بررسی رابطه بیسفنولآ با پیامدهای فناوری‌های کمک باروری: مروری نظام‌مند

فاطمه حبیب‌الهی[۱]، غزاله اسلامیان[۲*]، کیانا حسیبی[۱]، سپهر خوشباف خیابانیان[۱]، بنت‌الحسنی دهقان نیری[۱]، عارف عادلی مسبب[۱]

۱- گروه علوم و صنایع غذایی، کمیته تحقیقات دانشجویی، دانشکده علوم تغذیه و صنایع غذایی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران.

۲- گروه تغذیه سلولی مولکولی، دانشکده علوم تغذیه و صنایع غذایی، انستیتو تحقیقات تغذیه‌ای و صنایع غذایی کشور، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران.

*نویسنده مسئول: تهران، میدان صنعت، بلوار فرحزادی، خ شهید حافظی، پلاک ۷، دانشگاه علوم پزشکی تهران، دانشکده علوم تغذیه و صنایع غذایی شهید بهشتی، گروه تغذیه سلولی مولکولی.

تلفن: ۰۲۱-۲۲۳۵۷۴۸۳

E-mail: gh_eslamian@yahoo.com

چکیده

دریافت: ۱۴۰۳/۰۹/۰۶ ویرایش: ۱۴۰۳/۰۹/۱۵ پذیرش: ۱۴۰۳/۱۱/۲۳ آنلاین: ۱۴۰۳/۱۲/۰۱

زمینه و هدف: ناباروری به عدم بارداری طبیعی پس از یک سال رابطه جنسی منظم و بدون محافظت گفته می‌شود. یکی از روش‌های درمان زوج‌های نابارور، فناوری‌های کمک باروری است. بیسفنولآ، موجود در پلاستیک‌ها، با افزایش ناباروری مرتبط است. این مرور نظام‌مند بررسی می‌کند که آیا بیسفنولآ بر نتایج فناوری‌های کمک باروری تأثیر دارد.

روش بررسی: مقالات، بدون محدودیت زمانی تا دسامبر ۲۰۲٤، در پایگاه‌های اطلاعاتی PubMed، Google Scholar، Web of Science و Scopus مورد جستجو قرار گرفتند. در مجموع ۲۳ مطالعه مورد ارزیابی قرار گرفت. سرعنوان‌های موضوعی پزشکی برای کلیدواژه‌های مرتبط استفاده شد و منابع مقالات نیز به‌صورت دستی بررسی گردید. پس از غربالگری ۷۷۹ مقاله و حذف موارد تکراری، ۲۳ مطالعه انسانی مشاهده‌ای با معیارهای ورود مشخص، شامل مقالات بررسی کیفیت تخمک، پارامترهای اسپرم، ذخیره تخمدانی، لقاح، لانه‌گزینی و پیامدهای بالینی فناوری‌های کمک باروری وارد تحلیل کیفی شدند.

یافته‌ها: شواهد نشان داد که سطوح بالاتر BPA با کاهش تعداد و کیفیت تخمک‌ها، افت سطح استرادیول، اختلال در بلوغ تخمک و افزایش نرخ شکست لانه‌گزینی همراه است. برخی مطالعات نیز به کاهش ذخیره تخمدان و اثرات منفی بر کیفیت اسپرم اشاره داشتند. اگرچه اکثریت نتایج همسو بودند، ناهمگونی در روش‌های اندازه‌گیری BPA، حجم نمونه‌های کوچک، و طراحی مقطعی بسیاری از مطالعات، استنباط علیتی را محدود می‌کند. عوامل تعدیل‌کننده‌ای مانند مصرف فولات و پلی‌مورفیسم‌های ژنی در برخی مطالعات اثر محافظتی بالقوه نشان دادند.

نتیجه‌گیری: شواهد موجود از ارتباط معکوس بین مواجهه با بیسفنولآ و پیامدهای فناوری‌های کمک باروری حمایت می‌کند، اما نیاز به پژوهش‌های آینده‌نگر با حجم نمونه بزرگ‌تر و روش‌های دقیق‌تر سنجش وجود دارد.

کلمات کلیدی: بیسفنول آ، ناباروری، فناوری کمک باروری.

مقدمه

ناتوانی در دستیابی به بارداری بالینی پس از ۱۲ ماه رابطه جنسی منظم و محافظت نشده، ناباروری تعریف می‌شود.[۱] براساس گزارش سازمان جهانی بهداشت، حدود ۱۷/۵٪ از جمعیت بزرگسال، ناباروری را تجربه می‌کنند که این عدد در کشورهایی با درآمد بالا ۱٦/۵٪ و در کشورهای کم درآمد ۱۷/۸٪ است.[۲] شیوع ناباروری اولیه و ثانویه در ایران به‌ترتیب ۱۸/۳ و ۲/۵٪ گزارش شد.[۳] این روند افزایشی باعث شکل‌گیری فرضیه تأثیر عوامل محیطی و تغییرات سبک زندگی در توانایی افراد برای تولیدمثل گردیده است.[٦-٤]

[Downloaded from tumj.tums.ac.ir on 2026-03-11]

یکی از استراتژی‌های درمانی برای زوج‌های نابارور، فناوری‌های کمک باروری (Assisted reproductive technologies, ARTs) در دهه اخیر است.[۷و۸] از متداول‌ترین روش‌های ARTs می‌توان به لقاح خارج از رحمی (In vitro fertilization, IVF) و روش تزریق درون سیتوپلاسمی اسپرم یا میکرواینجکشن (Intra-cytoplasmic sperm injection, ICSI) اشاره کرد. بررسی‌ها نشان دادند بارداری‌هایی که از طریق IVF به دست می‌آیند، در مقایسه با بارداری‌های طبیعی، خطر و عوارض بیشتری قبل، حین و بعد از زایمان دارند. با این حال، به جز احتمال بیشتر بارداری دوقلو و تولد نوزاد نارس، این روش‌ها خطر و عوارضی برای نوزاد ندارد.[۹] همچنین زنانی که با ART باردار شدند، نیاز به مراقبت‌های اورژانسی و ویژه، مانند انتقال خون یا بستری در بخش مراقبت‌های ویژه بودند.[۱۰] بروز و خطر عوارض مادری در بارداری‌های ART شامل زایمان زودرس، جفت سرراهی، دیابت بارداری و اختلالات فشارخون در بارداری چه در بارداری‌های تک‌قلو و چه در بارداری‌های چندقلو بالاتر گزارش شده است. همچنین نرخ سزارین بالاتر، نوزادان با وزن پایینِ هنگام تولد و میزان مرگ‌ومیر بالاتر نوزادان نیز در بارداری‌های ART در مقایسه با بارداری‌های طبیعی بیشتر است.[۱۱] یکی از مهمترین عوامل محیطی مرتبط با ناباروری و عدم موفقیت بارداری‌های ART، آلاینده‌های محیطی هستند. بیسفنولآ (Bisphenol A, BPA) یک زنواستروژن است که به‌علت شباهت گروه‌های فنلی آن به استرادیول، می‌تواند مسیرهای استروژنی را در بدن تحریک کند و خواص شبه استروژنی داشته باشد.[۱۲] این ماده از دهه ۱۹۵۰ در بسته بندی مواد غذایی، مواد صنعتی، سیلانت‌های دندانی و محصولات بهداشتی استفاده شده است.[۱۳] بنابراین عموم مردم می‌توانند از طریق پوست (لوازم آرایشی، اسباب بازی و ...)، تنفس (گرد و غبار) و دستگاه گوارش (دریافت غذا و آب آشامیدنی) در معرض BPA قرار گیرند. شواهدی وجود دارد که نشان می‌دهد BPA بر باروری انسان تأثیر می‌گذارد و می‌تواند منجر به پاتولوژی‌های تولیدمثلی مانند، سندرم دیسژنزیس بیضه، کریپتورکیدیسم، سرطان‌ها و کاهش باروری در مردان و از دست دادن فولیکول در زنان شود.[۱۴] گزارش شده است که BPA به گیرنده‌های استروژن (Estrogen receptor, ERs)، شامل $ER\alpha$، و $ER\beta$ متصل می‌شود، اما همچنان از استرادیول قوی‌تر و به عنوان یک تعدیل‌کننده انتخابی گیرنده استروژن (Selective estrogen receptor modulators, SERM) و یک آگونیست نسبی برای ER است.[۱۴] همچنین می‌تواند به گیرنده آندروژن متصل شود و در سطح بالا به‌عنوان آنتاگونیست آن عمل کند.[۱۴] علاوه‌براین، مشخص شده است که BPA بر استروئیدزایی سلول‌های لیدیگ، از جمله بر بیان ۱۷ آلفا هیدرکسیلاز/۱۷و۲۰ لیازو آروماتاز و تداخل با اتصال گیرنده- لیگاند هورمون لوتئینه‌کننده (Luteinizing hormone, LH) اثر می‌گذارد.[۱۵] بنابراین در سال ۲۰۱۷، آژانس مواد شیمیایی اروپا، BPA را به‌دلیل این ویژگی‌ها به‌دلیل اختلال در عملکرد غدد درون‌ریز بدن، به‌عنوان یک ماده بسیار نگران‌کننده فهرست کرده است که به نوعی با اختلالات ناباروری نیز مرتبط است.[۱۶]

به‌علت مهاجرت BPA از بسته‌بندی محصولات به داخل مواد غذایی، مانند پلاستیک‌های پلی‌کربنات و رزین‌های اپوکسی، این نگرانی در سال‌های اخیر افزایش‌یافته است.[۱۷] مواد غذایی بسته‌بندی شده که در آنها بیشترین غلظت BPA گزارش شده است، شامل غلات، گوشت، ماهی، ادویه جات، غذهای آماده، تنقلات و بستنی است.[۱۸] در این محصولات غذایی، BPA به مقادیر بالای ۳۰ µg/kg می‌رسند. در میان غذاهای بسته‌بندی نشده، بیشترین غلظت BPA در گوشت و ماهی به‌ترتیب با مقادیر ۹/٤ µg/kg و ۷/٤ µg/kg گزارش شده است.[۱۸] مطالعات پیشین به بررسی رابطه BPA با پیامدهای ART در مراجعه‌کنندگان به مراکز درمان ناباروری پرداخته‌اند. یافته‌های این مطالعات نشان داد که BPA می‌تواند بر اسپرماتوژنز و استرئیدوژنز تأثیر منفی داشته باشد، همچنین، ارتباط معناداری بین غلظت BPA ادراری و کاهش تعداد تخم‌ها (هم کامل و هم بالغ)، تخمک‌های بارور طبیعی، سطح هورمون E2 و تشکیل بلاستوسیست یافت شد.[۱۹-۲۱]

بنابراین با توجه افزایش جمعیت و نیاز به تولیدات بالاتر صنعتی مواد غذایی و مهاجرت BPA به مواد غذایی، مواجهه زیاد افراد با این ماده در همه گروه‌های سنی به یکی از مشکلات سلامتی در جهان تبدیل شده است. همچنین با توجه به افزایش شیوع ناباروری در جهان این مطالعه مرور نظام‌مند با هدف تعیین رابطه BPA با پیامدهای ART انجام شد.

روش بررسی

طراحی مطالعه: مطالعه مرور نظام‌مند حاضر، براساس دستورالعمل

[Downloaded from tumj.tums.ac.ir on 2026-03-11]

موارد ترجیحی در گزارش مقالات مرور نظام‌مند و فراتحلیل (Preferred Reporting Items for Systematic Review and Meta-Analyses, PRISMA) و کاکرین انجام شد. کد اخلاق IR.SBMU.RETECH.REC.1402.734 از کار گروه/ کمیته اخلاق در پژوهش معاونت تحقیقات و فناوری دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی اخذ شد.

روش جستجوی نظام‌مند: به‌منظور شناسایی مطالعات انجام شده با هدف تعیین رابطه BPA با پیامدهای ART، پایگاه‌های اطلاعاتی انگلیسی زبان با کلید واژه‌های "Assisted reproductive methods"، "Intra-cytoplasmic sperm injection "، "In vitro fertilisation"، "infertility" و "Bisphenol A" مورد جستجو قرار گرفتند. این جستجو در پایگاه‌های PubMed، Scopus، Web of Science و Embase بدون محدود نمودن سال انتشار تا دسامبر سال ۲۰۲٤ انجام شد. سر عنوان‌های موضوعی پزشکی (Medical Subject Heading, Mesh) این کلیدواژه‌ها نیز مورد جستجو قرار گرفت. جستجو به انگلیسی نیز در وبگاه Google Scholar انجام شد و از امکان مقالات مرتبط این وبسایت برای جستجوی مقالات نیز استفاده گردید. منابع درج شده در انتهای مقالات مرتبط نیز به صورت دستی مورد بررسی قرار گرفت. سه نفر از پژوهشگران (ف.ح، ک.ح و س.خ) به‌صورت مجزا جستجو را انجام داده و در صورت اختلاف‌نظر، مشورت با پژوهشگر چهارم (غ.ا) انجام شد.

معیار ورود مقالات به مرور نظام‌مند: نتایج به مطالعات انسانی با طراحی مشاهده‌ای با هدف تعیین رابطه BPA با پیامدهای روش‌های کمک باروری، محدود شد. مطالعات حیوانی، شبه تجربی (بدون گروه کنترل)، مقالات مروری، پایان‌نامه‌ها، گزارش مورد، نامه به سردبیر، چکیده مقاله همایش‌ها، کتاب‌ها و مقالات غیرانگلیسی زبان از این مرور نظام‌مند خارج و در نهایت مطالعات به مقالات مبتنی بر هدف این مرور نظام‌مند محدود شد. بررسی اولیه مقالات توسط سه نفر از محققین (ف.ح، ب.د و ع.ع) به‌صورت مستقل، بر اساس معیارهای ذکر شده انجام و در صورت اختلاف نظر با نفر چهارم (غ.ا) مشورت شد.

استخراج داده‌ها: متن کامل مقالات بررسی و داده‌های مربوط به پارامترهای ذخیره تخمدانی، پارامتر های رشد و کیفیت جنین، کیفیت مایع سیمن و تعداد تخمک‌های بازیابی شده توسط دو نویسنده (ف.ح و ک.ح) به‌صورت مجزا استخراج شدند و در صورت اختلاف نظر با نفر سوم (غ.ا) مشورت شد. اطلاعات شامل نام نویسنده اول مقاله، نوع مطالعه، مکان انجام مطالعه، سال چاپ، تعداد شرکت‌کنندگان، متغیرهای مورد بررسی، اطلاعات دموگرافیک شرکت‌کنندگان و مدت زمان اجرای مداخله از مقالات استخراج و دسته‌بندی شدند.

یافته‌ها

براساس جستجو در پایگاه‌های اطلاعاتی تا ماه اکتبر سال ۲۰۲٤ میلادی، ۷۷۹ مقاله به‌دست آمد که توسط پژوهشگران مورد بررسی قرار گرفتند. پس از حذف موارد تکراری، تعداد ۱۷٤ مقاله وارد مرحله ارزیابی عنوان و چکیده مقالات شدند. در پایان، ۲۳ مقاله، انتخاب و وارد این مرور نظام‌مند شدند. روند ورود مقالات در شکل ۱ در قالب فلوچارت PRISMA نشان داده شده است. خلاصه‌ای از اطلاعات استخراج شده از مقالات به‌طور خلاصه در جدول ۱ گزارش شده است.

Mok-Lin و همکاران در مطالعه‌ای بر روی ۸٤ زن که تحت IVF در آمریکا قرار گرفته بودند، غلظت BPA ادراری را با روش ایمونوسوربنت مرتبط با آنزیم (Enzyme linked immuno sorbent assay, ELISA) اندازه‌گیری کردند. یافته‌ها نشان داد که هر واحد افزایش لگاریتمی در غلظت BPA ادراری با کاهش ۱۲ درصدی در تعداد تخمک‌های بازیابی‌شده و کاهش سطح استرادیول ماکسیمم همراه بود. این مطالعه به ارتباط معکوس معنادار بین مواجهه با BPA و پیامدهای تخمدانی اشاره کرد. از محدودیت‌های آن می‌توان به حجم نمونه نسبتاً کم، استفاده از روش ELISA (حساسیت کمتر) و طراحی گذشته‌نگر اشاره نمود. همچنین، نتایج این مطالعه ممکن است به زنان بدون مشکلات ناباروری قابل تعمیم نباشد و عدم قطعیت در مورد کفایت نمونه‌گیری ادرار برای ارزیابی دقیق مواجهه مزمن با BPA از دیگر چالش‌های این تحقیق بود.[۲۲]

Fujimoto و همکاران ارتباط بین غلظت BPA غیرکونژوگه ادراری و کیفیت تخمک را در ۵۸ زن تحت اولین چرخه IVF در آمریکا بررسی کردند. در این مطالعه که از روش HPLC برای سنجش BPA استفاده شد، نتایج حاکی از آن بود که مواجهه با BPA ممکن

[Downloaded from tumj.tums.ac.ir on 2026-03-11]

جدول ۱: خلاصه‌ای از اطلاعات استخراج شده از مقالات

نویسنده اول	سال انتشار	تعداد نمونه	جامعه هدف	متغیر مورد بررسی	نتیجه
Mok-Lin E. و همکاران[۲۲]	۲۰۱۰	۸٤	زنان با میانگین سنی ۳٦ سال تحت درمان با IVF ۲۷٪ آنها بیشتر از یک بار IVF انجام دادند.	تعداد تخمک بازیابی شده، استرادیول و FSH سرم	BPA در ادرار اکثر زنان تحت IVF شناسایی شد و با تعداد تخمک‌های بازیابی شده و اوج سطح استرادیول ارتباط معکوس معنادار داشت.
Fujimoto VY. و همکاران[۲۳]	۲۰۱۱	۵۸	زنان ٤٤–۲۸ ساله تحت اولین چرخه IVF	کیفیت تخمک	قرارگیری در معرض BPA با کیفیت تخمک در طول IVF تداخل داشت. ارتباط معکوس معناداری بین قرار گرفتن در معرض BPA و بازیابی تخمک و پتانسیل رشد تخمک‌های انسانی مشاهده شد.
Bloom MS. و همکاران[٤۳]	۲۰۱۱	٤٤	زنان با میانگین سنی ۳٦ سال تحت درمان در اولین چرخه IVF	سطح E2، تعداد تخمک‌های بازیابی‌شده، پارامترهای ذخیره تخمدان شامل FSH و AFC	BPA با کاهش پاسخ E2 همراه بود. اما ارتباطی بین BPA و تعداد تخمک بازیابی شده و پارامترهای ذخیره تخمدان شامل FSH و AFC مشاهده نشد.
Bloom MS. و همکاران[٤۳]	۲۰۱۱	۲۷	زوج نابارور تحت IVF	شاخص‌های کیفیت جنین شامل تعداد سلول جنین و امتیاز فرگمنتاسیون جنین	مواجهه مردان با BPA توانست بر کیفیت جنین اثر منفی معنادار بگذارد. ولی در مورد زنان این ارتباط مشاهده نشد.
Ehrlich S. و همکاران[۱۹]	۲۰۱۲	۱۷٤	زنان ٤٥–۱۸ ساله تحت ۲۳۷ چرخه IVF	تعداد تخمک بازیابی شده در هر چرخه، سطح سرمی E2، بلوغ تخمک (متافاز ||)، لقاح، کیفیت جنین و میزان کلیواژ	ارتباط خطی دوز–پاسخ بین افزایش غلظت BPA ادراری با کاهش تعداد تخمک‌های لقاح یافته طبیعی و سطح E2 گزارش شد. در زنان با غلظت بالاتر BPA در مقایسه با غلظت پایین‌تر، میانگین تعداد کل تخمک‌ها و تخمک‌های بارور و تشکیل بلاستوسیت کمتر بود.
Petro EM. و همکاران[۲۵]	۲۰۱۲	۲۰	زنان با میانگین سنی ۳٤ سال تحت ART	غلظت سرمی استرادیول، تعداد تخمک بازیابی شده، زیگوت‌های دو هسته‌ای، جنین‌های با کیفیت بالا	غلظت سرمی و مایع فولیکولی EDCها از جمله BPA، منجر به کاهش لقاح و کاهش شانس تخمک برای تبدیل شدن به جنین با کیفیت بالا شد.
Ehrlich S. و همکاران[۲٦]	۲۰۱۲	۱۳۷	زنان با میانگین سنی ۳٦ سال تحت ۱۸۰ چرخه IVF	لانه‌گزینی	ارتباط خطی دوز پاسخ مثبت، بین غلظت ادراری BPA و شکست لانه‌گزینی وجود داشت.
Souter I. و همکاران[۲۷]	۲۰۱۳	٤۳۰	زنان ٤۷–۲۲ ساله تحت درمان ناباروری	AFC، FSH و حجم تخمدان	غلظت بالاتر BPA با کاهش AFC همراه بود. در حالی‌که هیچ ارتباطی با FSH یا حجم تخمدان مشاهده نشد.
Knez J. و همکاران[۲۸]	۲۰۱٤	۱٤۹	زوج (میانگین سنی مردان: ۳٤ سال و میانگین سنی زنان: ۳۱ سال) تحت اولین یا دومین چرخه IVF یا ICSI	کیفیت مایع منی و پارامترهای رشد جنین تا مرحله بلاستوسیت پس از IVF یا ICSI	غلظت BPA بر پارامترهای کیفیت مایع منی اثرگذار بود اما بر رشد جنین تا مرحله تشکیل بلاستوسیت پس از تولیدمثل با روش‌های ART اثری ندارد.
Lathi RB. و همکاران[۲۹]	۲۰۱٤	۱۱۵	زنان با میانگین سنی ۳٦ سال که به علت سقط مکرر دنبال درمان ناباروری بودند	تولد زنده، سقط جنین و محتوای کروموزومی سقط جنین	غلظت بیشتر BPA کنژوگه مادر با ریسک بیشتر سقط جنین آنیوپلوئید و یوپلوئید همراه بود.
Mínguez-Alarcón L. و همکاران[۳۰]	۲۰۱٦	۱۷۸	زنان ٤٥–۱٤ ساله تحت ۲٤۸ چرخه IVF	FSH و E2	در هر چرخه درمان غلظت بالای BPA در ادرار با احتمال کمتر لانه‌گزینی در زنانی بود که کمتر از ٤۰۰ mg در روز فولات مصرف می‌کردند اما در بین زنانی که ٤۰۰ mg فولات در روز مصرف می‌کردند احتمال لانه‌گزینی بیشتر بود.
Zhou W. و همکاران[۳۱]	۲۰۱٦	۲٦۸	زنان نابارور با میانگین سنی ۲۷ سال با تشخیص PCOS	AFC، AMH، FSH و Inhibin B	ارتباطی بین مواجهه با BPA و کاهش AFC در زنان مبتلا به PCOS مشاهده شد که نشان می‌دهد BPA ممکن است بر

[Downloaded from tumj.tums.ac.ir on 2026-03-11]

					عملکرد تخمدان انسان تأثیر بگذارد و آن را کاهش دهد.
Mínguez-Alarcón L. و همکاران[۳۲]	۲۰۱۹	٤۲۰	زنان با میانگین سنی ۳۵ تحت ٦٤٨ چرخه IVF	لانه‌گزینی، بارداری بالینی و تولد زنده	ارتباط معناداری را بین مخلوط غلظت ادراری BPA، پارابن و فتالات در رابطه با ART در زنان نشان نداد با این حال کاهش موفقیت بارداری با متابولیت‌های فتالات خاص، به‌عنوان مخلوط، در میان زنانی که در سال‌های اولیه مطالعه، غلظت‌های بالاتری از این EDCها در ادرار داشتند، یافت شد.
Poormoosavi SM. و همکاران[۳۳]	۲۰۱۹	۹۰	زنان ٤٥-۲۰ ساله تحت IVF	مورفولوژی تخمک، تخمک وزیکول ژرمینال و تخمک MII	سطوح بالای BPA با تعداد بالای تخمک GV و تعداد کم تخمک MII همراه بود. تخمک‌های بالغ شده در سطوح پایین BPA قابل دستیابی است و همچنین BPA اثرات تضعیف‌کننده‌ای روی مورفولوژی و کیفیت تخمک‌ها داشت.
Radwan P. و همکاران[۳٤]	۲۰۲۰	٤٥۰	زنان ۲٤ تا ٤٤ ساله که حداقل یک چرخه IVF را به پایان رسانده باشند	پیامدهای IVF (متافاز II، میزان لقاح، کیفیت جنین، میزان لانه‌گزینی و بارداری بالینی)	ارتباط معناداری بین مواجهه با BPA و پیامدهای IVF (کیفیت جنین، میزان لقاح و بارداری بالینی) مشاهده نشد اما کاهش معناداری در میزان لانه‌گزینی و تعداد تخمک متافاز II مشاهده شد.
Shen J. و همکاران[۳۵]	۲۰۲۰	۳٥۱	زنان با میانگین سنی ۳۱ سال تحت درمان IVF	نتایج IVF و انتقال جنین تازه و فریز شده از چرخه‌ها	کاهش معناداری در تعداد تخمک‌های بازیابی شده و میزان بارداری بالینی و لانه‌گزینی در زنان با غلظت BPA ادراری بالاتر مشاهده شد. پس مواجهه با BPA می‌تواند بر بازیابی تخمک و کاشت جنین در زنان تحت درمان IVF اثر منفی داشته باشد.
Paoli D. و همکاران[۳٦]	۲۰۲۰	۱۲۲	زنان با میانگین سنی ۳۵ سال	اندازه‌گیری EDCs در خون و مایع فولیکولی	مونوبوتیل فتالات و مونواتیل هگزیل فتالات بیشترین غلظت را داشتند. مونوبوتیل فتالات سرمی با منطقه جغرافیایی و مونوبوتیل فتالات فولیکولی با قاعدگی نامنظم مرتبط است.
Czubacka E. و همکاران[۳۷]	۲۰۲۱	٥۱۱	زنان ۳۹-۲٥ ساله نابارور	پارامترهای ذخیره تخمدانی شامل غلظت هورمون‌های E2، FSH، AMH و AFC	بین غلظت BPA ادراری و سطح AMH و AFC ارتباط منفی معناداری یافت شد، در حالی‌که با E2 و FSH ارتباطی نداشت. بنابراین BPA می‌تواند با کاهش ذخیره تخمدانی ارتباط داشته باشد.
Syrkasheva A. و همکاران[۳۸]	۲۰۲۱	۳۰۰	زنان با میانگین سنی ۳۱ سال تحت IVF	ژن‌های سیستم سم‌زدایی و نتایج چرخه IVF (نرخ لقاح، میزان تشکیل بلاستوسیت، میزان بارداری بالینی، نرخ تولد زنده)	ژن‌های سیستم سم زدایی در متابولیسم BPA در بدن نقش داشتند.هیچ تأثیری از سطح BPA در خون یا مایع فولیکولی بر روی میزان بارداری بالینی یا نرخ تولد زنده وجود نداشت.
Syrkasheva AG. و همکاران[۳۹]	۲۰۲۱	۳۰۱	زنان ۳۹-۱۸ ساله تحت ART	پارامترهای اولیه جنین‌زایی و نتایج ART	افزایش سطح BPA در مایع فولیکولی نسبت به سطح خون با کاهش تعداد و کیفیت تخمک و در ART همراه است.
Mínguez-Alarcon L. و همکاران[٤۰]	۲۰۲۱	۲۱۰	زوج (میانگین سنی مردان: ۳٥ سال و میانگین سنی زنان: ۳٤ سال) تحت حداقل یک دوره IVF	لانه‌گزینی، بارداری بالینی، تولد زنده	مخلوط غلظت DEHP ادراری بیشتر پدری، با شکست بیشتر درمان‌های ناباروری مرتبط است.
Zhang N. و همکاران[٤۱]	۲۰۲۳	۱۱۱	زنان با میانگین سنی ۳۲ سال تحت با ART	هورمون‌های AMH، FSH و E2	ارتباط معناداری بین مواجهه با BPF و ذخیره تخمدانی وجود نداشت در حالی‌که مواجهه با BPA و BPS با کاهش ذخیره تخمدانی همراه بود. غلظت BPS ادرار با AMH سرم و BPA ادراری با AMH ارتباط منفی داشت.
Lebachelier la. و همکاران[٤۲]	۲۰۲۳	۲۷۷	زنان با میانگین سنی ۳۳ سال تحت درمان با ART	اثر هفت آنالوگ مختلف BPS, BPA, BPAF, BPF, BPAP, BPE BPB, بر سلول‌های گرانولوزا	اثر هفت آنالوگ مختلف BP بر ترشح پروژسترون مشابه بود. علاوه بر این BPS، BPA و BPF در ۲۳٪ مایعات فولیکولی زنان تحت درمان ART شناسایی شد که می‌تواند بر موفقیت ART اثر بگذارد.

AFC, Antral follicle count; AMH, Anti- Mullerian hormone; DEHP, di-2-ethylhexyl phthalate; E2, Estradiol; EDC, endocrine-disrupting chemicals; EFS, embryo fragmentation score; FSH, Follicle- stimulating hormone; HGC, granulosa cells; ICSI, intracytoplasmic sperm injection; MII, Metaphase II; PCOS, Polycystic Ovarian Syndrome

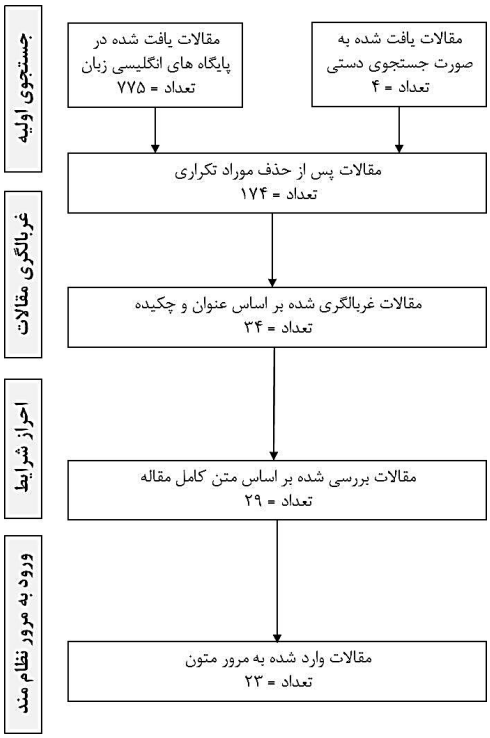
[Downloaded from tumj.tums.ac.ir on 2026-03-11]

است با اختلال در کیفیت تخمک‌ها همراه باشد. به‌طور خاص، ارتباط معکوسی بین غلظت BPA و نرخ لقاح طبیعی مشاهده شد. اگرچه حجم نمونه پایین این مطالعه امکان نتیجه‌گیری قطعی را محدود می‌کرد، اما از نقاط قوت آن می‌توان به اندازه‌گیری BPA غیرکونژوگه (به‌عنوان فرم بیولوژیکی فعال) به جای BPA کل اشاره کرد که دقت بیشتری در ارزیابی مواجهه مؤثر دارد.[۲۳]

Bloom و همکاران در مطالعه‌ای بر روی ٤٤ زن تحت اولین چرخه IVF در آمریکا، ارتباط بین غلظت BPA سرم و پاسخ فولیکولی به تحریک تخمدان را ارزیابی کردند. در این پژوهش که از روش HPLC-CoulArray برای اندازه‌گیری BPA غیرکونژوگه استفاده شده بود، داده‌ها نشان دادند که BPA با کاهش سطح استرادیول مرتبط است، اما ارتباطی با تعداد تخمک‌های بازیابی‌شده یا پارامترهای ذخیره تخمدانی مانند هورمون محرک فولیکول (Follicle-stimulating hormone, FSH) و تعداد فولیکول‌های آنترال (Antral follicle count, AFC) مشاهده نشد. از جمله نقاط قوت این مطالعه، حساسیت بالای روش تشخیصی مورد استفاده و کنترل دقیق شرایط نمونه‌گیری برای جلوگیری از تخریب نمونه‌ها بود. با این حال، حجم نسبتاً کم نمونه از محدودیت‌های اصلی این تحقیق محسوب می‌شد.[۲٤]

Bloom و همکاران در مطالعه دیگری بر روی ۲۷ زوج تحت درمان IVF در آمریکا، تأثیر مواجهه با BPA بر شاخص‌های کیفیت جنین را بررسی کردند. اندازه‌گیری BPA غیرکونژوگه با همان روش HPLC-CoulArray انجام شد. نتایج نشان داد که مواجهه مردان با BPA (و نه زنان) با کاهش تعداد سلول‌های جنین و افزایش فرگمنتاسیون همراه بود. پژوهشگران این ارتباط را به تأثیر احتمالی BPA بر کیفیت اسپرم نسبت دادند. از محدودیت‌های این مطالعه می‌توان به حجم نمونه کم، احتمال تأثیر مخدوش‌کننده‌های محیطی کنترل‌نشده و عدم اندازه‌گیری مستقیم BPA در مایع منی یا مایع فولیکولی اشاره کرد. با این حال، ارزیابی همزمان مواجهه هر دو زوج از نقاط قوت این پژوهش بود.[۲۳]

Ehrlich و همکاران در مطالعه‌ای آینده‌نگر بر روی ۲۳۷ چرخه IVF در زنان آمریکایی، ارتباط بین غلظت BPA ادراری و پیامدهای باروری را بررسی کردند. اندازه‌گیری BPA با روش پیشرفته کروماتوگرافی مایع انجام شد. نتایج نشان داد که سطوح بالاتر BPA ادراری با کاهش تعداد تخمک‌های بالغ، کاهش نرخ لقاح، کاهش



شکل ۱: نمایش روند ورود مقالات به مرور نظام‌مند

سطح استرادیول و کاهش تشکیل بلاستوسیست همراه بود. این مطالعه همچنین گزارش کرد که زنان با غلظت بالاتر BPA، نرخ پایین‌تری از لانه‌گزینی موفق را تجربه کردند. از چالش‌های اصلی این تحقیق، نیمه‌عمر کوتاه BPA و تغییرپذیری بالای غلظت آن در نمونه‌های ادرار بود که ممکن است به طبقه‌بندی نادرست مواجهه منجر شود. همچنین، تعمیم‌پذیری نتایج به جمعیت عمومی زنان باردار به‌دلیل شرایط خاص زنان تحت درمان IVF مورد تردید بود.[۱۹] Petro و همکاران حضور مواد مختل‌کننده غدد درون‌ریز (Endocrine-disrupting chemicals, EDCs) از جمله BPA را در ۲۰ بیمار تحت ART در بلژیک بررسی کردند. در این مطالعه که از کروماتوگرافی گازی–طیف‌سنجی جرمی (Gas chromatography–mass spectrometry, GC-MS) برای سنجش BPA استفاده شد، نتایج نشان داد که سطوح بالاتر EDCها در محیط با کاهش نرخ لقاح و کاهش احتمال تشکیل جنین با کیفیت بالا همراه است.

[Downloaded from tumj.tums.ac.ir on 2026-03-11]

اگرچه حجم نمونه این مطالعه محدود بود، اما استفاده از مایع فولیکولی به‌عنوان ماتریکس بیولوژیکی مرتبط با محیط تخمک، از نوآوری‌های مهم آن محسوب می‌شد.[۲۵] Ehrlich و همکاران در مطالعه دیگری بر روی ۱۳۷ زن تحت IVF در همان مرکز درمانی، ارتباط بین غلظت BPA ادراری و شکست لانه‌گزینی را با روشی پیشرفته (solid phase extraction-high performance liquid chromatography- isotope dilution tandem mass spectrometry, SPE-HPLC-MS/MS) بررسی کردند.

نتایج نشان داد که حدود ۴۲٪ چرخه‌های IVF در حضور سطوح بالاتر BPA به شکست لانه‌گزینی منجر شدند و رابطه دوز-پاسخ مثبتی بین این دو متغیر مشاهده گردید. طراحی آینده‌نگر مطالعه و امکان ارزیابی دقیق شکست لانه‌گزینی از نقاط قوت این تحقیق بود. با این حال، تغییرپذیری غلظت BPA در نمونه‌های ادرار و عدم اطمینان از تعمیم نتایج به جمعیت عمومی از محدودیت‌های اصلی بودند. این مطالعه همچنین بر اهمیت استفاده از IVF به‌عنوان مدلی برای بررسی مراحل اولیه تولیدمثل که در بارداری‌های طبیعی قابل مشاهده نیستند، تأکید کرد.[۲۶]

Souter و همکاران در مطالعه‌ای بر روی ۴۳۰ زن تحت درمان ناباروری در آمریکا، ارتباط بین غلظت BPA ادراری و شاخص‌های ذخیره تخمدان را بررسی کردند. اندازه‌گیری BPA با روش استخراج فاز جامد آنلاین ترکیب‌شده با کروماتوگرافی مایع-طیف‌سنجی جرمی انجام شد. این مطالعه که به‌عنوان اولین پژوهش در بررسی ارتباط BPA با ذخیره تخمدان در انسان شناخته می‌شود، گزارش کرد که غلظت بالاتر BPA با AFC پایین‌تر همراه بود، اما تأثیری بر سطوح FSH یا حجم تخمدان نداشت. از نقاط قوت این تحقیق می‌توان به استانداردسازی دقیق پروتکل‌های نمونه‌گیری و اندازه‌گیری و همچنین یکسان‌سازی روش‌های سونوگرافی توسط اپراتورهای آموزش‌دیده اشاره کرد. با این حال، عدم اندازه‌گیری AMH و چالش‌های مربوط به ارزیابی مواجهه مزمن با BPA به دلیل نیمه‌عمر کوتاه آن از محدودیت‌های این مطالعه بودند.[۲۷]

Knez و همکاران تأثیر سطوح BPA ادراری در مردان را بر کیفیت مایع منی و رشد جنین در ۱۴۹ زوج تحت درمان IVF/ICSI در اسلوونی بررسی کردند. در این مطالعه که از کروماتوگرافی GC-MS برای سنجش BPA استفاده شد، نتایج نشان داد که BPA در ۹۸ درصد نمونه‌ها با حد تشخیص ۰/۱ ng/ml شناسایی شد. پس از تعدیل عوامل مخدوش‌کننده، افزایش غلظت BPA ادراری مردان با کاهش تعداد، غلظت و حیات اسپرم مرتبط بود، اما تأثیری بر پارامترهای رشد جنین از لقاح تا مرحله بلاستوسیست مشاهده نشد. استفاده از ادرار به‌جای سرم به‌عنوان نقطه قوت مطالعه ذکر شده است، چرا که احتمال آلودگی نمونه‌ها در این روش کمتر است. با این حال، استفاده از تنها یک نمونه ادرار برای ارزیابی مواجهه و عدم بررسی سایر عوامل محیطی مؤثر بر کیفیت اسپرم از محدودیت‌های این تحقیق بود.[۲۸]

Lathi و همکاران در مطالعه‌ای بر روی ۱۱۵ زن باردار در آمریکا، رابطه بین غلظت BPA سرم در اوایل بارداری و خطر سقط جنین را بررسی کردند. اندازه‌گیری BPA با کروماتوگرافی GC-MS انجام شد. نتایج نشان داد که سطوح بالاتر BPA کنژوگه مادر با افزایش خطر سقط‌های یوپلوئید و آنوپلوئید همراه بود. از نقاط قوت این مطالعه می‌توان به زمان‌بندی ثابت نمونه‌گیری (در اوایل بارداری) و بررسی مواجهه در شرایط واقعی زندگی اشاره کرد. با این حال، عدم بررسی مواجهه همزمان با سایر مواد EDCs، تغییرپذیری غلظت BPA در نمونه‌های سریالی و عدم اطمینان از زمان‌بندی نمونه‌گیری نسبت به پنجره آسیب‌پذیری جنین از محدودیت‌های مهم این پژوهش بودند.[۲۹]

Mínguez-Alarcon و همکاران در مطالعه‌ای بر روی ۱۷۸ زن تحت IVF در بوستون آمریکا، بررسی کردند که آیا مصرف فولات می‌تواند ارتباط بین غلظت BPA ادراری و نتایج درمان را تعدیل کند. اندازه‌گیری BPA با روش SPE-HPLC-MS/MS انجام شد. نتایج نشان داد که در زنانی که کمتر از ۴۰۰ µg فولات روزانه مصرف می‌کردند، غلظت بالاتر BPA با احتمال کمتر لانه‌گزینی همراه بود، درحالی‌که این ارتباط در گروهی که مکمل فولات دریافت می‌کردند مشاهده نشد. طراحی آینده‌نگر و پیگیری کامل شرکت‌کنندگان از نقاط قوت مطالعه بود که خطر علیت معکوس را کاهش می‌داد. با این حال، عدم اطمینان از تعمیم‌پذیری نتایج به جمعیت عمومی و احتمال خطا در گزارش مصرف فولات توسط خود افراد از محدودیت‌های این تحقیق بودند.[۳۰]

Zhou و همکاران ارتباط بین مواجهه با BPA و ذخیره تخمدان را در ۲۶۸ زن نابارور مبتلا به سندرم تخمدان پلی‌کیستیک (Polycystic ovary syndrome, PCOS) در چین بررسی کردند. در این مطالعه که

[Downloaded from tumj.tums.ac.ir on 2026-03-11]

از روش HPLC-MS/MS برای سنجش BPA استفاده شد، شاخص‌های ذخیره تخمدان شامل AFC، AMH، FSH و Inhibin B اندازه‌گیری شدند. نتایج نشان داد که BPA ممکن است از طریق تأثیر بر AFC، عملکرد تخمدان را کاهش دهد. پژوهشگران اشاره کردند که طراحی مقطعی مطالعه امکان استنباط علیتی را محدود می‌کند و همچنین تعمیم نتایج به جمعیت عمومی زنان به دلیل شرایط خاص شرکت‌کنندگان (مبتلایان به PCOS) با چالش همراه است. از دیگر محدودیت‌ها می‌توان به احتمال طبقه‌بندی نادرست مواجهه به دلیل نیمه‌عمر کوتاه BPA و استفاده از تنها یک نمونه ادرار اشاره کرد.[۳۱]

Mínguez-Alarcón و همکاران در مطالعه‌ای بر روی ۴۲۰ زن تحت IVF در آمریکا، رابطه بین غلظت‌های ادراری BPA، پاراب‌ها و متابولیت‌های فتالات با پیامدهای باروری را بررسی کردند. اندازه‌گیری BPA با طیف‌سنجی جرمی ایزوتوپ (Isotope-dilution tandem mass spectrometry) انجام شد. نتایج نشان داد که اگرچه هیچ ارتباط معناداری بین مخلوط این مواد شیمیایی با پیامدهای ART مشاهده نشد، اما غلظت‌های بالاتر برخی متابولیت‌های فتالات در سال‌های اولیه مطالعه با کاهش لانه‌گزینی، بارداری بالینی و تولد زنده همراه بود. استفاده از روش‌های پیچیده برای تجزیه و تحلیل ترکیبی نشانگرهای زیستی و طراحی آینده‌نگر از نقاط قوت مطالعه بود. با این حال، عدم بررسی مواجهه شریک مرد، احتمال وجود مخدوش‌کننده‌های اندازه‌گیری نشده و چالش‌های مربوط به طبقه‌بندی مواجهه با مواد شیمیایی با نیمه‌عمر کوتاه از محدودیت‌های اصلی این تحقیق بودند.[۳۲]

Poormosavi و همکاران در مطالعه‌ای بر روی ۹۰ زن تحت IVF در ایران، سطح BPA را در نمونه‌های تخمک، مایع فولیکولی و سرم با روش ELISA اندازه‌گیری کردند. نتایج نشان داد که در زنان با غلظت بالاتر BPA، تعداد تخمک‌های متافاز II (MII) به‌طور معناداری کمتر و تعداد تخمک‌های در مرحله Germinal vesicle (GV) بیشتر بود. همچنین، مواجهه با BPA با تأثیرات منفی بر کیفیت و مورفولوژی تخمک‌ها همراه بود. از محدودیت‌های اصلی این مطالعه می‌توان به استفاده از روش ELISA که در مقایسه با تکنیک‌های کروماتوگرافی از حساسیت و اختصاصیت کمتری برخوردار است، اشاره کرد. همچنین، حجم نمونه نسبتا کم و عدم بررسی سایر عوامل محیطی مؤثر بر کیفیت تخمک از دیگر محدودیت‌ها بودند.[۳۳] Radwan و همکاران در مطالعه‌ای بر روی ۴۵۰ زن ۴۴-۲۴ ساله تحت درمان ناباروری در لهستان، ارتباط بین غلظت BPA ادراری و پیامدهای ART را بررسی کردند. اندازه‌گیری BPA با روش کروماتوگرافی گازی-طیف‌سنجی جرمی یونی انجام شد. نتایج نشان داد که اگرچه هیچ ارتباط معناداری بین BPA و کیفیت جنین، نرخ لقاح یا بارداری بالینی مشاهده نشد، اما کاهش معناداری در نرخ لانه‌گزینی و تعداد تخمک‌های متافاز II در گروه با مواجهه بالاتر وجود داشت. پژوهشگران اشاره کردند که انجام مطالعه در یک مرکز با پروتکل استاندارد و جمع‌آوری حداقل یک نمونه ادرار در هر سیکل از نقاط قوت این تحقیق بود. با این حال، عدم توانایی در نشان دادن مکانیسم‌های بیولوژیکی ارتباط‌های مشاهده شده و چالش‌های تعمیم نتایج به جمعیت عمومی از محدودیت‌های اصلی بودند.[۳۴]

Shen و همکاران در مطالعه‌ای آینده‌نگر بر روی ۳۵۱ زن تحت IVF در چین، ارتباط غلظت BPA ادراری را با پیامدهای چرخه‌های تازه و منجمد بررسی کردند. اندازه‌گیری BPA با روش استخراج فاز جامد و کروماتوگرافی مایع-طیف‌سنجی جرمی انجام شد. نتایج نشان داد که مواجهه با BPA با کاهش تعداد تخمک‌های بازیابی‌شده و کاهش نرخ لانه‌گزینی و بارداری بالینی همراه بود. طراحی آینده‌نگر از نقاط قوت مطالعه بود. با این حال، عدم بررسی مواجهه شریک مرد، عدم اندازه‌گیری BPA در روز انتقال جنین منجمد، و چالش‌های مربوط به استفاده از نمونه‌های ادرار تک‌نقطه‌ای از محدودیت‌های این تحقیق بودند.[۳۵]

Poali و همکاران در مطالعه‌ای بر روی ۱۲۲ زن با میانگین سنی ۳۵/۵ سال تحت بازیابی تخمک برای IVF در ایتالیا، حضور BPA و انواع فتالات را در مایع فولیکولی و سرم بررسی کردند. اندازه‌گیری BPA با روش کروماتوگرافی مایع-طیف‌سنجی جرمی انجام شد. نتایج نشان داد که در حالی که دو گونه فتالات (مونوبوتیل فتالات و مونواتیل هگزیل فتالات) در بیش از ۷۰٪ نمونه‌های مایع فولیکولی شناسایی شدند، BPA تنها در حدود ۲۸٪ از این نمونه‌ها مشاهده شد. این یافته‌ها نشان می‌دهد که اگرچه فتالات‌ها به راحتی در مایع فولیکولی تجمع می‌یابند، اما نفوذ BPA به این محیط ممکن است محدودتر باشد. از محدودیت‌های این مطالعه می‌توان به حجم نمونه نسبتاً کم و عدم بررسی ارتباط سطوح این مواد شیمیایی با پیامدهای درمان اشاره کرد.[۳۶]

[Downloaded from tumj.tums.ac.ir on 2026-03-11]

Czubacka و همکاران در مطالعه‌ای بر روی ۵۱۱ زن در هلند، تأثیر مواجهه با BPA بر ذخیره تخمدان را بررسی کردند. اندازه‌گیری BPA با کروماتوگرافی گازی-طیف‌سنجی جرمی یونی انجام و شاخص‌های ذخیره تخمدان ارزیابی شدند. نتایج نشان داد که غلظت بالاتر BPA ادراری با سطوح پایین‌تر AMH و AFC مرتبط بود، اما ارتباطی با FSH یا استرادیول مشاهده نشد. پژوهشگران اشاره کردند که استانداردسازی دقیق پروتکل‌های نمونه‌گیری و اندازه‌گیری از نقاط قوت مطالعه بود. با این حال، طراحی مقطعی، استفاده از نمونه‌های ادرار تک‌نقطه‌ای و عدم اطمینان از تعمیم‌پذیری نتایج به جمعیت عمومی از محدودیت‌های اصلی این تحقیق بودند.[۳۷]

Syrkasheva و همکاران در مطالعه‌ای بر روی ۳۰۰ بیمار نابارور تحت IVF-ET در روسیه، رابطه بین سطح BPA در خون و مایع فولیکولی را با پلی‌مورفیسم‌های ژن‌های سیستم سم‌زدایی بررسی کردند. اندازه‌گیری BPA با روش HPLC-MRM-MS/MS انجام شد. نتایج نشان داد که BPA در ۹۲/۳٪ نمونه‌های خون و ۱۶/۸٪ نمونه‌های مایع فولیکولی وجود داشت. بیماران فاقد آلل A ژن SULT1A1 سطح بالاتری از BPA را در مایع فولیکولی نشان دادند. از محدودیت‌های این مطالعه می‌توان به حجم نمونه نسبتاً کم و عدم بررسی سایر مسیرهای متابولیکی مؤثر بر سم‌زدایی BPA اشاره کرد.[۳۸]

Syrkasheva و همکاران در مطالعه دیگری بر روی ۳۰۱ زوج تحت درمان ART در روسیه، رابطه بین سطح BPA در خون و مایع فولیکولی را با پیامدهای درمان بررسی کردند. نتایج نشان داد که در ۴۸ بیمار که BPA هم در خون و هم در مایع فولیکولی شناسایی شده بود، در نیمی از موارد سطح BPA مایع فولیکولی بالاتر از خون بود. این گروه کاهش معناداری در تعداد و کیفیت تخمک‌ها و جنین‌ها نشان دادند. این یافته‌ها نشان می‌دهد که تجمع انتخابی BPA در مایع فولیکولی (و نه صرفاً افزایش سطح خون) ممکن است اثرات منفی بر کیفیت تخمک داشته باشد. از نقاط قوت این مطالعه می‌توان به بررسی همزمان سطوح BPA در دو ماتریکس بیولوژیکی مختلف اشاره کرد.[۳۹]

Mínguez-Alarcon و همکاران در مطالعه‌ای بر روی ۲۱۰ زوج تحت IVF در آمریکا، ارتباط غلظت ادراری مخلوط مواد شیمیایی (از جمله BPA) را بررسی کردند. نتایج نشان داد که غلظت بالاتر متابولیت‌های Di(2-Ethylhexyl)Phthalate (DEHP) در ادرار مردان (و نه زنان) با شکست بیشتر درمان مرتبط بود. پژوهشگران اشاره کردند که استفاده از روش‌های پیشرفته آماری برای تحلیل ترکیبی مواد شیمیایی و طراحی آینده‌نگر از نقاط قوت مطالعه بود. با این حال، پیچیدگی ذاتی تحلیل چنین داده‌هایی و حجم نمونه نسبتاً کم از محدودیت‌های اصلی بودند.[۴۰] Zhang و همکاران در مطالعه‌ای بر روی ۱۱۱ زن در چین، ارتباط مواجهه با BPA و آنالوگ‌های آن (BPS و BPF) را با ذخیره تخمدان بررسی کردند. اندازه‌گیری با کروماتوگرافی مایع فوق‌العاده عملکرد بالا-طیف‌سنجی جرمی (ultra-high-performance liquid chromatography-triple quadruple mass spectrometry, UHPLC-MS/MS) انجام شد. نتایج نشان داد که در حالی‌که BPF ارتباطی با شاخص‌های ذخیره تخمدان (AMH، FSH و استرادیول) نداشت، مواجهه با BPA و BPS با کاهش AMH همراه بود. پژوهشگران اشاره کردند که این مطالعه شواهدی را در مورد تأثیر منفی این مواد بر عملکرد تخمدان ارائه می‌دهد. با این حال، طراحی مقطعی، حجم نمونه محدود و استفاده از تنها یک نمونه ادرار برای ارزیابی مواجهه از محدودیت‌های اصلی این تحقیق بودند.[۴۱] Lebachelier و همکاران در مطالعه‌ای بر روی ۲۷۷ زن تحت IVF در فرانسه، اثرات هفت آنالوگ مختلف BPA را بر ترشح پروژسترون در سلول‌های گرانولوزای انسانی بررسی کردند. اندازه‌گیری BPA با روش کروماتوگرافی مایع-طیف‌سنجی جرمی انجام شد. نتایج نشان داد که BPA، BPS و BPF در ۲۳/۱٪ نمونه‌های مایع فولیکولی شناسایی شدند و تمام آنالوگ‌های مورد بررسی اثرات مشابهی بر ترشح پروژسترون داشتند. پژوهشگران اشاره کردند که تعداد محدود سلول‌های قابل بازیابی برای هر کشت و مدت زمان کوتاه آزمایش (۴۸ ساعت در مقایسه با دوره ۳ ماهه فولیکولوژنز طبیعی) از محدودیت‌های اصلی این مطالعه بودند. همچنین، سطح این مواد در محیط کشت با غلظت‌های واقعی در بدن زنان مقایسه نشده بود.[۴۲]

بحث

بنابر یافته‌های این مرور نظام‌مند، انتظار می‌رود که مواجهه با BPA تأثیرات قابل‌توجهی بر پیامدهای مرتبط با باروری در افراد تحت درمان با روش‌های ART، شامل عملکرد تخمدان، کیفیت

[Downloaded from tumj.tums.ac.ir on 2026-03-11]

تخمک و نتایج درمان‌های کمک باروری داشته باشد. اگرچه یافته‌های اکثریت مطالعات مورد بررسی در این زمینه همسو بوده و نشان‌دهنده اثرات منفی BPA هستند، اما از نظر غلظت‌های مواجهه و مدت زمان قرارگیری در معرض این ترکیب با یکدیگر تفاوت داشتند. مطالعاتی که در این مرور مورد بررسی قرار گرفتند، شامل پژوهش‌هایی بر روی زنان یا زوج‌های تحت درمان‌های ART بودند. علاوه‌براین، هر یک از این مطالعات بر پیامدهای متفاوتی مانند تعداد تخمک‌های بازیابی‌شده، سطح استرادیول، کیفیت تخمک، نرخ لقاح و لانه‌گزینی تمرکز داشتند که در مجموع تصویر جامعی از تأثیرات چندبعدی BPA بر سیستم تولیدمثل ارائه می‌دهد.

مطالعات متعددی نشان داده‌اند که مواجهه با BPA می‌تواند تأثیرات منفی بر عملکرد تخمدان و پاسخ به تحریک در چرخه‌های IVF/ICSI داشته باشد. به‌طور خاص، Mok-Lin و همکاران و Ehrlich و همکاران گزارش کردند که افزایش غلظت BPA ادراری با کاهش تعداد تخمک‌های بازیابی‌شده، کاهش سطح استرادیول ماکسیمم و کاهش کیفیت تخمک‌ها همراه است.[۱۹و۲۲] این یافته‌ها نشان می‌دهد که BPA ممکن است با اختلال در فولیکولوژنز و بلوغ تخمک، کارایی ART را کاهش دهد. همچنین، Bloom و همکاران و Souterو همکاران دریافتند که BPA با کاهش AFC (تعداد فولیکول‌های آنترال) و اختلال در ذخیره تخمدانی مرتبط است، هرچند تأثیر آن بر سطح FSH ثابت نشد.[۲٤و۲۷] این نتایج حاکی از آن است که BPA احتمالاً از طریق مکانیسم‌های استروژنیک یا اختلال در سیگنالینگ هورمونی بر عملکرد تخمدان تأثیر می‌گذارد.BPA احتمالاً از طریق تأثیر بر بیان ژن‌های کلیدی مانند CYP19A1 (آروماتاز) و اختلال در مسیرهای استروئیدوژنیک، عملکرد تخمدان را تحت تأثیر قرار می‌دهد.[۳٦]

تأثیر BPA بر کیفیت تخمک و لقاح نیز در مطالعات متعددی مورد بررسی قرار گرفته است. برخی مطالعات مانند Fujimoto، Poormosavi و همکارانشان نشان دادند که مواجهه با BPA با کاهش نرخ لقاح طبیعی و افزایش تخمک‌های نابالغ همراه است.[۳۲و۳۳] این موضوع می‌تواند ناشی از اختلال در فرآیند میوز یا اختلال در بلوغ سیتوپلاسمی تخمک‌ها باشد. علاوه‌براین، Shen و همکاران و Radwan و همکاران گزارش کردند که BPA با کاهش تعداد تخمک‌های متافاز II مرتبط است که نشان‌دهنده تأثیر منفی آن بر تکامل نهایی تخمک پیش از تخمک‌گذاری است.[۳٤و۳۵] این یافته‌ها از این فرضیه حمایت می‌کنند که BPA ممکن است از طریق القای استرس اکسیداتیو یا اختلال در عملکرد میتوکندری، کیفیت تخمک را تحت تأثیر قرار دهد. همچنین، مطالعات حیوانی نشان داده‌اند که BPA می‌تواند با کاهش بیان آنزیم‌های کلیدی استروئیدوژنیک مانند Star، Hsd3b1، Cyp17a1 و Cyp19a1، با رشد فولیکول آنترال و استروئیدوژنز سلول‌های گرانولوزا تداخل ایجاد کند.[۳٦]

تأثیر BPA بر مراحل بعدی تولیدمثل، از جمله تشکیل جنین و لانه‌گزینی، نیز مورد توجه پژوهشگران قرار گرفته است. مطالعاتی مانند Ehrlich، Mínguez-Alarcon و همکارانشان نشان دادند که سطوح بالاتر BPA با کاهش تشکیل بلاستوسیست و افزایش شکست لانه‌گزینی همراه است.[۲٦و۳۰] این نتایج نشان می‌دهد که BPA نه‌تنها بر مراحل اولیه تولیدمثل (تخمک‌گذاری و لقاح) تأثیر می‌گذارد، بلکه ممکن است تکامل اولیه جنین را نیز مختل کند. همچنین، Lathi و همکاران دریافتند که BPA با افزایش خطر سقط جنین، به‌ویژه در موارد آنیوپلوئیدی، مرتبط است که می‌تواند ناشی از اختلال در تقسیم میوزی یا نقص در کروموزوم‌ها باشد.[۲۹] این یافته‌ها اهمیت بررسی مواجهه با BPA را در زوج‌های تحت درمان‌های ناباروری برجسته می‌سازد. جالب توجه است که برخی مطالعات مانند Bloom و همکاران نشان دادند که مواجهه مردان با BPA (و نه زنان) با کاهش کیفیت جنین (کاهش تعداد سلول‌ها و افزایش فرگمنتاسیون) مرتبط است.[٤۳] این یافته‌ها نشان می‌دهد که BPA ممکن است از طریق تأثیر بر اسپرم مانند آسیب DNA یا اختلال در عملکرد میتوکندری بر نتایج ART تأثیر بگذارد. از طرف دیگر، Knez و همکاران گزارش کردند که BPA در مردان با کاهش تعداد و تحرک اسپرم مرتبط است، اما تأثیر مستقیمی بر رشد جنین در مراحل بعدی نداشت.[۲۸] این نتایج حاکی از آن است که مکانیسم تأثیر BPA در مردان و زنان ممکن است متفاوت باشد.

برخی عوامل می‌توانند اثرات منفی BPA را تعدیل کنند. به‌عنوان مثال، Mínguez-Alarcon و همکاران دریافتند که مصرف فولات (≤٤۰۰ μg/day) ممکن است اثرات منفی BPA بر لانه‌گزینی را کاهش دهد، که احتمالاً ناشی از نقش فولات در متیلاسیون DNA و کاهش استرس اکسیداتیو است.[۳۰] همچنین، پلی‌مورفیسم‌های ژنی (مانند SULT1A1 و GSTP1) می‌توانند بر متابولیسم BPA و تجمع

[Downloaded from tumj.tums.ac.ir on 2026-03-11]

آن در مایع فولیکولی تأثیر بگذارند. علاوه‌براین، تفاوت در روش‌های اندازه‌گیری BPA (مانند HPLC در مقابل ELISA) و نوع نمونه بیولوژیکی (ادراری، سرمی یا مایع فولیکولی) نیز می‌تواند بر نتایج مطالعات تأثیر بگذارد. در مجموع، شواهد موجود نشان می‌دهد که مواجهه با BPA می‌تواند از طریق مکانیسم‌های متعددی از جمله اختلال در فولیکولوژنز، استروئیدوژنز، کیفیت تخمک و لقاح، تشکیل جنین و لانه‌گزینی، پیامدهای منفی بر نتایج ART داشته باشد.[۴۴] این یافته‌ها اهمیت بررسی مواجهه با BPA را در زوج‌های تحت درمان‌های ناباروری برجسته می‌سازد و بر لزوم اتخاذ راهبردهای پیشگیرانه برای کاهش مواجهه با این ترکیب تأکید می‌کند.

براساس مطالعات انجام‌شده، اکثر پژوهش‌هایی که اثر BPA را بر استرادیول بررسی کرده‌اند، رابطه معکوس بین آنها را تأیید کرده‌اند.[۱۹و۲۲و۲۴و۳۷] این رابطه معکوس ممکن است ناشی از کاهش بیان ژن CYP19A1 باشد.[۴۲] همچنین، اختلال در تولید استرادیول ناشی از DEHP با کاهش بیان CYP19 و FSHR و بیش‌فعالی مسیرهای PPAR و AhR مرتبط است که منجر به کاهش سنتز استرادیول و افزایش متابولیسم آن می‌شود. این مسیرها در عملکرد فیزیولوژیکی تخمدان نقش دارند، به‌طوری‌که موش‌های دارای کمبود AhR با اختلال در رشد فولیکول‌ها و کاهش تولید استرادیول مواجه می‌شوند.[۳۶] فعال شدن PPARα و PPARγ توسط MEHP نیز با اختلال در استروئیدزایی سلول‌های گرانولوزا همراه است.[۳۷] در میان زنان نابارور تحت IVF، AMH به‌عنوان پیش‌بینیکننده تولید تخمک مطرح است، در حالی‌که FSH بالا با کاهش ذخیره تخمدانی و افزایش خطر سقط مرتبط است.[۳۷] برخی مطالعات نشان داده‌اند که BPA با کاهش AFC و AMH همراه است که می‌تواند ذخیره تخمدان را کاهش دهد.[۲۷و۳۱و۳۷و۴۱] همچنین، BPA بر کیفیت و تعداد تخمک‌ها تأثیر منفی دارد و با اختلال در عملکرد محور هیپوتالاموس، هیپوفیز، تخمدان، رشد فولیکول را سرکوب می‌کند.[۲۳و۳۳و۳۱و۳۹] علاوه‌براین، BPA با اختلال در پذیرش رحم و کاهش لانه‌گزینی جنین مرتبط است.[۲۶و۳۰و۳۴و۳۵] مطالعات حیوانی نشان می‌دهند که BPA ممکن است از طریق تسریع رشد بلاستوسیست یا کاهش پذیرش رحم، لانه‌گزینی را مختل کند.[۲۶] مصرف مکمل‌هایی مانند فولات می‌تواند اثرات منفی BPA را کاهش دهد.[۳۰] همچنین، BPA با ایجاد اختلال در مراحل میوز تخمک‌ها و افزایش آپوپتوز سلول‌های گرانولوزا، باروری را تحت تأثیر قرار می‌دهد.[۲۷و۳۳] در مردان نیز مواجهه با BPA می‌تواند بر کیفیت جنین تأثیر بگذارد و تغییرات اپی‌ژنتیک اسپرم را ایجاد کند.[۲۳و۴۰]

این مرور نظام‌مند یکی از معدود مطالعاتی است که به‌طور جامع به بررسی تأثیر BPA بر پیامدهای ART می‌پردازد. در حالی‌که مطالعات پیشین بیشتر بر تأثیر BPA بر جنبه‌های خاصی مانند کیفیت تخمک یا پارامترهای اسپرم تمرکز داشتند، این مطالعه با در نظر گرفتن تأثیرات چندبعدی BPA بر هر دو جنبه زنانه و مردانه ناباروری، دیدگاه جامع‌تری ارائه می‌دهد. از نقاط قوت این پژوهش می‌توان به جستجوی گسترده در پایگاه‌های معتبر علمی بدون محدودیت زمانی، استفاده از مطالعات انسانی با طراحی مناسب اشاره کرد. با این حال، این مطالعه دارای محدودیت‌هایی نیز هست. از جمله این که به‌دلیل ناهمگونی در روش‌های اندازه‌گیری BPA (مانند تفاوت در نمونه‌های بیولوژیکی ادرار، سرم، یا مایع فولیکولی) و تنوع در دوز و مدت مواجهه در مطالعات مختلف، امکان انجام متاآنالیز و ارائه نتایج کمی یکپارچه وجود نداشت. همچنین، برخی مطالعات فاقد گروه مقایسه مناسب بودند یا عوامل مخدوش‌کننده بالقوه مانند مواجهه همزمان با سایر مختل‌کننده‌های غدد درون‌ریز را در نظر نگرفته بودند. علاوه بر این، بیشتر مطالعات انسانی از نوع مقطعی بودند که توانایی استنباط رابطه علّی را محدود می‌کند.

به‌منظور تکمیل یافته‌های این مطالعه، انجام پژوهش‌های آینده‌نگر کوهورت با اندازه‌گیری دقیق سطوح BPA و کنترل عوامل مخدوش‌کننده پیشنهاد می‌شود. همچنین، مطالعات تجربی می‌توانند به درک بهتر مکانیسم‌های مولکولی تأثیر BPA بر باروری، از جمله نقش استرس اکسیداتیو و اختلال در سیگنالینگ هورمونی کمک کنند. بررسی تأثیر مداخلات کاهش‌دهنده مواجهه با BPA (مانند تغییر سبک زندگی یا استفاده از آنتی‌اکسیدان‌ها) بر بهبود نتایج ART نیز می‌تواند موضوع تحقیقات آینده باشد. با توجه به این یافته‌ها، پیشنهاد می‌شود؛ سیاست‌گذاری‌های بهداشتی برای کاهش مواجهه جمعیت عمومی، به‌ویژه زوج‌های نابارور، با BPA تقویت شود. غربالگری سطح BPA به‌عنوان بخشی از ارزیابی‌های روتین پیش از شروع درمان‌های ART در نظر گرفته شود. مطالعات آینده‌نگر با طراحی دقیق‌تر برای بررسی رابطه علّی بین مواجهه با BPA و پیامدهای ART انجام شود. تحقیقات بیشتری در مورد مکانیسم‌های مولکولی تأثیر

[Downloaded from tumj.tums.ac.ir on 2026-03-11]

BPA و راهکارهای محافظتی (مانند استفاده از آنتی‌اکسیدان‌ها یا تنظیم‌کننده‌های اپی‌ژنتیک) صورت گیرد. استانداردسازی روش‌های اندازه‌گیری BPA در مطالعات مختلف برای قابلیت مقایسه بهتر نتایج ضروری است.

نتیجه‌گیری: شواهد علمی موجود به‌وضوح نشان می‌دهد که مواجهه با BPA تأثیرات منفی قابل‌توجهی بر پیامدهای درمان‌های کمک باروری ART دارد. این ترکیب از طریق مکانیسم‌های متعددی از جمله اختلال در فولیکولوژنز، کاهش کیفیت تخمک، اختلال در بلوغ تخمک و لقاح، کاهش تشکیل بلاستوسیست و افزایش شکست لانه‌گزینی، موفقیت روش‌های ART را تحت تأثیر قرار می‌دهد. مطالعات نشان می‌دهند که BPA با مداخله در مسیرهای استروئیدوژنیک و القای استرس اکسیداتیو، هم بر عملکرد تخمدان و هم بر کیفیت اسپرم تأثیر می‌گذارد. یافته‌های این مرور نظام‌مند نشان می‌دهد که اثرات BPA ممکن است وابسته به جنسیت باشد، به‌طوری که مواجهه مردان با BPA تأثیر متفاوتی بر کیفیت جنین نسبت به مواجهه زنان دارد. همچنین، عوامل تعدیل‌کننده‌ای مانند مصرف فولات و پلی‌مورفیسم‌های ژنی می‌توانند در تعدیل این اثرات نقش داشته باشند. این یافته‌ها اهمیت در نظر گرفتن عوامل فردی و محیطی را در ارزیابی خطرات BPA برجسته می‌سازد. این مرور نظام‌مند بر اهمیت توجه به عوامل محیطی مانند مواجهه با BPA در مدیریت ناباروری تأکید دارد و لزوم انجام تحقیقات بیشتر در این زمینه را خاطرنشان می‌سازد. با افزایش دانش در این حوزه می‌توان راهکارهای مؤثری برای بهبود نتایج درمان‌های کمک باروری و افزایش شانس موفقیت زوج‌های نابارور ارائه داد.

BPA و راهکارهای محافظتی (مانند استفاده از آنتی‌اکسیدان‌ها یا تنظیم‌کننده‌های اپی‌ژنتیک) صورت گیرد. استانداردسازی روش‌های اندازه‌گیری BPA در مطالعات مختلف برای قابلیت مقایسه بهتر نتایج ضروری است.

نتیجه‌گیری: شواهد علمی موجود به‌وضوح نشان می‌دهد که مواجهه با BPA تأثیرات منفی قابل‌توجهی بر پیامدهای درمان‌های کمک باروری ART دارد. این ترکیب از طریق مکانیسم‌های متعددی از جمله اختلال در فولیکولوژنز، کاهش کیفیت تخمک، اختلال در بلوغ تخمک و لقاح، کاهش تشکیل بلاستوسیست و افزایش شکست لانه‌گزینی، موفقیت روش‌های ART را تحت تأثیر قرار می‌دهد. مطالعات نشان می‌دهند که BPA با مداخله در مسیرهای استروئیدوژنیک و القای استرس اکسیداتیو، هم بر عملکرد تخمدان و هم بر کیفیت اسپرم تأثیر می‌گذارد. یافته‌های این مرور نظام‌مند نشان می‌دهد که اثرات BPA ممکن است وابسته به جنسیت باشد، به‌طوری که مواجهه مردان با BPA تأثیر متفاوتی بر کیفیت جنین نسبت به مواجهه زنان دارد. همچنین، عوامل تعدیل‌کننده‌ای مانند مصرف فولات و پلی‌مورفیسم‌های ژنی می‌توانند در تعدیل این اثرات نقش داشته باشند. این یافته‌ها اهمیت در نظر گرفتن عوامل فردی و محیطی را در ارزیابی خطرات BPA برجسته می‌سازد. این مرور نظام‌مند بر اهمیت توجه به عوامل محیطی مانند مواجهه با BPA در مدیریت ناباروری تأکید دارد و لزوم انجام تحقیقات بیشتر در این زمینه را خاطرنشان می‌سازد. با افزایش دانش در این حوزه می‌توان راهکارهای مؤثری برای بهبود نتایج درمان‌های کمک باروری و افزایش شانس موفقیت زوج‌های نابارور ارائه داد.

سپاسگزاری: این مقاله حاصل طرح تحقیقاتی تحت عنوان "بررسی نظام‌مند بر بررسی رابطه بیس‌فنلآ با پیامدهای روش‌های کمک باروری" مصوب شورای پژوهشی کمیته تحقیقات و فناوری دانشجویی دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی در ۱۴۰۲ با شماره ثبت ۶۳۰۳۱/ص/۱۴۰۲ می‌باشد که با حمایت کمیته تحقیقات و فناوری دانشجویی و معاونت تحقیقات و فنآوری دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی اجرا شده است. نویسندگان مراتب تشکر و قدردانی خود را از معاونت مذکور برای حمایت مالی از این مطالعه را اعلام می‌کنند.

References

1. Zhan W, Yang H, Zhang J, Chen Q. Association between co-exposure to phenols and phthalates mixture and infertility risk in women. *Environmental research*. 2022;215(Pt 1):114244.
2. Harris E. Infertility Affects 1 in 6 People Globally. Jama. 2023;329. 1443(17).
3. Abangah GH, Rashidian T, Parizad Nasirkandy M, Azami M. A Meta-Analysis of The Prevalence and Etiology of Infertility in Iran. *International journal of fertility & sterility*. 2023;17(3):160-73.
4. Aitken RJ. The changing tide of human fertility .*Human reproduction (Oxford, England)*. 2022;37(4):629-38.

[Downloaded from tumj.tums.ac.ir on 2026-03-11]

5. Mosabbeb AA, Eslamian G, Habibollahi F, Hasibi K, Khoshbaf Khiabanian S, Dehghan nayeri B. A systematic review on the effects of monosodium glutamate on quantity, concentration, morphology, and motility of sperm in male rats. *The Iranian Journal of Obstetrics, Gynecology and Infertility*. 2024;27(7):67-81.
6. Hosseini B, Eslamian G. Association of dietary factors with male and female infertility: review of current evidence. *Thrita*. 2014;3(3):e209.٥٣
7. Graham ME, Jelin A, Hoon Jr AH, Wilms Floet AM, Levey E, Graham EM. Assisted reproductive technology: Short-and long-term outcomes. *Developmental Medicine & Child Neurology*. 2023;65(1):38-49.
8. Rezavand N, Ghadery S, Hematti M, Ashabi B, Rezaei M , Kamravamanesh M. Comparative study of pregnancy outcomes and success rates in fresh and frozen embryo transfer cycles. *The Iranian Journal of Obstetrics, Gynecology and Infertility*. 2024;27(9):1-9.
9. Ballesta-Castillejos A, Gomez-Salgado J, Rodriguez-Almagro J, Ortiz-Esquinas I, Hernández-Martínez A. Obstetric and perinatal complications associated with assisted reproductive treatment in Spain. *Journal of assisted reproduction and genetics*. 2019;36(12):2435-45.
10. Nagata C, Yang L, Yamamoto-Hanada K, Mezawa H, Ayabe T, Ishizuka K, et al. Complications and adverse outcomes in pregnancy and childbirth among women who conceived by assisted reproductive technologies: a nationwide birth cohort study of Japan environment and children's study. *BMC pregnancy and childbirth*. 2019;19(1):77.
11. Yang X, Li Y, Li C, Zhang W. Current overview of pregnancy complications and live-birth outcome of assisted reproductive technology in mainland China. *Fertility and sterility*. 2014;101(2):385-91.
12. Cimmino I, Fiory F, Perruolo G, Miele C, Beguinot F, Formisano P, et al. Potential mechanisms of bisphenol A (BPA) contributing to human disease. *International journal of molecular sciences*. 2020;21(16):5761.
13. Löfroth M, Ghasemimehr M, Falk A, Vult von Steyern P. Bisphenol A in dental materials - existence, leakage and biological effects. *Heliyon*. 2019;5(5):e01711.
14. Matuszczak E, Komarowska MD, Debek W, Hermanowicz A. The impact of bisphenol A on fertility, reproductive system, and development: a review of the literature. *International journal of endocrinology*. 2019;2019(1):4068717.
15. Li X, Wen Z, Wang Y, Mo J, Zhong Y, Ge RS. Bisphenols and Leydig Cell Development and Function. *Frontiers in endocrinology*. 2020;11:447.
16. Matuszczak E, Komarowska MD, Debek W, Hermanowicz A. The Impact of Bisphenol A on Fertility, Reproductive System, and Development: A Review of the Literature. *International journal of endocrinology*. 2019;2019:4068717.
17. Ramírez V, Merkel S, Tietz T, Rivas A. Risk assessment of food contact materials. *EFSA journal European Food Safety Authority*. 2023;21(Suppl 1):e211015.
18. Vilarinho F, Sendón R, van der Kellen A, Vaz MF, Silva AS. Bisphenol A in food as a result of its migration from food packaging. *Trends in Food Science & Technology*. 2019;91:33.٦٥-
19. Ehrlich S, Williams PL, Missmer SA, Flaws JA, Ye X, Calafat AM, et al. Urinary bisphenol A concentrations and early reproductive health outcomes among women undergoing IVF. *Human reproduction (Oxford, England)*. 2012;27(12):3583-92.
20. Manfo FP ,Jubendradass R, Nantia EA, Moundipa PF, Mathur PP. Adverse effects of bisphenol A on male reproductive function. *Reviews of environmental contamination and toxicology*. 2014;228:57-82.
21. Park YJ, Pang WK, Ryu DY, Adegoke EO, Rahman MS, Pang MG. Bisphenol A exposure increases epididymal susceptibility to infection in mice. *Ecotoxicology and environmental safety*. 2021;208:111476.
22. Mok-Lin E, Ehrlich S, Williams PL, Petrozza J, Wright DL, Calafat AM, et al. Urinary bisphenol A concentrations and ovarian response among women undergoing IVF. I*nternational journal of andrology*. 2010;33(2):385-93.
23. Fujimoto VY, Kim D, vom Saal FS, Lamb JD, Taylor JA, Bloom MS. Serum unconjugated bisphenol A concentrations in women may adversely influence oocyte quality during in vitro fertilization. *Fertility and sterility*. 2011;95(5):1816-9.
24. Bloom MS, Kim D, Vom Saal FS, Taylor JA, Cheng G, Lamb JD, et al. Bisphenol A exposure reduces the estradiol response to gonadotropin stimulation during in vitro fertilization. *Fertility and sterility*. 2011;96(3):672-7.e2.
25. Petro EM, Leroy JL, Covaci A, Fransen E, De Neubourg D, Dirtu AC, et al. Endocrine-disrupting chemicals in human follicular fluid impair in vitro oocyte developmental competence. *Human reproduction (Oxford ,England)*. 2012;27(4):1025-33.
26. Ehrlich S, Williams PL, Missmer SA, Flaws JA, Berry KF, Calafat AM, et al. Urinary bisphenol A concentrations and implantation failure among women undergoing in vitro fertilization. *Environmental health perspectives*. 2012;120(7):978-83
27. Souter I, Smith KW, Dimitriadis I, Ehrlich S, Williams PL, Calafat AM, et al. The association of bisphenol-A urinary concentrations with antral follicle counts and other measures of ovarian reserve in women undergoing infertility treatments. *Reproductive toxicology (Elmsford, NY)*. 2013;42:224-31.
28. Knez J, Kranvogl R, Breznik BP, Vončina E, Vlaisavljević V. Are urinary bisphenol A levels in men related to semen quality and embryo development after medically assisted reproduction? *Fertility and sterility*. 2014;101(1):215-21.e5.
29. Lathi RB, Liebert CA, Brookfield KF, Taylor JA, vom Saal FS, Fujimoto VY, et al. Conjugated bisphenol A in maternal serum in relation to miscarriage risk. *Fertility and sterility*. 2014;102(1):123-8.
30. Mínguez-Alarcón L, Gaskins AJ, Chiu YH, Souter I, Williams PL, Calafat AM, et al. Dietary folate intake and modification of the association of urinary bisphenol A concentrations with in vitro fertilization outcomes among women from a fertility clinic. *Reproductive toxicology (Elmsford, NY)*. 2016;65:104-12.
31. Zhou W, Fang F, Zhu W, Chen ZJ, Du Y, Zhang J. Bisphenol A and Ovarian Reserve among Infertile Women with Polycystic Ovarian Syndrome. *International journal of environmental research and public health*. 2016;14(1):18.
32. Mínguez-Alarcón L, Messerlian C, Bellavia A, Gaskins AJ, Chiu YH, Ford JB, et al. Urinary concentrations of bisphenol A, parabens and phthalate metabolite mixtures in relation to reproductive success among women undergoing in vitro fertilization. *Environment international*. 2019;126:355-62.
33. Poormoosavi SM, Behmanesh MA, Janati S, Najafzadehvarzi H. Level of Bisphenol A in Follicular Fluid and Serum and Oocyte Morphology in Patients Undergoing IVF Treatment. *Journal of family & reproductive health*. 2019;13(3):154-9.
34. Radwan P, Wielgomas B, Radwan M, Krasiński R, Klimowska A, Kaleta D, et al. Urinary bisphenol A concentrations and in vitro fertilization outcomes among women from a fertility clinic. *Reproductive toxicology (Elmsford ,NY)*. 2020;96:216-20.
35. Shen J, Kang Q, Mao Y, Yuan M, Le F, Yang X, et al. Urinary bisphenol A concentration is correlated with poorer oocyte retrieval and embryo implantation outcomes in patients with tubal factor infertility undergoing in vitro fertilisation. *Ecotoxicology and environmental safety*. 2020;187:109816.
36. Paoli D, Pallotti F, Dima AP, Albani E, Alviggi C, Causio F, et al. Phthalates and Bisphenol A: Presence in Blood Serum and Follicular Fluid of Italian Women Undergoing Assisted Reproduction Techniques. *Toxics*. 2020;8(4):91.
37. Czubacka E, Wielgomas B, Klimowska A, Radwan M, Radwan P, Karwacka A, et al. Urinary Bisphenol A Concentrations and Parameters of Ovarian Reserve among Women from a Fertility Clinic. *International journal of environmental research and public health*. 2021;18(15):8041.
38. Syrkasheva A, Frankevich V, Kindysheva S, Starodubtseva N, Donnikov A, Dolgushina N. The Effect of Bisphenol A on the IVF Outcomes Depending on the Polymorphism of the Detoxification

[Downloaded from tumj.tums.ac.ir on 2026-03-11]

System Genes. *Journal of personalized medicine*. 2021;11(11):1091.
39. Syrkasheva AG, Kindysheva SV, Starodubtseva NL, Frankevich VE, Dolgushina NV. Bisphenol A in infertile patients: impact on assisted reproductive technologies outcomes. *Obstetrics and gynecology.* 2021(5):113-20.
40. Mínguez-Alarcón L, Bellavia A, Gaskins AJ, Chavarro JE, Ford JB, Souter I, et al. Paternal mixtures of urinary concentrations of phthalate metabolites, bisphenol A and parabens in relation to pregnancy outcomes among couples attending a fertility center. *Environment international*. 2021;146:106171.
41. Zhang N, Zhao Y, Zhai L, Bai Y, Jia L. Urinary bisphenol A and S are associated with diminished ovarian reserve in women from an infertility clinic in Northern China. *Ecotoxicology and environmental safety*. 2023;256:114.٨٦٧
42. de la Riviere ME, Wu L, Gayet M, Bousquet M, Buron C, Vignault C, Téteau O, Desmarchais A, Maillard V, Uzbekova S, Guerif F. Cumulative and potential synergistic effects of seven different bisphenols on human granulosa cells in vitro?. *Environmental Pollution*. 2023;330:121818.
43. Bloom MS, Vom Saal FS, Kim D, Taylor JA, Lamb JD, Fujimoto VY. Serum unconjugated bisphenol A concentrations in men may influence embryo quality indicators during in vitro fertilization. *Environmental toxicology and pharmacology*. 2011;32(2):319-23
44. Salami EA, Rotimi OA. The impact of Bisphenol-A on human reproductive health. *Toxicology Reports*. 2024;13:101773.

[Downloaded from tumj.tums.ac.ir on 2026-03-11]

TUMJ Tehran University Medical Journal, March 2025; Vol. 82, No. 12: 895-909 Review Article

Association of bisphenol A with outcomes of assisted reproductive technologies: a systematic review

Fatemeh Habibollahi M.Sc.[1]
Ghazaleh Eslamian Ph.D.[2*]
Kiana Hasibi M.Sc.[1]
Sepehr Khoshbaf Khiabanian M.Sc.[1]
Bentolhosna Dehghan Nayeri M.Sc.[1]
Aref Adeli Mosabbeb M.Sc.[1]

1- Depratment of Food Sciences and Technology, Student Research Committee, Faculty of Nutrition and Food Technology, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran.
2- Department of Cellular and Molecular Nutrition, Faculty of Nutrition and Food Technology, National Nutrition and Food Technology Research Institute, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran.

[*]Corresponding author: Department of Cellular and Molecular Nutrition, Faculty of Nutrition and Food Technology, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, No. 7, Shahid Hafezi St., Farahzadi Blvd., San'at Sq., Tehran, Iran, Iran.
Tel: +98-21-22357484
E-mail: gh_eslamian@yahoo.com

Received: 26 Nov. 2024 Revised: 05 Dec. 2024 Accepted: 11 Feb. 2025 Available online: 19 Feb. 2025

Abstract

Background: Infertility is defined as the failure to achieve pregnancy after one year or more of regular unprotected sexual intercourse. Assisted reproductive technologies (ART) represent a key therapeutic approach for infertile couples. Bisphenol-A (BPA), a compound found in plastic polymer products, has been associated with increased infertility risk. This systematic review addresses whether BPA affects ART outcomes.

Methods: A comprehensive and systematic literature search was conducted across PubMed, Google Scholar, Web of Science, and Scopus up to December 2024 without any language or time restrictions. The search strategy combined relevant keywords and medical subject headings such as "bisphenol A," "infertility," "assisted reproductive technology," "in vitro fertilization," and "embryo implantation." All human studies assessing the relationship between BPA exposure and ART outcomes were considered. After removing duplicates and screening titles and abstracts, 23 studies that met the inclusion criteria were reviewed in detail. The selected studies included cross-sectional and prospective cohort designs, and data on sample size, BPA measurement methods, and reproductive endpoints were extracted for qualitative synthesis.

Results: The reviewed studies consistently indicate that exposure to BPA is associated with adverse reproductive outcomes, particularly in women undergoing IVF treatment. Evidence suggests that higher BPA levels correlate with fewer retrieved oocytes, reduced oocyte maturation rates, and impaired ovarian response to hormonal stimulation. Several studies also observed reduced estradiol concentrations and lower fertilization and cleavage rates, leading to decreased implantation success and clinical pregnancy rates. In addition, diminished ovarian reserve markers, such as anti-Müllerian hormone and antral follicle count, have been negatively influenced by BPA exposure. Male factors were also affected, with reports of decreased sperm motility, abnormal morphology, and increased DNA fragmentation, which could compromise embryo quality and early development. Variability in study methodologies, small sample sizes, and differences in BPA detection techniques, however, make direct comparison challenging.

Conclusion: Current evidence supports an inverse association between BPA exposure and fertility outcomes, but further prospective studies with larger sample sizes and more precise measurement methods are needed.

Keywords: bisphenol A compounds, infertility, reproductive techniques.

Copyright © 2025 Habibollahi et al. Published by Tehran University of Medical Sciences.
This work is licensed under a Creative Commons Attribution-Non-Commercial 4.0 International license (https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/). Non-commercial uses of the work are permitted, provided the original work is properly cited.

[Downloaded from tumj.tums.ac.ir on 2026-03-11]