE-ABS-KEY (adhd OR "ATTENTION DEFICIT HYPERACTIVITY DISORDER*")) AND NOT (TITLE-ABS-KEY (mice OR rat* OR rabbit* OR "in vitro"))