Original Article

Endocrine Disruptors and Attention Deficit Hyperactivity Disorder: A Systematic Review of Environmental Monitoring Exposure Studies

دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی و درمانی بوشهر

CrossMarck

doi 10.61882/ismj.28.3.724

Zahra Mazarei [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: Attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) is one of the most common neurodevelopmental disorders in children, with a multifactorial and complex etiology. Recent evidence suggests a combined role of factors, especially endocrine-disrupting chemicals (EDCs), as effective environmental factors in the development of this disorder by disrupting hormonal regulatory pathways and neurodevelopment. Despite the growth of studies in this field, there is still insufficient evidence about the relationship between environmental exposure to EDCs (based on environmental monitoring) and the development of ADHD. Therefore, this systematic review was conducted to determine the existing evidence about the relationship between exposure through environmental monitoring to EDCs and the development of ADHD symptoms.

Materials and Methods: The present study is a systematic review conducted in accordance with the PRISMA checklist. All research articles in English without publication time limit until September 22, 2024 were searched in three databases: Scopus, Web of Science, and PubMed using keywords related to the topic and based on MeSH terms. All stages of screening of articles were performed based on inclusion and exclusion criteria. Finally, the required data were extracted from the final retrieved articles.

Results: Out of 9045 search results, 3495 duplicates were removed and after a complete review of the literature, 8 articles were finally selected for the final analysis. The largest publication range of the selected articles was in the last 10 years and in terms of exposure sources, air, food and drinking water were the most common sources examined, respectively, while no studies were found for soil and sediment. The most frequently evaluated pollutants included PAHs, benzene, and BTEX. About half of the studies reported a positive and significant association between exposure to some EDCs and the occurrence of ADHD symptoms, while other studies did not find such an association.

Conclusion: The findings of this review indicate that although there is growing evidence of a potential association between environmental exposure to EDCs and an increased risk of ADHD, the limited number of studies and the presence of some heterogeneity prevent definitive conclusions. This study highlights the need for future longitudinal research designs and multi-source exposure assessments that control for confounding variables. Also, focusing on less studied sources such as soil and sediments may contribute to a more comprehensive understanding of the actual exposure pathways and neurodevelopmental outcomes in children.

Keywords:
Attention Deficit Hyperactivity Disorder
Endocrine Disruptor
Environmental Monitoring
Exposure
Systematic Review

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

Ethical code
IR.BPUMS.REC.1402.309

Received: 2025/07/26
Accepted: 2025/11/25

دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی و درمانی بوشهر

CrossMarck

doi 10.61882/ismj.28.3.724

مقاله پژوهشی

مختل‌کننده‌های اندوکرینی و مشکلات کمبود توجه– بیش‌فعالی: یک مرور نظام‌مند بر مطالعات پایش محیطی مواجهه

زهرا مزارعی [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 عفونی خلیج‌فارس، پژوهشکده علوم زیست پزشکی خلیج‌فارس، دانشگاه علوم پزشکی 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: اختلال کمبود توجه- بیش‌فعالی (ADHD) یکی از شایع‌ترین اختلالات عصبی- رشدی در کودکان است که علت‌شناسی آن چندعاملی و پیچیده است. شواهد اخیر حاکی از نقش ترکیبی عوامل، به‌ویژه ترکیبات شیمیایی مختل‌کننده غدد درون‌ریز (EDCs)، به‌عنوان عوامل محیطی مؤثر در بروز این اختلال از طریق برهم‌زدن مسیرهای تنظیم هورمونی و رشد عصبی است. با وجود رشد مطالعات در این حوزه، هنوز شواهد کافی درباره رابطه بین مواجهه محیطی با EDCها (بر اساس پایش محیطی) و بروز ADHD وجود ندارد. از این‌رو، این مرور نظام‌مند با هدف تعیین شواهد موجود درباره ارتباط بین مواجهه از طریق پایش محیطی با EDCها و بروز علائم ADHD انجام شد.

مواد و روش‌ها: مطالعه حاضر یک مرور نظام‌مند انجام شده مطابق با چک‌لیست پرایزما می‌باشد. تمامی مقالات پژوهشی به زبان انگلیسی بدون محدودیت زمانی چاپ تا ۲۲ سپتامبر ۲۰۲۴ میلادی در سه پایگاه داده Scopus، Web of Science و PubMed با استفاده از کلیدواژه‌های مرتبط با موضوع و بر اساس اصطلاحات MeSH جستجو شدند. تمامی مراحل غربالگری مقالات بر اساس معیارهای ورود و خروج انجام شد. در نهایت، داده‌های مورد نیاز از مقالات نهایی بازیابی شده، استخراج شد.

یافته‌ها: از میان ۹۰۴۵ نتیجه جستجو، با حذف ۳۴۹۵ مورد تکراری و پس از بررسی کامل متون در نهایت ۸ مقاله برای تحلیل نهایی انتخاب شدند. بیشترین دامنه انتشار مقالات منتخب در ۱۰ سال اخیر بودند و از نظر منابع مواجهه به‌ترتیب هوا، غذا و آب شرب شایع‌ترین منبع بررسی شده بودند، در حالی‌که برای خاک و رسوبات هیچ مطالعه‌ای یافت نشد. بیشترین آلاینده‌های مورد ارزیابی شامل PAHها، بنزن و BTEX بودند. در حدود نیمی از مطالعات، ارتباط مثبت و معنی‌دار بین مواجهه با برخی از EDCها و بروز علائم ADHD گزارش شد، در حالی‌که سایر مطالعات چنین ارتباطی را نیافتند.

نتیجه‌گیری: یافته‌های این مرور نشان می‌دهد که اگرچه شواهد رو به رشدی از ارتباط بالقوه بین مواجهه محیطی با EDCها و افزایش خطر ADHD وجود دارد، اما تعداد مطالعات محدود و وجود برخی ناهمگنی‌ها مانع از نتیجه‌گیری قطعی می‌شود. این مطالعه ضرورت طراحی پژوهش‌های آینده با رویکرد طولی و ارزیابی مواجهه چندمنبعی با کنترل متغیرهای مخدوش‌کننده را برجسته می‌سازد. همچنین، توجه به منابع کمتر بررسی‌شده مانند خاک و رسوبات می‌تواند به درک جامع‌تر از مسیرهای واقعی مواجهه و پیامدهای رشد عصبی کودکان کمک کند.

پیام کلیدی: ۸ مطالعه پایش محیطی داشتند؛ مواجهه از هوا، غذا و آب بود. آلاینده‌ها شامل PAH، بنزن و BTEX نیمی رابطه مثبت با ADHD داشتند، اما ناهمگنی مانع نتیجه‌گیری شد. پژوهش‌های طولی لازم است.

واژگان کلیدی
پایش محیطی
مواجهه
مختل‌کننده غدد درون‌ریز
اختلال نقص توجه- بیش‌فعالی
مرور نظام‌مند

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

کد اخلاق
IR. BPUMS.REC. ۱۴۰۲. ۳۰۹

دریافت: ۱۴۰۴/۰۵/۰۴
پذیرش: ۱۴۰۴/۰۹/۰۴

مقدمه

یکی از شایع‌ترین انواع اختلالات رشدی- عصبی، کمبود توجه- بیش‌فعالی است که با نام ADHD[1] نیز شناخته می‌شود که در سطح عملکرد یا توسعه فرد اختلال ایجاد می‌کند و بدلیل علائم قابل‌توجه و ناتوانی که در طول بزرگسالی ادامه می‌یابد، اغلب ماهیت مزمن دارد (۱ و ۲). این اختلال با تظاهرات بالینی عمدتاً بی‌توجهی، بیش‌فعال- تکانشی و ترکیبی بروز می‌یابد. بی‌توجهی شایع‌ترین علامت است که با دشواری در حفظ تمرکز، تکمیل وظایف، توجه به جزئیات و پیروی از دستورالعمل‌ها مشخص می‌شود (۳). تشخیص ADHD عمدتاً با استفاده از ابزارهای معتبر مانند معیارهای DSM-5، مقیاس‌های رتبه‌بندی اختصاصی ADHD و مصاحبه‌های بالینی ساختارمند انجام می‌شود. تکنیک‌های تصویربرداری مغزی، آزمون‌های شناختی کامپیوتری و الکتروانسفالوگرافی کمی در برخی مطالعات به‌عنوان روش‌های کمکی یا پژوهشی به کار رفته‌اند؛ و اغلب با اختلالاتی نظیر اضطراب، اختلالات خلقی، اختلالات مصرف مواد، ناتوانی‌های یادگیری، اختلالات خواب و اختلال در محاسبه همزمانی دارد (۵-۳). علائم معمولاً از اوایل ۳ سالگی ظاهر می‌شوند و می‌توانند تا بزرگسالی ادامه یابند و از خفیف تا شدید متغیر باشند (۶). این اختلال می‌تواند در عملکرد اجتماعی فرد مانع ایجاد کند. افزایش فعالیت حرکتی نامناسب مانند تکان دادن بیش از حد، بازی با انگشتان و پر حرفی، نمونه‌ای از رفتارهایی هستند که می‌توانند در امور آموزشی و اجتماعی فرد اختلال ایجاد کنند. ضمن اینکه علائم بیماری با توجه‌به سن، جنس، نژاد و قومیت متفاوت بوده (۷) و اثرات، شیوع و گزینه‌های درمانی متفاوتی در بین این گروه‌ها دارد (۶).

شیوع اختلال کمبود توجه- بیش‌فعالی (ADHD) در مطالعات مختلف بسیار متفاوت گزارش شده است که این اختلاف عمدتاً به تفاوت‌های روش‌شناختی مانند معیارهای تشخیص، منابع اطلاعات و معیارهای لازم برای تشخیص بازمی‌گردد (۵). نتایج یک بررسی مرور 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 دارند (۸). در مطالعه‌ای که بر اساس داده‌های ۱۸۶۴۵۷ کودک و نوجوان ۴ تا ۱۷ ساله از نظرسنجی سلامت ملی آمریکا بین سال‌های ۱۹۹۷ تا ۲۰۱۶ انجام شده، نشان داده شد که شیوع اختلال کمبود توجه- بیش‌فعالی (ADHD) در این گروه سنی از ۶/۱ درصد در سال‌های ۱۹۹۸-۱۹۹۷ به ۱۰/۲ درصد در سال‌های ۲۰۱۶-۲۰۱۵ افزایش یافته است. این افزایش در شیوع ADHD در کودکان و نوجوانان آمریکایی طی دو دهه گذشته، به‌طور معناداری قابل‌توجه بوده است (۹). شیوع اختلال کمبود توجه- بیش‌فعالی (ADHD) در منطقه خاورمیانه و شمال آفریقا (منطقه MENA) نیز حدود ۱۰/۳درصد (از کمترین ۱/۳ درصد در یمن تا بیشترین شیوع ۲۲/۲ درصد در ایران) و البته با شیوع بالاتر در بزرگسالان و مردان گزارش شده است. نوع نقص توجه شایع‌ترین فرم این اختلال است و نیاز به توجه و منابع بیشتر برای پیشگیری و درمان دارد (۴). گزینه‌های درمانی شامل مداخلات رفتاری و دارودرمانی است، اگرچه چالش‌هایی در رابطه با عود، نگرانی‌های ایمنی و موانع اجتماعی- اقتصادی در تشخیص و درمان وجود دارد (۶).

[1] Attention Deficit Hyperactivity Disorder

در کل، ADHD تأثیر نامطلوب بر جامعه از نظر هزینه مالی داشته و استرس زیاد برای خانواده‌ها و کاهش اعتمادبه‌نفس فرد را به همراه دارد (۱۰). از طرفی، اختلالات روان از جمله، اختلالات سلوک، خودکشی، اضطراب و افسردگی و جنایات و درگیری با پلیس در افراد مبتلا به ADHD بیشتر است که منجر به کاهش عملکرد تحصیلی می‌شود به‌طوری‌که در افرادی که اضطراب و افسردگی داشتند کاهش ده برابری عملکرد در مدرسه وجود داشت (۱۱ و ۱۲). همچنین افراد مبتلا به ADHD بیشتر در معرض سوء مصرف مواد و الکل هستند و همچنین بیشتر دچار سوانح و تصادفات می‌شوند (۱۳ و ۱۴). از آنجا که در نوجوانان رفتارهای پرخطر معمولاً با هم هم‌پوشانی دارند، بروز یک رفتار پرخطر باید زنگ هشدار برای ارزیابی سایر رفتارهای پرخطر نیز باشد (۱۵).

اگرچه پاتوفیزیولوژی بیماری ADHD به‌طور کامل شناخته نشده است، اما به‌نظر می‌رسد که ترکیبی از عوامل ژنتیکی، مادری، محیطی و تغذیه‌ای در بروز آن نقش دارند (۱۶). احتمالاً نورون‌ها و ژن‌های دوپامین که پروتئین‌های اصلی انتقال‌دهنده‌های عصبی دوپامینرژیک را کد می‌کنند، در این بیماری دخیل باشند (۱۷). در واقع، خطر ژنتیکی ADHD ارتباط نزدیکی با نورون‌های دوپامینرژیک مغز میانی دارد (۱۸). در سال ۱۹۹۶، ارتباط بین علائم بیماران ADHD و درگیری قشر پیشانی گزارش شده است (۱۹). همچنین، احتمال ابتلا در کودکانی که والدین مبتلا به ADHD دارند حدود ۵۰ درصد بیشتر است و در خانواده‌ای که یک فرزند مبتلا به ADHD تشخیص داده شده باشد، سایر فرزاندان و فرزندان آینده خانواده نیز حدود ۳۰ درصد شانس بیشتری برای ابتلا دارند (۲۰). در کنار عوامل ژنتیکی، وضعیت‌های مادری نظیر چاقی، اضافه وزن، پره‌اکلامپسی و فشار خون بالا، مصرف استامینوفن توسط مادر یا سیگار کشیدن در دوران بارداری و همچنین بیماری‌های آتوپیک در دوران کودکی، ارتباط زیادی با ADHD در فرزندان دارد (۲۱). افزون بر این، سن والدین نیز نقش دارد و ریسک تولد فرزند ADHD در والدین جوان‌تر بیشتر است؛ به‌طوری که کمترین خطر تولد در والدین ۳۱ تا ۳۵ ساله گزارش شده است (۲۲). در مجموع، اگرچه متغیرهای متعدد روانی- اجتماعی و عوامل دوران بارداری و عوامل پیرامون تولد ارتباط مستقیمی با ADHD دارند، اما شواهد نشان می‌دهد که عوامل محیطی در تعامل با زمینه ژنتیکی فرد می‌توانند در بروز و شدت علائم ADHD نقش داشته باشند (۲۳).

در سال‌های اخیر، پژوهشگران توجه فزاینده‌ای به نقش عوامل محیطی، از جمله سموم و ترکیبات شیمیایی، در پاتوفیزیولوژی این اختلال نشان داده‌اند که یکی از این عوامل محیطی ترکیبات شیمیایی مختل‌کننده غدد درون‌ریز می‌باشند (۲۴). مواجهه با این ترکیبات در حال افزایش است و مرتباً ترکیبات جدیدی به‌عنوان مختل‌کننده‌های غدد درون‌ریز شناسایی می‌شوند (۲۵). این ترکیبات تحت عنوان EDCs[۲] تعریف شده‌اند و شامل ترکیبات شیمیایی مختلف آلی و معدنی می‌باشند که باعث اختلال در عملکرد غدد درون‌ریز بدن می‌گردند (۲۴). طبق گزارش انجمن غدد درون‌ریز، نزدیک به ۸۵۰۰۰ ماده شیمیایی ساخته دست بشر در جهان وجود دارد که بیش از ۱۰۰۰ مورد از آن‌ها، می‌توانند مختل‌کننده غدد درون‌ریز باشند؛ برخی از رایج‌ترین و مورد مطالعه‌ترین آن‌ها شامل: آترازین (یکی از رایج‌ترین علف‌کش‌های مورد استفاده در جهان)، بیسفنول A (BPA)[۳] (مورد کاربرد در ساخت پلاستیک‌های پلی‌کربنات و رزین‌های اپوکسی و در تولید، بسته‌بندی مواد غذایی، اسباب‌بازی‌ها و پوشش برخی از غذاهای کنسروی و نوشیدنی‌ها)،

[2] Endocrine disrupter chemicals

[3] Bisphenol A

دی‌اکسین‌ها (بیشتر از طریق سوزاندن زباله و آتش‌سوزی‌های جنگلی در هوا آزاد می‌شوند)، مواد پر و پلی‌فلوئوروآلکیل (PFAS)[4] (در کاربردهای صنعتی مانند فوم آتش‌نشانی، قابلمه‌های نچسب، کاغذ و پوشش‌های نساجی استفاده می‌شوند)، فتالات‌ها (به‌عنوان نرم‌کننده‌های مایع و در برخی از بسته‌بندی‌های مواد غذایی، لوازم آرایشی، عطرها، اسباب‌بازی‌های کودکان و لوله‌های تجهیزات پزشکی یافت می‌شوند)، اترهای دی‌فنیل پلی‌برومینه (PBDE)[5] (برای ساخت مواد ضدحریق برای محصولاتی مانند فوم مبلمان و فرش استفاده می‌شوند)، بی‌فنیل‌های پلی‌کلرینه (PCBs)[6] (برای ساخت تجهیزات الکتریکی مانند ترانسفورماتورها و در سیالات هیدرولیک، سیالات انتقال حرارت، روان‌کننده‌ها و نرم‌کننده‌ها وجود دارند) و تریکلوزان می‌باشند (۲۶). این فرضیه وجود دارد که مواجهات محیطی با این ترکیبات، می‌توانند پیامدهای نامطلوبی را موجب گردند که اغلب از اوایل سنین کودکی رخ می‌دهند و لذا این سن بیشتر مورد توجه واقع شده است (۲۴).

از نظر مکانیسمی نیز پژوهش‌ها نشان می‌دهند که اثر مختل‌کننده‌های اندوکرینی متفاوت بوده و با مداخله در تنظیم هورمون‌های تیروئیدی، استروئیدی و انتقال‌دهنده‌های عصبی، می‌توانند رشد و عملکرد طبیعی دستگاه عصبی را مختل کرده و زمینه‌ساز بروز علائم بیش‌فعالی/ نقص توجه شوند. این ترکیبات از طریق کاهش سطح یا انتقال هورمون تیروئید در دوران جنینی، موجب اختلال در مهاجرت و میلینه‌سازی نورونی و در نتیجه بروز ناهنجاری در ساختارهایی مانند قشر پیش‌پیشانی می‌شود که مسئول کنترل توجه و تکانشگری هستند (۲۷). همچنین ترکیباتی نظیر PCBs و BPA با القای استرس اکسیداتیو، التهاب عصبی و تغییر در سیگنالینگ دوپامینی و گیرنده‌های نورونی، تعادل میان برانگیختگی و مهار رفتاری را مختل می‌کنند (۲۴ و ۲۸). از سوی دیگر، شواهد اپی‌ژنتیکی نیز نشان می‌دهند که مواجهه زودهنگام با EDCها باعث تغییر متیلاسیون DNA و بیان ژن‌های مرتبط با رشد عصبی می‌شود (۲۹)؛ حتی جایگزین‌های بیسفنولی نیز اثرات مشابهی بر رفتارهای مرتبط با ADHDدارند (۳۰). در مجموع، EDCها از مسیرهای چندگانه هورمونی، عصبی، التهابی و اپی‌ژنتیکی به‌صورت هم‌افزا عمل کرده و در حساس‌ترین مراحل رشد مغز، خطر بروز اختلالات نوروتکاملی مانند ADHD را افزایش می‌دهند(۳۱ و ۳۲).

در راستای این فرضیات، مطالعات مختلفی ارتباط بین آلاینده‌های محیطی مختل‌کننده غدد درون‌ریز با بیماری ADHD را بررسی نموده‌اند؛ به‌عنوان نمونه، نتایج تجزیه‌تحلیل داده‌های ۲۰۵ نوجوان یک مطالعه مقطعی نشان داد که مواجهه با برخی فتالات‌ها، به‌ویژه انواع دارای فعالیت ضد آندروژنی قوی، با افزایش رفتارهای مرتبط با ADHD ارتباط دارد. این یافته‌ها اهمیت تأثیر مواد شیمیایی مختل‌کننده غدد درون‌ریز مانند فتالات‌ها در دوران نوجوانی را در بروز رفتارهای مرتبط با ADHD تأیید می‌کند (۳۳). همچنین، پژوهشی دیگر قرار گرفتن نوجوانان -به‌ویژه پسران- در معرض مواد شیمیایی مختل‌کننده غدد درون‌ریز مانند بیسفنول‌ها، پارابن‌ها و فتالات‌ها که در محصولات مصرفی روزمره یافت می‌شوند، ممکن است خطر بروز رفتارهای مرتبط با ADHD را افزایش دهد (۳۴). در مطالعه‌ای بر روی ۶۷ کودک مبتلا به ADHD نیز مشخص شد مواجهه با فتالات‌ها با افزایش تکانشگری ارتباط دارد، هرچند بیسفنول‌ها تأثیر قابل‌توجهی بر علائم

[4] Per- and polyfluoroalkyl substances

[5] Polybrominated diphenyl ethers

[6] Polychlorinated biphenyls

ADHD نداشتند (۳۵). یک مرور سیستماتیک نیز نشان داد مواجهه با مختل‌کننده‌های غدد درون‌ریز در دوران بارداری با افزایش خطر اختلالات عصبی-رشدی مانند اوتیسم و ADHD مرتبط است، هر چند محدودیت‌هایی در مطالعات انسانی وجود دارد (۲۵). با این‌حال، مرورهای پیشین اغلب دامنه محدودی داشته‌اند و بیشتر بر تعداد محدودی از ترکیبات EDC (مانند BPA و PCBs) یا بر دوره‌های خاصی از زندگی (مانند بارداری یا اوایل کودکی) متمرکز بوده‌اند. به‌عنوان مثال، یک مطالعه مرور سیستماتیک در سال ۲۰۲۵ تنها به دو نوع از آلاینده‌های دسته EDCها اشاره نموده است (۳۶)، در حالی‌که، یک مطالعه مروری چتری در عنوان و متن مقاله به برخی عوامل خطر محیطی اشاره نموده است، اما هیچ یک از آلاینده‌های گروه EDCs‌ها را بررسی نکرده است (۲۱). همچنین در یک مطالعه مرور دامنه‌ای (Scoping review) در سال ۲۰۲۲ اگرچه به بررسی مطالعات مرور سیستماتیک مختلف درباره عوامل محیطی مؤثر بر ADHD پرداخته است، اما تنها به برخی از عوامل خطر محیطی پرداخته بود (۲۴). در هر صورت ماهیتاً این نوع از مطالعات مرور دامنه‌ای جزء مطالعات مرور سیستماتیک محسوب نمی‌شوند. ازاین‌رو، با توجه‌به اهمیت روزافزون این ترکیبات و علی‌رغم رشد فزاینده در پژوهش‌های مرتبط با ADHD و عوامل محیطی، هنوز یک مرور نظام‌مند جامع که به‌طور اختصاصی ارتباط بین مواجهه با EDCها (بر پایه پایش محیطی) و بروز ADHD را بررسی کند، وجود ندارد. لذا، پژوهشگران بر آن شدند مطالعه مرور سیستماتیکی با هدف بررسی ارتباط بین مواجهه محیطی با مختل‌کننده‌های غدد درون‌ریز (EDCs) و بروز اختلال کمبود توجه- بیش‌فعالی(ADHD) انجام دهند.

مواد و روش‌ها

- استراتژی جستجو و شناسایی مقالات

مطالعه حاضر یک مرور نظام مند است که با استفاده از دستورالعمل گزارش‌دهی ترجیحی کاکرین (چک‌لیست پرایزما)[7] برای بررسی‌های مرور نظام‌مند و متاآنالیز انجام شد. در این مطالعه محدودیت زمانی چاپ مطالعات در نظر گرفته نشد و تمامی مقالات پژوهشی چاپ شده به زبان انگلیسی تا ۲۲ سپتامبر ۲۰۲۴ میلادی با هدف بررسی ارتباط مواجهه با مختل‌کننده‌های اندوکرینی (EDCs) سنجش شده به روش پایش محیطی با مشکلات کمبود توجه- بیش‌فعالی (ADHD)، جستجو شدند. جستجوها در سه پایگاه داده Scopus، Web of Science و PubMed با استفاده از کلید واژه‌های مرتبط با موضوع و بر اساس MeSH terms[8] انجام شد. به‌منظور انجام جستجوی نظام‌مند، کلیدواژه‌ها در دو گروه اصلی شامل «مختل‌کننده‌های غدد درون‌ریز» و «اختلال کمبود توجه/ بیش‌فعالی (ADHD)» سازمان‌دهی شدند. در هر گروه، کلیدواژه‌ها ابتدا با عملگر منطقی OR ترکیب گردیدند و سپس عبارات حاصل از دو گروه اصلی با استفاده از عملگر AND ترکیب شدند تا استراتژی نهایی جستجو تدوین و اجرا شود (پیوست ۱). تمامی مطالعات برای ارزیابی و انجام پردازش‌های لازم وارد نرم‌افزار EndNote ویرایش ۲۰ شدند. تمامی مطالعاتی که بصورت تکراری وارد بانک اندنوت شده بودند، حذف شدند. برای دسترسی و انتخاب مطالعات اصلی معیارهای ورود و خروج به مطالعه به شرح ذیل تعیین شدند. معیارهای ورود شامل مطالعاتی که آلاینده مورد سنجش آن‌ها از نوع ترکیبات مختل‌کننده غدد درون‌ریز باشد؛ مطالعات از نوع انسانی باشد؛

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

[8] Medical Subject Headings

بیماری مشکلات کمبود توجه/ بیش‌فعالی (ADHD) را سنجش کرده باشد؛ همچنین، ارزیابی مواجهه با آلاینده‌های EDC را به روش پایش محیطی[9] بررسی کرده باشد. معیارهای خروج مطالعه نیز شامل مطالعاتی بود که به زبان‌هایی به غیر از انگلیسی نگارش شده باشند؛ مطالعات غیر انسانی (مطالعات حیوانی، in vitro، مدل‌سازی و غیره.)؛ و نیز مطالعاتی که به‌صورت مروری، نامه به سردبیر، کنفرانس، کتاب، فصلی از کتاب، پایان‌نامه و غیره. بودند، و مطالعاتی که بازپس‌گیری شده[10] باشند.

پس از حذف موارد تکراری از نرم‌افزار، بر اساس الگوی PRISMA، کلیه مطالعات بر اساس عنوان، چکیده و کلیدواژه‌ها غربالگری شدند. سپس در مراحل بعدی به‌طور کامل‌تر متن کامل مقالات بررسی و مطالعات مرتبط با اهداف مطالعه انتخاب شدند.

- شایستگی[11] و استخراج داده‌ها

فرآیند انتخاب و ارزیابی کیفیت مطالعات توسط دو نفر از نویسندگان تیم تحقیق (دو ارزیاب)، به‌طور مستقل، انجام شد. بررسی اولیه‌ی ۵۰ مقاله نشان داد که درصد توافق میان دو ارزیاب در مرحله انتخاب نهایی مطالعات برابر ۹۶ درصد و ضریب کاپای کوهن (Cohen's kappa (κ) coefficient) (κ) برابر با ۰/۶۵ بود که نشان‌دهنده‌ی توافق زیاد (substantial agreement) میان دو ارزیاب است (۳۷). در مواردی که بین دو ارزیاب اختلاف‌نظر در خصوص پذیرش یا رد مقاله‌ای وجود داشت، آن مطالعه مورد بحث قرار گرفته و در صورت عدم توافق، نویسندگان به پژوهشگر سوم خبره تیم تحقیق (به‌عنوان داور نهایی) مراجعه و با اجماع نظر، مقالات تصمیم‌گیری و انتخاب شدند.

قبل از شروع به خواندن مقالات کامل و استخراج داده‌ها و با هدف ارزیابی کیفیت مقالات، چک‌لیستی طراحی که شامل سؤالاتی به شرح زیر بود:

- آیا مقاله حاوی اطلاعاتی در مورد ترکیبات‌ها EDCs، سنجش EDCها و پایش میزان مواجهه آن‌ها در یک محیط ازجمله آب شرب، غذا، هوا و خاک است؟
- آیا مقاله در مورد بیماری ADHD، جمعیت مورد مطالعه آن، مکان مورد مطالعه، و بررسی ارتباط آن با یکی از آلاینده‌های EDCها است؟
- اگر فقط چکیده مقاله موجود است، آیا چکیده حاوی اطلاعات مورد نیاز است؟
- آیا روش‌های تشخیصی گزارش‌شده برای بیماری ADHD صحیح هستند؟

در ادامه، جهت استخراج داده‌های مورد نیاز از مقالات نهایی بازیابی‌شده، اطلاعاتی از جمله اسامی نویسندگان، دامنه زمانی انجام مطالعه، نوع EDCs بررسی‌شده، نوع منابع مواجهه (مدیا)ی مورد بررسی مثل آب، غذا، هوا، خاک و غیره، جمعیت مورد مطالعه، نوع روش تشخیصی بکار رفته برای ADHD و نتایج مطالعه جمع‌آوری و در فرم استخراج داده ثبت شدند.

یافته‌ها

جستجوهای انجام شده در سه پایگاه داده، جمعاً ۹۰۴۵ نتیجه به همراه داشت. از این تعداد ۳۴۹۵ مورد تکراری بود که از مطالعه حذف شدند. از کل ۵۵۵۰ مقاله باقی‌مانده، پس از غربالگری عنوان و چکیده‌ها و اعمال معیارهای ورود و خروج، تنها ۲۶ مقاله برای ارزیابی متن کامل انتخاب شدند که در نهایت ۸ مقاله منطبق با معیارهای ورود و اهداف

[9] Environmental Monitoring

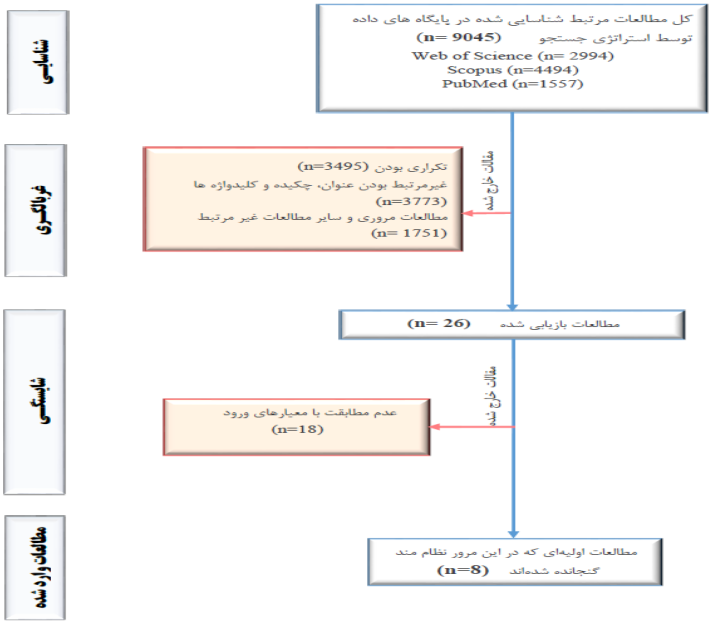
[10] Retracted

[11] Eligibility

این پژوهش بودند که برای تجزیه و تحلیل داده‌ها استفاده شدند (شکل ۱).

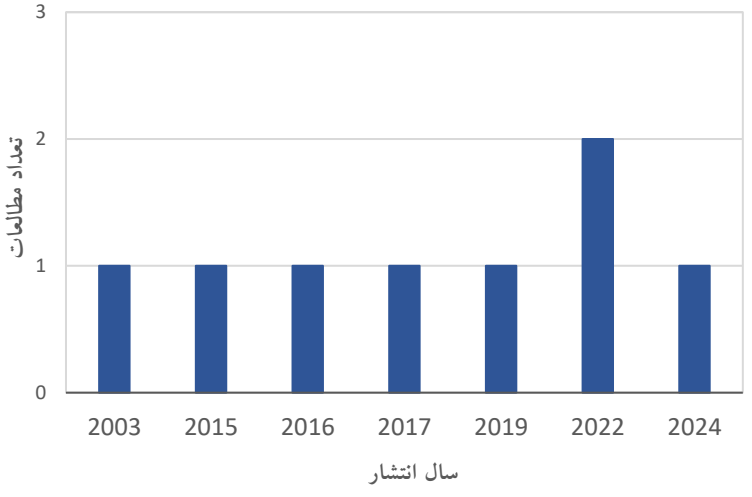
بیشترین دامنه انتشار ۸ مقاله انتخاب شده، از سال ۲۰۱۵ تا ۲۰۲۴ میلادی بود و تنها یک مقاله در سال ۲۰۰۳ میلادی منتشر شده بود. بیشترین تعداد نشر مطالعات مربوط به سال ۲۰۲۲ برابر ۲ مقاله بود (شکل ۲ و جدول ۱). همچنین، نتایج جدول ۱ نشان داد، این مطالعات در مجموع مربوط به ۴ کشور در جهان بودند که به‌ترتیب ایالات متحده آمریکا با ۴ مقاله، اسپانیا با ۲ مقاله و نروژ و تایوان هر کدام با ۱ مقاله را شامل می‌شدند. از نظر نوع مدیای محیطی مورد بررسی، هوا بیشترین سهم را با ۵ مطالعه داشت و پس از آن غذا با ۲ مقاله و آب شرب با ۱ مقاله قرار گرفتند. همچنین، بیشترین گروه‌های آلاینده‌های مختل‌کننده غدد درون‌ریز در مطالعات مورد بررسی شامل هیدروکربن‌های آروماتیک چند حلقه‌ای (PAHها)، بنزن و ترکیبات BTEX، دی اکسین‌ها، PCBها و در نهایت در مواردی برخی فلزات سنگین و پرکلرات بودند.

بیشترین دامنه‌ی سنی جمعیت‌های مورد بررسی در مطالعات برای بیماری ADHD، گروه‌های جوانان و کودکان زیر ۱۸ سال، به‌ویژه کودکان زیر ۹ سال را شامل می‌شد. تشخیص اختلال بیش‌فعالی/ نقص توجه (ADHD) در مطالعات مختلف بر اساس معیارهای DSM-IV یا DSM-5، ارزیابی‌های بالینی، مصاحبه با والدین (مانند نسخه تطبیقی PAPA)، و گزارش‌های معلمان درباره رفتار کودکان انجام شده بود. همچنین در برخی مطالعات از ابزارهای استاندارد ارزیابی علائم مانند CBCL استفاده شده بود. در تعدادی از پژوهش‌ها، وضعیت ADHD از سوابق پزشکی استخراج شده و با کدهای ICD-9-CM یا ICD-10-CM شناسایی شده بود. روش‌هایی مانند تصویربرداری مغزی یا آزمون‌های عصب‌روان‌شناختی در برخی مطالعات به‌عنوان ابزار پژوهشی به‌کار رفته بودند. از نظر روش‌های پایش مواجهه، در بیشتر مطالعات (۴ مطالعه) غلظت آلاینده‌ها از طریق اندازه‌گیری آن‌ها با روش‌های کروماتوگرافی گازی- طیف‌سنجی جرمی (GC–MS) و برای فلزات و شبه‌فلزات با روش ICP-MS تعیین شده بود. در یک مطالعه پس از سنجش آلاینده بنزن در هوا از مدل‌های برآورد غلظت رگرسیونی LUR استفاده شده بود و در سه مطالعه به‌طور مشخص توضیحی برای روش سنجش آلاینده داده نشده بود. در مجموع، یافته‌های ۴ مطالعه (۵۰ درصد) ارتباط مثبت و معناداری بین مواجهه با برخی مختل‌کننده‌های غدد درون‌ریز (به‌ویژه بنزن و ترکیبات BTEX، PAHs و PCBs) و افزایش خطر بروز یا شدت علائم ADHD گزارش کردند ($P<0/05$)؛ سه مطالعه دیگر فاقد ارتباط آماری معنادار بودند و یک مطالعه نیز نتیجه ارتباط بین آلاینده‌های مورد مطالعه و ADHD را به‌وضوح مشخص ننموده بود (جدول ۱). بررسی داده‌ها نشان داد که تفاوت در نوع و سطح آلاینده‌های مورد بررسی، گروه‌های سنی و جنسی شرکت‌کنندگان، ابزارهای تشخیص ADHD و روش‌های ارزیابی مواجهه از عوامل اصلی ناهمگنی میان مطالعات بودند. این تفاوت‌ها مانع از هم‌ترازسازی کمی داده‌ها و در نتیجه انجام متاآنالیز شدند. با این‌حال، تحلیل توصیفی داده‌ها نشان داد که نیمی از مطالعات از وجود ارتباط معنی‌دار بین مواجهه با ترکیبات مختل‌کننده‌ی غدد درون‌ریز و بروز یا تشدید علائم ADHD حمایت می‌کنند.



شکل ۱. فرآیند انتخاب مطالعات بر اساس الگوی PRISMA

Fig 1. Study selection process based on the PRISMA



شکل ۲. مطالعات بررسی شده بر اساس سال انتشار

Fig 2. Studies reviewed by year of publication

جدول ۱. نتایج تفصیلی مطالعات بازیابی‌شده در مورد پایش محیطی مواجهه با مختل‌کننده‌های اندوکرینی و مشکلات کمبود توجه- بیش‌فعالی

مکان مطالعه	زمان مطالعه	منبع مواجهه (مدیا)ی مورد بررسی	نوع EDCهای مورد مطالعه	جمعیت مورد مطالعه	روش‌های تشخیص ADHD	نتایج مطالعه	رفرنس
منطقه تاراگونا، کاتالونیا، اسپانیا	۲۰۱۷- ۲۰۱۳	غذا (بر اساس داده‌های آژانس ایمنی مواد غذایی کاتالونیا و پرسشنامه FFQ)	As, iAs (inorganic As), Cd, MeHg, Pb, PCDD/ Fs, DL-PCBs, and NDL-PCBs	۱۹۲ جفت مادر و کودک (کودکان چهار ساله) از مطالعه ECLIPSES	چک لیست رفتار کودک برای سنین ۱/۵ تا ۵ سال (CBCL ۱/۵ تا ۵ که شامل ۹۹ آیتم است) و معیارهای DSM-5	افزایش مصرف غذاهای حاوی iAs (آرسنیک معدنی) در دوران بارداری با مشکلات نقص توجه/ بیش‌فعالی مرتبط بود.	(۳۸)
منهتن شمالی، ایالات متحده	۲۰۱۴- ۱۹۹۸	هوا	هشت هیدروکربن آروماتیک چندحلقه‌ای (PAHs) غیرفرار که با پایش هوای تنفسی فرد در سه ماهه سوم بارداری اندازه‌گیری شده‌اند.	۳۳۲ نفر مادران و کودکان ۶ تا ۱۴/۷ ساله	تعیین شدت ADHD با استفاده از مقیاس رتبه‌بندی ADHD	نوع ارتباط بین آلاینده‌های مورد مطالعه و ADHD به‌وضوح مشخص نشده است.	(۳۹)
تایوان	۲۰۱۴- ۲۰۰۴	هوا	مواجهه با مواد پتروشیمی (بنزن و غیره.)	۱/۸۶۳/۹۶۳ کودک از مطالعه‌ی کوهورت پایگاه داده‌ی گواهی تولد تایوان. در طول مطالعه، ۴۸۸۵۴ نفر از ۱/۸۶۳/۹۶۳ کودک مبتلا به ADHD تشخیص داده شدند.	تشخیص بیماری قبل از سال ۲۰۱۶ با استفاده از کدهای طبقه‌بندی بین‌المللی بیماری‌ها، ویرایش نهم، اصلاح بالینی (ICD-9-CM) بود و پس از آن به ICD-10-CM تغییر یافت.	شواهد روشنی مبنی بر اینکه زندگی در نزدیکی کارخانه‌های پتروشیمی خطر ابتلا به ADHD را در کودکان افزایش می‌دهد.	(۴۰)
ایالات متحده	۲۰۰۲	هوا	بنزن، تولوئن، اتیل بنزن، و زایلن (BTEX)	۴۶۵۰ کودکانی که از زمان ثبت نام در مطالعه طولی دوران کودکی (ECLS-B) تا مهدکودک، ارزیابی‌های والدین را دریافت نموده و معلمانشان پرسشنامه‌های مطالعه را تکمیل کرده بودند، و آدرس محل سکونتشان در طول بازدید اولیه برای ارتباط با مواجهه با آلودگی هوا ارائه شده بود.	معلمان مهدکودک، رفتارها و فعالیت‌های کودکان در کلاس درس را با استفاده از مقیاس پنج‌درجه‌ای لیکرت ارزیابی کردند. کودکانی که نمرات خلاصه آن‌ها در دهک پایین قرار داشت، به‌عنوان کودکانی که رفتارهای پیشنهادی ADHD را نشان می‌دادند، طبقه‌بندی شدند.	کودکانی که در اوایل زندگی در معرض مواد سمی هوا، مشکلات مادی یا هر دو قرار می‌گیرند، طبق ارزیابی معلمان مهدکودک، بیشتر احتمال دارد نشانه‌هایی از رفتارهای مرتبط با ADHD را نشان دهند.	(۴۱)

شهر بارسلونا، اسپانیا	۲۰۱۴-۲۰۱۲	هوا	PAH های داخل و خارج و بنزو[a]پیرن (BPA) در محیط مدرسه	۲۴۲ کودک ۸ تا ۱۲ ساله (در مدرسه ابتدایی)	علائم ADHD (معیارهای ADHD/DSM-IV، انجمن روانپزشکی آمریکا ۲۰۰۲)؛ و بی‌توجهی با آزمون کامپیوتری شبکه توجه؛ و حجم کل مغز و حجم عقده‌های قاعده‌ای با اسکن‌های MRI ساختاری	علائم ADHD و بی‌توجهی در کودکانی که بیشتر در معرض BPA قرار داشتند، افزایش یافت، اما این ارتباط‌ها از نظر آماری معنی‌دار نبودند. کل PAHها و BPA با CNV (caudate nucleus volume) مرتبط بودند.	(۴۲)
نروژ	از ۱۹۹۹ تا ۲۰۰۸ (در مطالعه MoBa) و سال‌های ۲۰۰۷ تا ۲۰۱۱ (در مطالعه ADHD)	غذا (بر اساس نمونه برداری غذایی و پرسشنامه FFQ)	Dioxins, dioxin-like PCBs, PCB-153 [as marker for non-di-oxin-like PCBs (ndl-PCBs)]	۱۰۲۴ کودک نروژی از مطالعه ADHD (یک مطالعه آینده‌نگر طولی) و مادران آن‌ها از مطالعه کوهورت مادر و کودک MoBa	مصاحبه بالینی با والدین با استفاده از نسخه تطبیقی مصاحبه ارزیابی روانپزشکی سن پیش دبستانی (PAPA)	هیچ نشانه‌ای وجود ندارد که نشان دهد تغییر در میزان مواجهه فعلی با سطوح پایین PCB-153 یا ترکیبات dl در نروژ با تغییر علائم ADHD در کودکان پیش‌دبستانی مرتبط است. با این حال، یافته‌های ما نشان داد که مواجهه مادر با PCB-153 یا ترکیبات dl در دوران بارداری از طریق رژیم غذایی به‌طور قابل توجهی با مهارت‌های زبانی بیانی ضعیف‌تر در دختران پیش‌دبستانی مرتبط است، اگرچه ارتباطات خاص جنسیتی تفاوت معنی‌داری نداشتند.	(۴۳)
واشنگتن هایتس، هارلم یا برانکس جنوبی در شهر نیویورک	۲۰۰۶-۱۹۹۸	هوا (ناحیه تنفسی)	۸ هیدروکربن آروماتیک چند حلقه‌ای (PAH) رایج در ناحیه تنفسی (به مدت ۴۸ ساعت از طریق دستگاه‌های متصل به زنان مانیتور می‌شود) (در طول سه ماهه سوم بارداری)	زنان آمریکایی و دومینیکنی ساکن (۱۸ تا ۳۵ ساله) و فرزندانشان که از دوران جنینی تا سنین ۷ تا ۹ سالگی پیگیری شدند.	برای پیامدهای عصبی-رشدی (علائم ADHD)، CBCL و WISC-IV اجرا شدند. یک مطالعه تصویربرداری تشدید مغناطیسی (MR) از یک نمونه نماینده (N=40) از این گروه جامعه شهری انجام شد تا اثرات PAH های موجود در هوا بر ساختار مغز در کودکان سن مدرسه که حداقل در معرض سایر سموم محیطی رایج، از جمله دود تنباکو، کلرپیریفوس و سرب قرار داشتند، ارزیابی شود.	یافته‌ها نشان می‌دهد که مواجهه با آلاینده‌های PAH هوا در دوران بارداری با اختلال در رشد ماده سفید نیمکره چپ، در کندتر شدن سرعت پردازش، علائم اختلال نقص توجه/ بیش‌فعالی و مشکلات برونی‌سازی در جوانان شهری نقش دارد، در حالی که مواجهه با PAH پس از تولد به اختلالات اضافی در رشد ماده سفید در نواحی پیش‌پیشانی پشتی منجر می‌شود.	(۴۴)
ایالت نوادا، شهر لاس وگاس	۲۰۰۲-۱۹۹۶	آب آشامیدنی عمومی محلی	پرکلرات (perchlorate)	جوانان (زیر ۱۸ سال) [در مجموع ۵۵۴۱۴ کودک (جمعیت عمومی)؛ از این تعداد: ۳۹۰۸۴ نفر اهل شهرستان کلارک (Clark)؛ ۸۴۷۱ نفر اهل شهرستان واشو (Washoe)؛ و ۷۸۵۹ نفر اهل بقیه ایالت بودند.]	سوابق خدمات برنامه مدیکید نوادا (the Nevada Medicaid program) بیماران به‌دلیل اختلال نقص توجه-بیش‌فعالی (ADHD، ICD9 314) تشخیص داده شده یا تحت درمان قرار گرفتند.	هیچ مدرکی دال بر افزایش بیماری عصبی رفتاری کودکان (ADHD) یا کاهش عملکرد تحصیلی کلاس چهارم در کودکانی که در آب آشامیدنی آن‌ها پرکلرات وجود داشته (تا ۲۴ گرم در لیتر) یافت نشد.	(۴۵)

بحث

یافته‌های مرور نظام‌مند حاضر نشان داد که در دهه اخیر، توجه‌به نقش آلاینده‌های محیطی مختل‌کننده غدد درون‌ریز (EDCs) در بروز اختلال نقص توجه/ بیش‌فعالی (ADHD) روندی افزایشی داشته است که نشان از جوان بودن رویکرد به این نوع مطالعات دارد. از نظر پراکندگی جغرافیایی، بیشترین پژوهش‌های بازیابی شده در کشور آمریکا و مابقی به‌ترتیب در اروپا و آسیا انجام شده‌اند که نشان‌دهنده تمرکز این نوع مطالعات در کشورهای توسعه‌یافته است. از میان منابع مواجهه، هوا با پنج مطالعه بیشترین فراوانی بررسی را داشت، در حالی‌که برای خاک و رسوبات هیچ مطالعه‌ای گزارش نشد. در مجموع، از میان هشت مطالعه نهایی وارد شده به این مرور سیستماتیک، حدود نیمی از پژوهش‌ها ارتباط مثبت و معنی‌داری بین مواجهه با EDCها و بروز ADHD گزارش کردند (۳۸، ۴۰، ۴۱ و ۴۴)؛ در حالی‌که در سه مطالعه چنین ارتباطی را بین آلاینده‌ها و ADHD نیافتند (۴۲، ۴۳ و ۴۵) و یک مطالعه (۳۹) نیز هیچ ارتباط روشنی را ارائه ننموده است. این نتایج بیانگر آن است که اگرچه شواهد علمی در خصوص اثرات بالقوه آلاینده‌های محیطی بر پیامدهای رشد عصبی کودکان در حال گسترش است، اما هنوز ناهمگنی قابل‌توجهی در طراحی، شاخص‌های مواجهه و ابزارهای تشخیصی وجود دارد که مانع از نتیجه‌گیری قطعی درباره رابطه علی بین EDCها و ADHD می‌شود.

یافته‌های این مرور با نتایج مطالعات علم‌سنجی و مرورهای مشابه که افزایش تمرکز بر نقش آلاینده‌های محیطی در بروز اختلالات عصبی- رفتاری، به‌ویژه ADHD را گزارش کرده‌اند هم‌راستا است (۴۶ و ۴۷). بررسی مطالعه علم سنجی که توسط کورتز (Cortese) و همکاران در مورد ADHD با هدف شناخت مضامین (terms) و روندهای (trends) کلیدی این حوزه از علم در طول دهه‌های گذشته بر روی متون علمی تا ۲۲ نوامبر ۲۰۲۱ انجام شد نشان داد عوامل خطر محیطی و سموم/ مواد شیمیایی از جمله مضامین شناسایی شده هستند(۴۶). همچنین نشان داد متوسط زمانی (mean year) مطالعات در موضوع عوامل خطر محیطی ۲۰۰۸ بوده و این متوسط زمانی برای زیر مضامین گزارش شده‌ی مواجهه (exposure) برابر ۲۰۱۴، بی‌فنیل‌های پلی‌کلرینه (polychlorinated biphenyls) برابر ۲۰۱۱، و برای ترکیبات پرفلوروالکیل (perfluoroalkyl substances) برابر ۲۰۱۸ گزارش شده است (۴۶) که تأئیدی بر نتایج مطالعه حاضر و جوان بودن این حوزه از مطالعات می‌باشد. همچنین در مطالعه‌ای دیگر که با هدف تحلیل کتاب‌سنجی جامع از تحقیقات ADHD برای ترسیم ساختار فکری و اجتماعی این حوزه با تجزیه و تحلیل ۱۱۰۲ نشریه از پایگاه داده Scopus انجام شد، افزایش قابل‌توجه در تحقیقات ADHD را در طول زمان نشان داد، بگونه‌ای‌که اوج فعالیت انتشار در سال‌های ۲۰۲۰ و ۲۰۲۳ گزارش شده است (۴۷) که تأییدی بر نتایج مطالعه حاضر می‌باشد؛ همچنین، نویسندگان کلیدی این مطالعه شامل نویسندگان پرکار، مجلات با تأثیر بالا و مؤسسات پیشرو نیز عمدتاً از کشورهای توسعه یافته بودند (۴۷). بررسی علم‌سنجی کورتز و همکاران هم نشان داد که کشورهای توسعه‌یافته به‌ویژه آمریکا و کشورهای اروپایی (از جمله بریتانیا و آلمان)، بیشترین سهم در تولید علم و استناد در این حوزه از مطالعات را داشته‌اند (۴۶). مطالعات مختلف اهمیت مواجهه انسان با آلاینده‌های محیطی را در بیماری‌های گوناگونی مانند بیماری‌های بافت استخوان (۴۸)، متابولیک (۴۹)، کلیوی (۵۰) و کبد چرب غیرالکلی ثانویه (۵۱) نشان داده‌اند، اما ارتباط‌سنجی این آلاینده‌ها با ADHD به‌تازگی افزایش یافته است و پژوهش‌ها با رویکردها و روش‌های متنوعی، مواجهه با آلاینده‌ها را ارزیابی نموده‌اند. به‌این‌منظور، بررسی روش‌های گوناگون ارزیابی مواجهه می‌تواند به درک بهتر تفاوت نتایج میان

مطالعات مختلف کمک نماید. در مطالعه‌ای که آقایی و همکاران در خصوص انواع روش‌های ارزیابی مواجهه با آلاینده‌های محیطی در مطالعات ارزیابی ریسک سلامت انسان با نگاه به رویکردهای نوین انجام داد، برخی از این روش‌ها ازجمله استفاده از پرسشنامه، پایش محیطی، پایش بیولوژیکی، مدل‌سازی مواجهه، سنجش از راه دور، فناوری‌های امیکس و غیره. معرفی شدند (۵۲). در روش ارزیابی مواجهه از طریق پایش محیطی، غلظت‌های آلاینده‌ها در مدیاهای مختلف محیطی مانند آب، غذا، هوا، خاک و غیره. سنجش و ارزیابی می‌شوند. با فرضیاتی در خصوص نرخ دریافتی هر فرد (مقدار آلاینده ورودی به بدن هر فرد) میزان مواجهات انسان برآورد می‌گردد. به‌عبارتی، مواجهه (exposure) عبارت است از تماس بدن انسان با محرک‌های محیطی نظیر مواد شیمیایی و غیره. (۵۲ و ۵۳). در این زمینه مقالات متعددی با کنترل‌های دقیق محیط (آب، هوا، آب شرب، غذا و پساب)، حضور و غلظت مواد مختل‌کننده غدد مانند فتالات‌ها، بیسفنول‌ها، PFAS، PCBs و غیره را اندازه‌گیری کرده و ارتباط آن‌ها با بیماری‌ها و اثرات زیستی نامطلوب شامل اختلالات تولیدمثلی، متابولیک، سرطان‌های هورمونی و مشکلات عصبی را تحلیل کرده‌اند (۵۶-۵۴)؛ با این‌حال، همانگونه که نتایج مطالعه حاضر نیز نشان داد هوا با پنج مطالعه بیشترین فراوانی منابع مواجهه‌ی مورد بررسی و پس از آن غذا با دو و آب با یک مطالعه بودند، در حالی‌که در خصوص مسیر مواجهه با خاک و رسوبات مطالعه‌ای گزارش نشده است. تجزیه و تحلیل علم‌سنجی مربوط به نقش سلامت محیط در پیشگیری و کنترل بیماری‌ها نیز نشان داد بیشترین تمایل محققین به بررسی موضوعات بار بیماری‌ها و آلودگی هوا (عمدتاً ذرات معلق و PM2.5) بوده و این موضوعات به‌عنوان چالش‌های زیست‌محیطی جهانی نیز مطرح می‌باشند (۵۷). نتایج مطالعه علم‌سنجی حمیدی و همکاران نیز که بر روی نقش بهداشت محیط در پیشگیری از بیماری‌های مرتبط با عوامل خطر محیطی انجام شد، نشان داد در سال‌های اخیر بیشترین منابع مواجهه محیطی مورد بررسی بر روی آلاینده‌های هوا و آلودگی با فلزات سنگین و مواد غذایی و ناامنی غذایی بوده و نقش این عوامل در مطالعات مرتبط با بیماری‌ها در ایران بسیار برجسته بوده است (۵۸) به‌طوری که در برخی مطالعات سنجش اختصاصی سرب در کودکان توصیه شده است (۵۹). علاوه بر منابع مواجهه، مسئله مهم دیگر مورد توجه در این مطالعه، بررسی ارتباط بین آلاینده‌های غدد درون‌ریز و بروز بیماری ADHD می‌باشد. در مطالعه مرور سیستماتیک لوپز (Lopez) و همکاران، نیز که به بررسی مطالعات منتشر شده در خصوص تأثیر بالقوه مواد شیمیایی مختل‌کننده غدد درون‌ریز مانند بیسفنول A (BPA) و بی‌فنیل‌های پلی‌کلرینه (PCBs) بر ADHD در فاصله سال‌های ۲۰۱۳ تا دسامبر ۲۰۲۳ می‌پردازد، نشان داد که مواجهه قبل از تولد با BPA با افزایش خطر ADHD در کودکان مرتبط است، هرچند تأکید شده که برای تبیین قطعی این ارتباط به مطالعات بیشتر نیاز است. به‌طور مشابه، برای آلاینده PCBs نیز -که بیشتر در منابع غذایی آلوده یافت می‌شوند- گزارش کرده‌اند که این ترکیبات با مسائل شناختی و رفتاری، از جمله کمبود توجه و بیش‌فعالی ارتباط دارد. همچنین، هر دو ترکیب BPA و PCBs باعث اختلال در رشد عصبی کودکان نیز می‌شوند و این امر بر اهمیت کنترل این مواد شیمیایی برای حفظ سلامت کودکان تأکید می‌کند. با این‌حال، این مرور سیستماتیک تأکید دارد که انجام مطالعات بیشتر برای روشن شدن مکانیسم‌های اساسی و نقش دقیق این EDCها در ایجاد ADHD و سایر اختلالات عصبی- رفتاری مورد نیاز است (۳۶).

با وجود این شواهد، اختلافات مشاهده شده میان نتایج مطالعات مختلف، نیاز به تحلیل عوامل ایجاد ناهمگنی را برجسته می‌سازد. این ناهمگنی مشاهده

شده میان مطالعات را می‌توان تا حد زیادی ناشی از تفاوت در طراحی و ابزارهای ارزیابی مواجهه دانست. بخش قابل‌توجهی از مطالعات دارای طراحی مقطعی بوده‌اند که امکان تعیین تقدم زمانی میان مواجهه و بروز علائم را محدود می‌کند. چگونگی کنترل متغیرهای مخدوش‌کننده از جمله وضعیت اجتماعی-اقتصادی، زمینه ژنتیکی و عوامل خانوادگی نیز از دیگر دلایل تفاوت در نتایج گزارش شده می‌باشد. تفاوت در روش‌های تشخیص ADHD استفاده از پرسش‌نامه‌های والدین و معلمان، ارزیابی‌های بالینی بر اساس معیارهای DSM-5، و ابزارهای سنجش علائم، می‌تواند منجر به خطاهای اندازه‌گیری و کاهش قابلیت مقایسه نتایج شود. روش‌هایی مانند اسکن‌های مغزی نیز در برخی مطالعات به‌عنوان ابزارهای پژوهشی به کار رفته‌اند و همین ناهمگونی رویکردها می‌تواند بر یکنواختی نتایج اثر بگذارد. علاوه‌بر این، برخی مطالعات برای بیان مواجهه با آلاینده‌ها، داده‌های محیطی یا پرسشنامه‌ای را مبنای سنجش قرار داده‌اند در حالی‌که در برخی مطالعات علاوه‌بر آن‌ها از شاخص‌های زیستی مانند غلظت آلاینده‌ها در سرم یا ادرار مادر یا کودک نیز استفاده نموده‌اند. همچنین، تفاوت در جمعیت مورد مطالعه (مادر، کودک، یا هر دو با هم) نیز در ایجاد ناهمگنی‌ها تأثیرگذار بوده است. با این‌حال، تنوع آلاینده‌های مورد مطالعه از گروه EDCها نیز از دیگر عوامل ایجاد این ناهمگنی‌ها بحساب می‌آیند. به‌طور کلی، این عوامل نشان می‌دهد که برای دستیابی به شواهد قوی‌تر، به مطالعات طولی با کنترل دقیق‌تر مواجهه و متغیرهای مداخله‌گر نیاز است. هم‌راستا با مطالعه حاضر، لوپز و همکاران نیز در مطالعه خود اشاره داشتند که مطالعات نتایج متناقضی ارائه نموده‌اند، و برخی ارتباطات معناداری را نشان می‌دهند، در حالی‌که برخی دیگر چنین ارتباطی را گزارش نمی‌دهند که این ناهمخوانی در یافته‌ها احتمالاً ناشی از تفاوت در طراحی مطالعه (مثلا مقطعی بودن مطالعه، حجم کم نمونه ها و غیره.)، جمعیت مورد مطالعه، روش‌های اندازه‌گیری آلاینده، سایر عوامل خطر ADHD تأثیرگذار بر این رابطه مانند عوامل محیطی، ژنتیکی و روانی- اجتماعی می‌باشد که اغلب در مطالعات به اندازه کافی کنترل نمی‌شوند (۳۶).

در کنار این چالش‌های روش‌شناختی، بررسی شکاف‌های دانشی نیز می‌تواند مسیر پژوهش‌های آینده را روشن‌تر کند. یافته‌های مطالعه حاضر نتیجه‌ای از بررسی مواجهه‌ی همزمان (co-exposure) آلاینده‌ها با منابع مواجهه مختلف در بین مطالعات بازیابی‌شده را نشان نداد. امروزه بررسی مواجهه‌های همزمان آلاینده‌های مختلف مورد توجه محققین قرار گرفته است (۶۲-۶۰). چرا که همه انسان‌ها در هر سنی، صرف نظر از محل سکونتشان، اکنون در معرض آلاینده‌های متعددی هستند که ممکن است اثرات مضر بر سلامتی را به‌صورت افزایشی (additive)، هم‌افزایی (synergistic)، آنتاگونیستی (antagonistic) یا تعاملی (interactive manner) ایجاد کنند؛ بنابراین، بررسی اثرات بهداشتی مواجهه همزمان با مواد شیمیایی خاص و مکانیسم‌های اساسی آن‌ها، یک وظیفه فوری است (۶۳). از آنجا که برآورد ارتباط بیماری تنها از طریق یک منبع مواجهه، احتمالاً گویای غلظت واقعی دریافتی توسط افراد (بویژه در مورد مطالعاتی که ارتباط معنی‌دار مثبتی بین آلاینده با بیماری گزارش ننموده‌اند) نمی‌باشد، لذا پیشنهاد می‌شود در مطالعات آتی بررسی مواجهات همزمان آلاینده‌ها نیز در نظر گرفته شود.

محدودیت‌های مطالعه

مطالعه مرور سیستماتیک حاضر دارای محدودیت‌هایی نیز می‌باشد؛ نخست، بیشتر مطالعات موجود در کشورهای توسعه یافته انجام شده‌اند و داده‌های محدودی از کشورهای کم‌درآمد یا در حال توسعه وجود دارد که این امر تعمیم‌پذیری

نتایج را محدود می‌سازد. دوم، ناهمگنی زیاد در طراحی مطالعات، ابزارهای سنجش مواجهه و شاخص‌های تشخیصی ADHD مانع از انجام متاآنالیز کمی شد. سوم، جست‌وجو تنها در پایگاه‌های منتخب اصلی و مقالات به انگلیسی‌زبان انجام گرفت که احتمال سوگیری انتشار را افزایش می‌دهد. همچنین، این مطالعه تنها به بررسی پژوهش‌های انسانی پرداخته، بنابراین مطالعات از نوع میدانی و آزمایشگاهی در بررسی‌ها لحاظ نگردیده‌اند. با وجود همه‌ی این محدودیت‌ها، این مرور سیستماتیک تصویری جامع از روند پژوهش‌های موجود را فراهم کرده و شکاف‌های دانشی مهمی را شناسایی نموده است.

نقاط قوت مطالعه

این مرور سیستماتیک شامل تحقیقاتی است که طیف گسترده‌ای از انواع EDCsها را بررسی نموده‌اند و بر اساس کاربرد تعاریف مختلف اشاره شده در منابع موجود، این آلاینده‌ها مشخص شده و در این مطالعه مروری مورد نظر قرار گرفته‌اند. همچنین، این مرور سیستماتیک به‌طور اختصاصی به مطالعاتی پرداخته است که تنها از طریق روش پایش محیطی به‌عنوان یکی از روش‌های ارزیابی مواجهه، آلاینده‌های EDCها را بررسی نموده‌اند و سایر روش‌های ارزیابی مواجهه از جمله روش‌های پایش بیولوژیک، مدلسازی مواجهه، سنجش از راه دور، پرسشنامه، فناوری‌های اومیکس و غیره مورد نظر قرار نگرفته‌اند. این مسئله موجب گردید بینش جامعی در مورد روش ارزیابی مواجهه به‌صورت پایش محیطی ارائه گردد. همچنین، برخی مطالعات، مواجهه با آلاینده‌های مختل‌کننده غدد درون‌ریز را هم قبل از تولد و هم پس از تولد و/ یا به‌طور همزمان هم در کودک و هم در مادران در نظر گرفته‌اند که اهمیت دوره‌های رشدی آنان را برجسته می‌کند. علی‌رغم وجود محدودیت‌ها، بسیاری از مطالعات ارتباط معناداری بین مواجهه با EDCها و علائم ADHD یافته‌اند.

نتیجه‌گیری

نتایج مرور نظام‌مند حاضر نشان داد که بیشترین آلاینده‌های مختل‌کننده غدد درون‌ریز (EDCs) مورد ارزیابی شامل PAHs، بنزن و ترکیبات BTEX و بیشترین منبع (مدیای) مواجهه مورد بررسی هوا بودند. اگرچه شواهد موجود به‌طور کلی از وجود ارتباط بالقوه بین مواجهه با آلاینده‌های مختل‌کننده غدد درون‌ریز و افزایش خطر بروز اختلال نقص توجه/ بیش‌فعالی (ADHD) در کودکان حمایت می‌کنند، اما این شواهد هنوز ناکافی و پراکنده‌اند. با این‌حال، این موضوع نشان می‌دهد که ممکن است یک رابطه بالقوه‌ای وجود داشته باشد که ارزشمندی بررسی بیشتر این نوع مطالعات را بیشتر نمایان می‌سازد. ناهمگنی در طراحی مطالعات، کم بودن تعداد مطالعات متناسب با نوع آلاینده‌های بررسی شده، تفاوت در ابزارهای سنجش مواجهه و روش‌های تشخیصی ADHD از مهم‌ترین موانع در دستیابی به نتیجه‌گیری‌های علی و قابل تعمیم است.

این یافته‌ها بر ضرورت توسعه رویکردهای چندبُعدی‌تر در مطالعات آینده تأکید دارند؛ از جمله انجام مطالعات به تفکیک هر نوع از روش‌های ارزیابی مواجهه (مانند پایش زیستی، مدل‌سازی و سنجش از راه دور و غیره.) و ارتباط‌سنجی آن‌ها با بیماری ADHD و مقایسه نتایج حاصل از روش‌های مختلف مواجهه با یکدیگر، به‌کارگیری روش‌های تلفیقی برای سنجش مواجهه (مانند پایش زیستی، مدل‌سازی و سنجش از راه دور و غیره.)، طراحی مطالعات طولی با حجم نمونه کافی و کنترل دقیق متغیرهای مداخله‌گر. همچنین پیشنهاد می‌شود پژوهش‌های آینده، مواجهه‌های هم‌زمان با چندین آلاینده (co-exposure) را در نظر گرفته و منابع بررسی‌نشده مانند خاک و رسوبات را نیز مورد مطالعه قرار دهند.

از منظر سیاست‌گذاری سلامت و بهداشت محیط، نتایج این مرور بر اهمیت پایش مداوم آلاینده‌های مختل‌کننده غدد درون‌ریز در محیط‌های شهری و صنعتی و نیز بر ضرورت به‌کارگیری برنامه‌های پیشگیرانه برای گروه‌های حساس (به‌ویژه کودکان و زنان باردار) تأکید دارد. همچنین، تعیین سطوح ایمن مواجهه برای تمامی ترکیبات EDCها که در منابع مختلف مواجهه از جمله غذا، آب، خاک و هوا وجود دارند، با وجود نگرانی‌های موجود ناشی از مواجهه مزمن و در سطح پایین با این آلاینده‌ها، نیاز به این امر برای حفظ سلامت عمومی را پررنگ‌تر می‌کند. به‌طور کلی، یافته‌های این مطالعه می‌تواند به‌عنوان مبنایی برای جهت‌دهی تحقیقات آینده و تدوین راهبردهای مداخله‌ای در حوزه سلامت محیطی و اختلالات رشد عصبی مورد استفاده قرار گیرد.

سپاس و قدردانی

مقاله حاضر بخشی از پایان نامه پزشکی عمومی نویسنده اول مقاله می‌باشد که با حمایت معاونت محترم تحقیقات و فناوری دانشگاه علوم پزشکی بوشهر و با کد اخلاق ۳۰۹. ۱۴۰۲. IR.BPUMS.REC صورت گرفت. بدینوسیله از معاونت محترم پژوهشی دانشگاه علوم پزشکي بوشهر بابت حمایت‌های مالی تشکر می‌کنیم.

تضاد منافع

هیچ گونه تعارض منافع توسط نویسندگان بیان نشده است.

References:

1.Shah BB. ADHD: Analysis, Statistics, Treatment Approaches and Shortage. J Neurol Res Rev Rep 2022; 4(6): 1-4. 10.47363/JNRRR/2022(4)198

2.Wolraich ML, Hagan Jr JF, Allan C, et al. Clinical practice guideline for the diagnosis, evaluation, and treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder in children and adolescents. Pediatrics 2019; 144(4): e20192528. 10.1542/peds.2019-2528

3.Silva LA ER, Sousa GD, Migliorini N, et al. Signs and symptoms of Attention Deficit Hyperactivity Disorder and its main comorbidities: A systematic review. Int Seven J Health Res 2023; 2(6): 1386 -97. 10.56238/isevjhv2n6-003

4.Al-Wardat M, Etoom M, Almhdawi KA, et al. Prevalence of attention-deficit hyperactivity disorder in children, adolescents and adults in the Middle East and North Africa region: a systematic review and meta-analysis. BMJ open 2024; 14(1): e078849 . 10.1136/bmjopen-2023-078849.

5.Popit S, Serod K, Locatelli I, et al. Prevalence of attention-deficit hyperactivity disorder (ADHD): systematic review and meta-analysis. European Psychiatry 2024; 67(1): e68. 10.1192/j.eurpsy.2024.1786.

6.Smith KT. ADHD in Children and Adolescents: Barriers to Ethical and Successful Treatment. J Biosci Med 2023; 11(3): 58-63. 10.4236/jbm.2023.113007

7.Wong AW, Landes SD. Expanding understanding of racial-ethnic differences in ADHD prevalence rates among children to include Asians and Alaskan Natives/American Indians. J Atten Dis 2022; 26(5): 747-54. 10.1177/10870547211027932

8.Ayano G, Tsegay L, Gizachew Y, et al. The global prevalence of attention deficit hyperactivity disorder in children and adolescents: An umbrella review of meta-analyses. J Affect Disord 2023; 339: 860-66. 10.1016/j.jad.2023.07.071

9.Xu G, Strathearn L, Liu B, et al. Twenty-year trends in diagnosed attention-deficit/hyperactivity disorder among US children and adolescents, 1997-2016. JAMA network open 2018; 1(4): e181471. 10.1001/jamanetworkopen.2018.1471

10.Faraone S, Biederman J. Pathophysiology of attention-deficit/hyperactivity disorder. Neuropsychopharmacology: The fifth generation of progress 2002: 577-96. https://adhdtt.com/wp-content/uploads/2017/03/CH43_577-596.pdf

11.Cuffe SP, Visser SN, Holbrook JR, et al. ADHD and psychiatric comorbidity: Functional outcomes in a school-based sample of children. J Atten Dis 2020; 24(9): 1345-54. 10.1177/1087054715613437

12.Luo Y, Weibman D, Halperin JM, et al. A review of heterogeneity in attention deficit/hyperactivity disorder (ADHD). Front. Hum. Neurosci 2019; 13: 42. 10.3389/fnhum.2019.00042

13.Brunkhorst-Kanaan N, Libutzki B, Reif A, et al. ADHD and accidents over the life span–A systematic review. Neurosci Biobehav Rev 2021; 125: 582-91. 10.1016/j.neubiorev.2021.02.002

14.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
15.Zarei A, Bagherzadeh R, Gharibi T, et al. Tendency to High-Risk Behaviors in Adoles-cents and its Related Factors in Bushehr, 2019. Iran South Med J 2020; 23(6): 554-68. 10.52547/ismj.23.6.554
16.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): e27835. 10.7759/cureus.27835
17.Kanarik M, Grimm O, Mota NR, et al. ADHD co-morbidities: A review of implication of gene× environment effects with dopamine-related genes. Neurosci Biobehav Rev 2022; 139: 104757. 10.1016/j.neubiorev.2022.104757
18.Demontis D, Walters GB, Athanasiadis G, et al. Genome-wide analyses of ADHD identify 27 risk loci, refine the genetic architecture and implicate several cognitive domains. Nat Genet 2023; 55(2): 198-208. 10.1038/s41588-022-01285-8
19.Gujska JH, Silczuk A, Madejek R, et al. Exploring the link between attention-deficit hyperactivity disorder and cannabis use disorders: a review. Med Sci Monit 2023; 29: e939749. https://doi.org/10.12659/msm.939749
20.Driga A-M, Drigas A. ADHD in the Early Years: Pre-Natal and Early Causes and Alternative Ways of Dealing. Int J of Online Biomed Eng 2019;15(13): 95-102. 10.3991/ijoe.v15i13.11203
21.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
22.Min X, Li C, Yan Y. Parental age and the risk of ADHD in offspring: a systematic review and meta-analysis. International Int J Environ Res Public Health 2021; 18(9): 4939. 10.3390/ijerph18094939
23.Shen F, Zhou H. Advances in the etiology and neuroimaging of children with attention deficit hyperactivity disorder. Front Pediatr 2024; 12: 1400468. 10.3389/fped.2024.1400468
24.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
25.Rivollier F, Krebs M-O, Kebir O. Perinatal exposure to environmental endocrine disruptors in the emergence of neurodevelopmental psychiatric diseases: a systematic review. Int J Environ Res Public Health 2019; 16(8): 1318. 10.3390/ijerph16081318
26.NIEHS. Endocrine Disruptors: National Institute of Environmental Health Sciences. 2024. Available from: https://www.niehs.nih.gov/health/topics/agents/endocrine
27.Mughal BB, Fini J-B, Demeneix BA. Thyroid-disrupting chemicals and brain development: an update. Endocrine connections 2018; 7(4): R160-R86. 10.1530/ec-18-0029
28.Pessah IN, Lein PJ, Seegal RF, et al. Neurotoxicity of polychlorinated biphenyls and related organohalogens. Acta Neuropathol 2019; 138(3): 363-87. 10.1007/s00401-019-01978-1
29.Di Criscio M, Lodahl JE, Stamatakis A, et al. A human-relevant mixture of endocrine disrupting chemicals induces changes in hippocampal DNA methylation correlating with hyperactive behavior in male mice. Chemosphere 2023; 313: 137633. 10.1016/j.chemosphere.2022.137633
30.Kim JI, Lee YA, Shin CH, et al. Association of bisphenol A, bisphenol F, and bisphenol S with ADHD symptoms in children. Environ Int 2022; 161: 107093. 10.1016/j.envint.2022.107093
31.Cediel-Ulloa A, Lupu DL, Johansson Y, et al. Impact of endocrine disrupting chemicals on neurodevelopment: the need for better testing strategies for endocrine disruption-induced developmental neurotoxicity. Expert Rev Endocrinol Metab 2022; 17(2): 131-41. 10.1080/17446651.2022.2044788
32.Schug TT, Blawas AM, Gray K, et al. Elucidating the links between endocrine disruptors and neurodevelopment. Endocrinology 2015; 156(6): 1941-51. 10.1210/en.2014-1734
33.Shoaff JR, Coull B, Weuve J, et al. Association of exposure to endocrine-disrupting chemicals during adolescence with attention-deficit/hyperactivity disorder–related behaviors. JAMA Netw Open 2020; 3(8): e2015041. 10.1001/jamanetworkopen.2020.15041
34.D'Arrigo T. Endocrine-Disrupting Chemicals Linked to ADHD Behaviors in Adolescents. Psychiatric News 2020; 55(21): 1. 10.1176/appi.pn.2020.10b8
35.Yeo K-E, Lim S, Kim A, et al. Association Between Endocrine-Disrupting Chemicals Exposure and Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder Symptoms in Children With Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. J Korean Acad Child Adolesc Psychiatry 2025; 36(1): 18. 10.5765/jkacap.240035
36.Lopez-Garcia M, Martinez-Bebia M, Lopez-Moro A, et al. Endocrine Disruptors and Attention Deficit Hyperactivity Disorder: A Systematic Review. Arch Med Res 2025; 56(7): 103260. 10.1016/j.arcmed.2025.103260
37.Wan T, Jun H, Pan W, et al. Kappa coefficient: a popular measure of rater agreement. Shanghai Shanghai Arch Psychiatry 2015; 27(1): 62-7. 10.11919/j.issn.1002-0829.215010
38.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): 398. 10.3390/toxics12060398
39.Peterson BS, Bansal R, Sawardekar S, et al. Prenatal exposure to air pollution is associated with altered brain structure, function, and metabolism in childhood. J Child Psychol Psychiatry 2022; 63(11): 1316-31. 10.1111/jcpp.13578
40.Huang C-c, Pan S-c, Chin W-s, et al. Living proximity to petrochemical industries and the risk of attention-deficit/hyperactivity disorder in children. Environ Res 2022; 212: 113128. 10.1016/j.envres.2022.113128

41.Dellefratte K, Stingone JA, Claudio L. Combined association of BTEX and material hardship on ADHD-suggestive behaviours among a nationally representative sample of US children. Paediatr Perinat Epidemiol 2019; 33(6): 482-9. 10.1111/ppe.12594
42.Mortamais M, Pujol J, Van Drooge BL, et al. Effect of exposure to polycyclic aromatic hydrocarbons on basal ganglia and attention-deficit hyperactivity disorder symptoms in primary school children. Environ Int 2017; 105: 12-9. 10.1016/j.envint.2017.04.011
43.Caspersen IH, Aase H, Biele G, et al. The influence of maternal dietary exposure to dioxins and PCBs during pregnancy on ADHD symptoms and cognitive functions in Norwegian preschool children. Environ Int 2016; 94: 649-60. 10.1016/j.envint.2016.06.033
44.Peterson BS, Rauh VA, Bansal R, et al. Effects of prenatal exposure to air pollutants (polycyclic aromatic hydrocarbons) on the development of brain white matter, cognition, and behavior in later childhood. JAMA psychiatry 2015; 72(6): 531-40. 10.1001/jamapsychiatry.2015.57
45.Chang S, Crothers C, Lai S, et al. Pediatric neurobehavioral diseases in Nevada counties with respect to perchlorate in drinking water: an ecological inquiry. Birth Defects Res A Clin Mol Teratol 2003; 67(10): 886-92. 10.1002/bdra.10089
46.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
47.Dahiya S, Dahiya VT. Mapping The Social Structure Of Attention Deficit Hyperactivity Disorder: A Bibliometric Study. Library Progress International 2024; 44(3): 9774-9786. 10.48165/bapas.2024.44.2.1
48.Yaglova N, Yaglov V. Endocrine Disruptors as a New Etiologic Factor of Bone Tissue Diseases (Review). Sovrem Tekhnologii Med 2021; 13(2): 84-94. 10.17691/stm2021.13.2.10
49.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): 1363-77. 10.1007/s40618-021-01502-x
50.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
51.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
52.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
53.Schmidt CW. Monitoring environmental exposures: now it's personal. Environ Health Perspect; 2006; 114(9): A528–A534. 10.1289/ehp.114-a528
54.del Río Barrera T, Ledesma KNZ, et al. Endocrine Disruptors and Their Impact on Quality of Life: A Literature Review. Cureus 2025; 17(5): e83890. 10.7759/cureus.83890
55.Kumar M, Sarma DK, Shubham S, et al. Environmental endocrine-disrupting chemical exposure: role in non-communicable diseases. Front Public Health 2020; 8: 553850. 10.3389/fpubh.2020.553850
56.Zhang H, Ouyang W, He K, et al. Developing water quality and land use surrogates to predict endocrine-disrupting chemical profiles in a highly urbanized river basin. Environ Pollut 2024; 362: 124951. 10.1016/j.envpol.2024.124951
57.Ravanipour M, Ravanipour M, Hamidi A. The Role of Environmental Health in the Prevention and Control of Environment-Related Diseases Worldwide. Research Square 2024. 10.21203/rs.3.rs-4259188/v1
58.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. Iran J of Health Environ 2024; 17(2): 221-44. http://ijhe.tums.ac.ir/article-1-6853-fa.html
59.Hatami G, Eghbali SS, Darki A, Mohebbi G, Mohebbi F, Motamed N. 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
60.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
61.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): 15892-901. 10.1021/acs.est.2c03856
62.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
63.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: 369-80. 10.1016/j.envint.2018.11.056

پیوست ۱. کلید واژه های بکار رفته بر اساس MeSH terms در جستجو در پایگاه داده Scopus

TITLE-ABS-KEY("Endocrine Disruptive Compound" OR "Endocrine Disruptive Compounds" OR "Endocrine Disrupting Compound" OR "Endocrine Disrupting Compounds" OR "Endocrine Disruptive Chemical" OR "Endocrine Disruptive Chemicals" OR "Endocrine Disrupting Chemical" OR "Endocrine Disrupting Chemicals" OR "Endocrine Disruptors" OR "Endocrine dysfunction" OR "Endocrine Disruption" OR "Bisphenol A" OR "BPA" OR "Dioxins" OR "Perchlorate" OR "Perfluoroalkyl Substances" OR "Polyfluoroalkyl Substances" OR "PFAS" OR "Phthalates" OR "Phytoestrogens" OR "Polybrominated diphenyl ethers" OR "PBDE" OR "Polychlorinated biphenyls" OR "PCBs" OR "Triclosan" OR "Perfluoroalkyl carboxylic acids" OR "PFCAs" OR "1,2,4-Trimethylbenzene" OR "2-Butanone" OR "methyl ethyl ketone" OR mek OR "Acenaphthylene" OR "Acetaldehyde" OR "Acetone" OR "Benzaldehyde" OR "Benzene" OR "Benzo a pyrene" OR "Benzo b fluoranthene" OR "Benzo k fluoranthene" OR "Chrysene" OR "Crotonaldehyde" OR "Dibenzo a,h anthracene" OR "Ethanol" OR "Formaldehyde" OR "Hexaldehyde" OR "Indeno 1,2,3-cd pyrene" OR "Isoprene" OR "Methylene" OR "chloride" OR "m-Xylene" OR "Naphthalene" OR "n-Heptane" OR "n-Hexane" OR "n-Nonane" OR "n-Octane" OR "Phenanthrene" OR "Propylene" OR "p-Xylene" OR "Tetrahydrofuran" OR "VOCs" OR "Volatile" OR "ganic compounds" OR "BTEX" OR "Toluene" OR "Ethylbenzene" OR "Xylene" OR "PAHs" OR "Polycyclic Aromatic Hydrocarbon" OR "Polychlorinated biphenyls" OR "Polybrominated diphenyl ethers" OR "Dioxins" OR "Perchlorate" OR "Phytoestrogens" OR "Triclosan" OR "Bisphenol A" OR "BPA" OR "Atrazine" OR "HPCDDs" OR "PCDDs" OR "PCDFs" OR "HCB" OR "PFOS" OR "PBDEs" OR "PBBs" OR "Chlordane" OR "Mirex" OR "Toxaphene" OR "DDT" OR "DDE" OR "Lindane" OR "Endosulfan" OR "HBCDD" OR "SCCP" OR "PFCAs" OR "PFOA" OR "Octachlorostyrene" OR "PCB methyl sulfones" OR "Phthalate esters" OR "DEHP" OR "BBP" OR "DBP" OR "hydroxy-PCBs" OR "Hydroxy-PBDEs" OR "DEHP" OR "BBP" OR "DBP" OR "DiNP" OR "Triphenyl phosphate" OR "Bis-2-ethylhexyladipate" OR "n-Butylbenzene" OR "Triclocarban" OR "Butylated hydroxyanisole" OR "Benzo a anthracene" OR "Pyrene" OR "Anthracene" OR "polycyclic Aromatic Chemicals" OR "PACs" OR "2,4-Dichlorophenol" OR "Pentachlorophenol" OR "Tetrabromobisphenol A" OR "2,4,6-Tribromophenol" OR "Triclosan" OR "Bisphenol A" OR "Bisphenol F" OR "Bisphenol S" OR "Nonylphenol" OR "Octylphenol" OR "Resorcinol" OR "2,4-D" OR "Atrazine" OR "Carbaryl" OR "Malathion" OR "Mancozeb" OR "Vinclozolin" OR "prochloraz" OR "Procymidone" OR "Chlorpyrifos" OR "Fenitrothion" OR "Linuron" OR "Diethylstilbestrol" OR "Ethinylestradiol" OR "amoxifen" OR "Levonorgestrel" OR "Fluoxetine" OR "Flutamide" OR "4-Methylbenzylidene camphor" OR "Octyl-methoxycinnamate" OR "Parabens" OR "D4" OR "D5" OR "D6" OR "Galaxolide" OR "3-Benzylidene camphor" OR "Arsenic" OR "Cadmium" OR "Lead" OR "Mercury" OR "Methylmercury" OR "Tributyltin" OR "Triphenyltin" OR "17β-Estradiol" OR "Estrone" OR "Isoflavones" OR "Genistein" OR "Daidzein" OR "Coumestrol" OR "Mycotoxins" OR "Zearalenone" OR "Prenylflavonoids" OR "8-prenylnaringenin" OR "hexachlorodibenzodioxin" OR "polychlorinated

dibenzofurans" OR "Polychlorinated biphenyls" OR "Hexachlorobenzene" OR "perfluoprooctane sulfonate" OR "sulfonic acid" OR "polybprominated diphenyl ethers" OR "bb-153" OR "hexabromobiphenyl" OR "dichlorodiphenyltrichloroethane" OR "dichlorodiphenyldichloroethylene" OR "Hexabromocyclododecane" OR "Short chain chlorinated paraffins" OR "perfluorocarboxylic acids" OR "Perfluorooctanoate" OR "octanoic acid" OR "perfluorooctanoic acid" OR "Diethyl hexyl phthalate" OR "Benzyl butyl phthalate" OR "Dibutyl phthalate" OR "Diisononyl phthalate" OR "BaP" OR "BaA" OR "polycyclic aromatic compounds" OR "polycyclic aromatic chemicals" OR "polycyclic aromatic hydrocarbons" OR "BPA" OR "BPF" OR "BPS" OR "2,4-dichloprophenoxy acetic acid" OR "Octamethylcyclotetrasiloxane" OR "Decamethylcyclopentasiloxane") AND TITLE-ABS-KEY(ADHD OR "ATTENTION DEFICIT HYPERACTIVITY DISORDER" OR "Attention Deficit and Disruptive Behavior Disorders")