



ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ

ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ

ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ

**«ΠΕΡΙΒΑΛΛΟΝ ΚΑΙ ΥΓΕΙΑ. ΔΙΑΧΕΙΡΙΣΗ ΠΕΡΙΒΑΛΛΟΝΤΙΚΩΝ ΘΕΜΑΤΩΝ ΜΕ
ΕΠΙΠΤΩΣΕΙΣ ΣΤΗΝ ΥΓΕΙΑ»**

**MSc: “ENVIRONMENT AND HEALTH. MANAGEMENT OF
ENVIRONMENTAL HEALTH EFFECTS”**

Διευθυντής ΠΜΣ

Νικόλαος Καβαντζάς, Καθ. Ιατρικής Σχολής ΕΚΠΑ

**Τίτλος ΜΔΕ <<ΠΕΡΙΒΑΛΛΟΝ ΚΑΙ ΥΓΕΙΑ: ΟΙ ΕΠΙΠΤΩΣΕΙΣ ΤΩΝ ΧΗΜΙΚΩΝ ΟΥΣΙΩΝ
ΣΤΗ ΓΥΝΑΙΚΕΙΑ ΓΟΝΙΜΟΤΗΤΑ>> ‘ENVIRONMENT AND HEALTH: THE IMPACT OF
CHEMICALS IN WOMAN FERTILIZATION’**

Όνομα: Πηνελόπη Τσοπανάκου

Αρ. Μητρώου: 20180459

Επάγγελμα ή Ιδιότητα: Νοσηλεύτρια Τ.Ε.

Επιβλέπων/ουσα καθηγητής/τρια ΜΔΕ: Αναστασία Κωνσταντινίδου, Καθηγήτρια Ιατρικής
Σχολής ΕΚΠΑ

ΑΘΗΝΑ 2020



ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ

ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ

ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ

**«ΠΕΡΙΒΑΛΛΟΝ ΚΑΙ ΥΓΕΙΑ. ΔΙΑΧΕΙΡΙΣΗ ΠΕΡΙΒΑΛΛΟΝΤΙΚΩΝ ΘΕΜΑΤΩΝ ΜΕ
ΕΠΙΠΤΩΣΕΙΣ ΣΤΗΝ ΥΓΕΙΑ»**

**MSc: “ENVIRONMENT AND HEALTH. MANAGEMENT OF
ENVIRONMENTAL HEALTH EFFECTS”**

Διευθυντής ΠΜΣ

Νικόλαος Καβαντζάς, Καθ. Ιατρικής Σχολής ΕΚΠΑ

**Τίτλος ΜΔΕ <<ΠΕΡΙΒΑΛΛΟΝ ΚΑΙ ΥΓΕΙΑ: ΟΙ ΕΠΙΠΤΩΣΕΙΣ ΤΩΝ ΧΗΜΙΚΩΝ ΟΥΣΙΩΝ ΣΤΗ
ΓΥΝΑΙΚΕΙΑ ΓΟΝΙΜΟΤΗΤΑ>> “ENVIRONMENT AND HEALTH: THE IMPACT OF
CHEMICALS IN WOMAN FERTILIZATION”**

Όνομα: Πηνελόπη Τσοπανάκου

Αρ. Μητρώου: 20180459

Επάγγελμα ή Ιδιότητα: Νοσηλεύτρια Τ.Ε.

Τριμελής επιτροπή

Επιβλέπων/ουσα καθηγητής/τρια ΜΔΕ: Αναστασία Κωνσταντινίδου, Καθηγήτρια Ιατρικής Σχολής ΕΚΠΑ

Πρόεδρος καθηγητής/τρια ΜΔΕ: Νικόλαος Καβαντζάς, Καθηγητής Ιατρικής Σχολής ΕΚΠΑ

Μέλος καθηγητής/τρια ΜΔΕ: Ανδρέας Χ. Λάζαρης, Καθηγητής Ιατρικής Σχολής ΕΚΠΑ

ΑΘΗΝΑ 2020

Έχοντας πλήρη επίγνωση των συνεπειών του νόμου περί πνευματικής ιδιοκτησίας, δηλώνω ότι είμαι αποκλειστικός/ή συγγραφέας της παρούσας διπλωματικής εργασίας. Δηλώνω, επίσης, ότι αναλαμβάνω όλες τις συνέπειες, όπως αυτές νομίμως ορίζονται, στην περίπτωση που διαπιστωθεί διαχρονικά ότι η εργασία μου αυτή ή τμήμα αυτής αποτελεί προϊόν λογοκλοπής.

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

ΠΡΟΛΟΓΟΣ	1
ΠΕΡΙΛΗΨΗ	3
ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΣΤΗΝ ΑΓΓΛΙΚΗ ABSTRACT	4
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1 ΕΙΣΑΓΩΓΗ.....	6
ΓΥΝΑΙΚΕΙΟ ΑΝΑΠΑΡΑΓΩΓΙΚΟ ΣΥΣΤΗΜΑ	6
ΥΠΟΓΟΝΙΜΟΤΗΤΑ.....	6
ΧΗΜΙΚΕΣ ΟΥΣΙΕΣ	9
ΟΙ ΧΗΜΙΚΕΣ ΟΥΣΙΕΣ ΩΣ ΕΝΔΟΚΡΙΝΙΚΟΙ ΔΙΑΤΑΡΑΚΤΕΣ	14
Ο ρόλος του AhR.....	15
Υποδοχέας οιστρογόνων ER	15
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2	21
Η ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΤΩΝ ΜΗ ΑΝΘΕΚΤΙΚΩΝ ΧΗΜΙΚΩΝ ΟΥΣΙΩΝ ΣΤΗ ΓΥΝΑΙΚΕΙΑ ΓΟΝΙΜΟΤΗΤΑ	21
ΦΘΑΛΙΚΕΣ ΕΝΩΣΕΙΣ.....	21
ΔΙΣΦΑΙΝΟΛΗ Α.....	25
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3	34
Η ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΤΩΝ ΑΝΘΕΚΤΙΚΩΝ ΧΗΜΙΚΩΝ ΟΥΣΙΩΝ ΣΤΗ ΓΥΝΑΙΚΕΙΑ ΓΟΝΙΜΟΤΗΤΑ	34
Πολυχλωριωμένα διφαινύλια και οργανοχλωριωμένα παρασιτοκτόνα	34
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4	39
Η ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΤΩΝ ΠΟΛΥΚΥΚΛΙΚΩΝ ΑΡΩΜΑΤΙΚΩΝ ΥΔΡΟΓΟΝΑΝΘΡΑΚΩΝ ΣΤΗ ΓΥΝΑΙΚΕΙΑ ΓΟΝΙΜΟΤΗΤΑ	39
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5	41
Η ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΤΩΝ ΟΡΓΑΝΙΚΩΝ ΔΙΑΛΥΤΩΝ ΣΤΗ ΓΥΝΑΙΚΕΙΑ ΓΟΝΙΜΟΤΗΤΑ	41
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 6	43
Η ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΤΩΝ ΒΑΡΕΩΝ ΜΕΤΑΛΛΩΝ ΣΤΗ ΓΥΝΑΙΚΕΙΑ ΓΟΝΙΜΟΤΗΤΑ.....	43
ΜΟΛΥΒΔΟΣ.....	44
ΥΔΡΑΡΓΥΡΟΣ	44
ΚΑΔΜΙΟ	45
ΣΥΖΗΤΗΣΗ.....	46
ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ-ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ	47
ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ	47

ΠΡΟΛΟΓΟΣ

Το ανθρώπινο οικολογικό αποτύπωμα στον πλανήτη μπορεί να υπολογισθεί από τα δάση τα οποία καταστρέφονται, από τους τόνους των αερίων οι οποίοι εκπέμπονται και από τα είδη των φυτών και των ζώων τα οποία εξαφανίζονται. Τώρα στην επιστήμη της περιβαλλοντικής υγείας έχουν προστεθεί καινούρια μέτρα της επίδρασής μας: η ραγδαία αύξηση των ασθενειών, οι μολύνσεις και οι διάφορες διαταραχές οι οποίες συνδέονται με την έκθεση σε περιβαλλοντικούς ρύπους. Πολλές χημικές ουσίες βρίσκονται στο περιβάλλον και πολλά προβλήματα της αναπαραγωγικής υγείας όπως η υπογονιμότητα, οι αποβολές, οι γενετικές ανωμαλίες και η πρόωρη εφηβεία είναι κάποια από αυτά που συνδέονται με την ανθρώπινη έκθεση στις χημικές αυτές ουσίες.

Η γονιμότητα είναι ένα ζήτημα το οποίο απασχολεί πολλούς ανθρώπους από τα αρχαία χρόνια, γι' αυτό σε πολλές θρησκείες υπήρχαν ειδικές τελετουργίες και ικεσίες και ξεχωριστοί θεοί τους οποίους επικαλούνταν με σκοπό να επιτευχθεί η πολυπόθητη γονιμότητα. Στις μέρες μας η γονιμότητα και του άντρα και της γυναίκας επηρεάζεται από πολλούς τρόπους, κυρίως από την αργοπορημένη απόφαση ενός ζευγαριού για τεκνοποίηση, τον τρόπο και τις συνήθειες της σύγχρονης κοινωνίας. Συν τοις άλλοις υπάρχουν γνωστοί λόγοι της υπογονιμότητας όπως οι παθολογικοί-ιατρικοί οι οποίοι θα αναφερθούν και ξεχωριστά παρακάτω, οι ορμονικές διαταραχές, οι γενετικές ανωμαλίες, οι επιδράσεις από το νευρολογικό και ενδοκρινολογικό σύστημα και τα ψυχολογικά αίτια. Γενικά η μείωση της γονιμότητας είναι ένα ζήτημα πολυπαραγοντικό με αλληλοεπιδρώμενες διαστάσεις το οποίο απορρέει από ποικίλα αίτια, όπως επίκτητα, γενετικά, τον τρόπο ζωής, τη διατροφή και το άγχος^{1,2}.

Η αύξηση της υπογονιμότητας ή των σχετικών προβλημάτων αναπαραγωγικής υγείας συχνά εξηγείται ως αποτέλεσμα της επιλογής των ανθρώπων να αρχίσουν να τεκνοποιούν σε μεγαλύτερη ηλικία, όταν η ικανότητα γονιμοποίησης αρχίζει και μειώνεται. Αλλά η έρευνα του CDC (Center for Disease Control and Prevention) αναφέρει ένα εκπληκτικό εύρημα: η μεγαλύτερη αύξηση προκλήσεων της γονιμότητας βρίσκεται σε νέους ενήλικες -σε γυναίκες κάτω των 25 ετών, οι οποίες υποθετικά βρίσκονται στην κορυφή των αναπαραγωγικών ετών τους^{3,4}.

Ενώ οι νέες τεχνολογίες της σύγχρονης επιστήμης προσφέρουν αποτελεσματικότητα της θεραπείας των περισσότερων συστηματικών νοσημάτων, των φλεγμονών των σαλπιγγικών ή της μήτρας, των διαταραχών της εμμήνου ρύσης που αποτελούσαν κάποιες από τις βασικές αιτίες γυναικείας υπογονιμότητας τον 19^ο αιώνα, το ποσοστό της υπογονιμότητας αυξήθηκε. Μια σειρά από επιδημιολογικές και εργαστηριακές έρευνες έχουν ξεκινήσει να αναδεικνύουν διαφορετικές παθολογικές παραμέτρους οι οποίες εμπλέκονται στην εξασφάλιση υψηλής αναπαραγωγικής ικανότητας. Αυτές οι παράμετροι έχουν σχέση με παράγοντες διατροφής, άγχους και έκθεσης σε χημικές ουσίες του περιβάλλοντος.

Υπάρχει αυξημένος προβληματισμός όσον αφορά τις επιδράσεις των χημικών συστατικών του περιβάλλοντος στην αναπαραγωγική υγεία. Αν και υπάρχουν περιορισμένα κλινικά δεδομένα που συνδέουν τη χημική έκθεση με την ανθρώπινη αναπαραγωγή, μελέτες σε εργαστήρια με μοντέλα ζώα υπογραμμίζουν την ευπάθεια

του αναπαραγωγικού συστήματος σε διαφορετικούς χρόνους ανάπτυξης και κατά τη διάρκεια διαφορετικού κύκλου της ζωής.

Σκοπός αυτής της εργασίας είναι να διερευνήσουμε αν ορισμένες εκτεταμένες περιβαλλοντικές χημικές ουσίες και ενώσεις οι οποίες βρίσκονται στο φαγητό, στο νερό, στον αέρα ή και σε προϊόντα που χρησιμοποιούμε στην καθημερινή ζωή, επηρεάζουν το αναπαραγωγικό δυναμικό των γυναικών αξιολογώντας τα αποθέματα των ωοθηκών και το χρόνο μέχρι να επιτευχθεί κύηση (TTP).

Οι ορμόνες παίζουν έναν σημαντικό ρόλο στη ρύθμιση της υγιούς ανάπτυξης των ωοθηκών, της πρόωρης εφηβείας, της εμμηνόρροιας, της εγκυμοσύνης και της εμμηνόπαυσης. Έτσι περιβαλλοντικοί ρύποι οι οποίοι μιμούνται, μπλοκάρουν ή διαταράσσουν φυσιολογικές ορμονικές δραστηριότητες μπορεί να έχουν βαθιές επιπτώσεις στη γυναικεία αναπαραγωγική υγεία. Μερικές από αυτές τις χημικές ενώσεις ονομάζονται ενδοκρινικοί διαταράκτες.

Κάποιες από τις χημικές ουσίες οι οποίες είναι και ενδοκρινικοί διαταράκτες είναι η δισφαινόλη Α, το τρικλοζάν, τα parabens, οι φθαλικές ενώσεις, οι υπερφθοριωμένες και υπερχλωριωμένες ενώσεις και τα οργανοχλωριωμένα φυτοφάρμακα. Οι EDC's είναι ήδη παρούσες σε φυσιολογικές λειτουργικές συγκεντρώσεις, έτσι η θεώρηση δόση-απόκριση είναι διαφορετική από τις άλλες χημικές ουσίες οι οποίες μπορούν να δράσουν και με διαφορετικούς τρόπους.

Οι ενδοκρινικοί διαταράκτες έχουν οριστεί ως ένας από τους αρκετούς πιθανούς περιβαλλοντικούς εκθέτες υπεύθυνους για προφανείς μειώσεις στη γονιμότητα⁵. Οι EDC's μπορούν να μιμούνται ή να ανταγωνίζονται τη δράση των στεροειδών ορμονών και να μεταβάλλουν τη στεροειδή σηματοδότηση συμβάλλοντας έτσι σε διαταραχές της υγείας. Τα δεδομένα των ανθρώπων και των ζώων δείχνουν ότι οι ενδοκρινικοί διαταράκτες μπορούν να έχουν αρνητικές επιπτώσεις στην αναπαραγωγική υγεία⁵ και να παίζουν σημαντικό ρόλο στην παθογένεση της υπογονιμότητας⁶.

Οι χημικές ενώσεις οι οποίες παραμένουν στο περιβάλλον για μεγάλο χρονικό διάστημα ενδέχεται να επηρεάζουν δυσμενώς την ανθρώπινη υγεία αν ο άνθρωπος εκτεθεί σε αυτές σε ορισμένα επίπεδα και ονομάζονται ανθεκτικές. Παράλληλα υπάρχουν χημικές ουσίες που είναι μη ανθεκτικές, παραμένουν για σύντομη περίοδο μετά την απελευθέρωση τους στο περιβάλλον αλλά τείνουν να έχουν πιο άμεση τοξική δράση ορισμένες φορές προκαλώντας δηλητηρίαση μέσα σε λίγες ώρες από την επαφή. Αρκετές οιστρογονικές ενώσεις όπως η δισφαινόλη Α και η οκτυλοφαινόλη μπορούν να επάγουν ανεπιθύμητες ενέργειες και σε χαμηλότερες δόσεις από αυτές που επάγει η γενική τοξικολογία.

Υπάρχουν περιορισμένα αποδεικτικά στοιχεία τα οποία περιλαμβάνουν την γυναικεία έκθεση σε χημικές ενώσεις και να τη συνδέουν με υπογονιμότητα. Τα ευρήματα των πρόσφατων μελετών δεν είναι πειστικά και παραμένουν ασαφή για την επίδραση των χημικών ουσιών στη γυναικεία γονιμότητα, με αποτέλεσμα να υπάρχει ανάγκη για περισσότερη έρευνα.

Έτσι μια ευαίσθητη, οικονομικά και χρονικά αποδοτική αξιολόγηση των χιλιάδων χημικών ουσιών οι οποίες δεν έχουν ακόμη ελεγχθεί για πιθανή ενδοκρινική διατάραξη

απαιτεί την ανάπτυξη μιας ολοκληρωμένης συλλογής δοκιμασιών που να περιλαμβάνει διάφορους μηχανισμούς και στόχους⁷.

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Υπάρχουν χιλιάδες χημικές ουσίες στο περιβάλλον και συχνά ο άνθρωπος τις θεωρεί όλες επικίνδυνες και προσπαθεί να τις απομακρύνει από τη ζωή του, και όμως η ύπαρξη της ζωής δε θα μπορούσε να υπάρχει χωρίς αυτές. Η ασφάλεια μας εξαρτάται από το είδος της χημικής ουσίας και από το βαθμό έκθεσης του ανθρώπου σε αυτή. Είναι γνωστό ότι υπάρχουν μερικές χημικές ουσίες στο περιβάλλον οι οποίες μπορεί να είναι τοξικές ως προς την αναπαραγωγή, αυτοί οι περιβαλλοντικοί ρύποι διαχέονται ευρέως στην ατμόσφαιρα και η ανθρώπινη έκθεση σε αυτούς στην πραγματικότητα είναι αναπόφευκτη.

Στις σύγχρονες συνθήκες ζωής και εργασίας που ζει ο άνθρωπος κάποια χημικά συστατικά αποτελούν μία σοβαρή απειλή για την ανθρώπινη αναπαραγωγή με επιβλαβείς επιδράσεις στις ενδοκρινικές και αναπαραγωγικές λειτουργίες του ανθρώπινου σώματος κυρίως σε επίπεδο κυττάρων, κάνοντας ζημιά στην αναπαραγωγική υγεία, στο γενετικό υλικό των γυναικείων κυττάρων, στη σεξουαλική λειτουργία και γονιμότητα. Δυστυχώς αυτά τα συστατικά βρίσκονται παντού στο περιβάλλον και είναι δύσκολο να αποφευχθούν.

Αρκετές ευρέως συνθετικές χημικές ουσίες και ενώσεις μπορούν να τροποποιήσουν το ενδοκρινικό σύστημα και να επενεργούν στη λειτουργία του, οι λεγόμενες ενδοκρινικοί διαταράκτες (EDCs). Οι EDC's περιλαμβάνουν ανθεκτικούς περιβαλλοντικούς ρύπους, αγροχημικά και ευρέως διαδεδομένες βιομηχανικές ενώσεις. Δεν είναι όλοι οι ενδοκρινικοί διαταράκτες φτιαγμένοι από τον άνθρωπο, υπάρχουν κάποιες ουσίες που παράγονται από τα φυτά (φυτοοιστρογόνα) και έχουν διαφορετικές ενδοκρινικές επιδράσεις οι οποίες υπό κάποιες συνθήκες είναι και ωφέλιμες. Μερικές χημικές ουσίες με ορμονική δραστηριότητα μπορεί να μεταβάλλουν τη λειτουργία του ενδοκρινικού συστήματος και κατά συνέπεια να προκαλούν δυσμενείς αναπαραγωγικές επιδράσεις. Το 1938 μια μελέτη αποκάλυψε ότι ορισμένες συνθετικές χημικές ουσίες μιμούνται τη δράση των οιστρογόνων⁸.

Γενικά στα πλαστικά υπάρχουν χημικά συστατικά τα οποία ανιχνεύονται στο περιβάλλον και στους ανθρώπους, εντείνοντας την ανησυχία τους καθώς έχουν τη δυνατότητα να παρεμβαίνουν στη φυσιολογία του ζώντος οργανισμού. Οι ενδοκρινικοί διαταράκτες έχουν τη δυνατότητα να ρυθμίζουν το ενδοκρινικό σύστημα, μεταβάλλοντας το μεταβολισμό ή τη σύνθεση των ενδογενών ορμονών έτσι επηρεάζονται οι μεταγραφικοί παράγοντες και μεταβάλλεται η έκφραση γονιδίων των κυττάρων⁹. Αρκετά προϊόντα που χρησιμοποιούνται στα νοικοκυριά περιέχουν χημικές ουσίες. Ενδεικτικά τέτοια προϊόντα είναι οι φθαλικές ενώσεις (PVC). Έχει αποδειχθεί ότι επηρεάζουν δυσμενώς την αναπαραγωγή σε πειραματόζωα, αλλά τα δεδομένα σχετικά με τα αποτελέσματά τους στον άνθρωπο είναι σπάνια. Τα PVC χρησιμοποιούνται κυρίως ως αποσκληρυντές πολυβινυλοχλωριδίων στα πλαστικά. Επίσης οι αιθοξαλικές αλκυλοφαινόλες που συναντάμε στα προϊόντα καθαρισμού, στα γεωργικά φάρμακα, στα πλαστικά, στα υδροχρώματα και στα καλλυντικά. Η δισφαινόλη Α στα εποξειδικά

βερνίκια, στα πλαστικά μπουκάλια και στα θήλαστρα. Επίσης η τριβουτυλίνη (TBT) η οποία χρησιμοποιείται ως μυκητοκτόνο και φυκοκτόνο. Ιδιαίτερα η έκθεση σε φυτοφάρμακα μπορεί να μειώσει τη γυναικεία γονιμότητα αλλά τα αποτελέσματα είναι αντιφατικά. Συν τοις άλλοις η έκθεση σε αυτά μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο γενετικών διαταραχών, αποβολών ή θανάτου του εμβρύου¹⁰.

Ανεπιθύμητες ενέργειες στη γυναικεία αναπαραγωγή είναι το αποτέλεσμα συχνά της έκθεσης σε χημικές ουσίες κατά τη διάρκεια ευάλωτων περιόδων όπως αυτή της ωορρηξίας. Οι επιδράσεις των χημικών ουσιών στη γυναικεία αναπαραγωγή μπορούν να φανούν από τη δράση τους σε διάφορα στάδια ξεκινώντας από την εμβρυϊκή ζωή της γυναίκας μέχρι την ανάπτυξη της και την αναπαραγωγική ηλικία. Δεδομένα δείχνουν ότι η μακροπρόθεσμη έκθεση σε χημικές ουσίες που δρουν ως ενδοκρινικοί διαταράκτες επηρεάζουν τη γυναικεία γονιμότητα, ιδιαίτερα φαίνεται να έχουν έναν αιτιοπαθολογικό ρόλο στη δημιουργία της ενδομητρίωσης και στην παθολογία των ωοθηκών¹¹. Επιπροσθέτως ο χρόνος, η διάρκεια κι η ένταση της έκθεσης έχουν σημαντικό ρόλο στην αξιολόγηση των δυσμενών αναπαραγωγικών επιπτώσεων¹².

Οι επιπλοκές στη γονιμότητα είναι ένα σημαντικό πρόβλημα υγείας, σύμφωνα με πρόσφατη έρευνα το ποσοστό της ανθρώπινης υπογονιμότητας έχει αυξηθεί. Αν και είναι πολλοί οι λόγοι που υποθετικά αυξάνουν το ποσοστό της υπογονιμότητας, οι χημικές ουσίες είναι ένας σημαντικός παράγοντας. Η υπογονιμότητα έχει αναγνωριστεί παγκοσμίως ένα δημόσιο πρόβλημα υγείας και από τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας και η αναφερόμενη διεθνή πρόβλεψη της κυμαίνεται από 4% μέχρι 14% σε διάφορες χώρες και περιοχές^{13,14,15}.

Συμπερασματικά η σχέση μεταξύ της συγκέντρωσης χημικών και ενδοκρινικών διαταρακτών με το αποθεματικό των ωοθηκών στις γυναίκες αποδεικνύεται περιορισμένη. Υπάρχει ανάγκη να εξεταστούν συνδυασμένες επιδράσεις των πολλαπλών χημικών και να μελετηθούν διαφορετικοί μηχανισμοί δράσης σε μελλοντικές έρευνες για να γίνουν καλύτερα αντιληπτές οι επιδράσεις των χημικών.

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΣΤΗΝ ΑΓΓΛΙΚΗ ABSTRACT

There are thousands of chemicals in the environment, generally thought to be potentially dangerous, so that people try to defend their lives, ignoring that the existence of life itself is characterized by chemical substances. It is considered that human safety depends on the degree of exposure and the kind of chemical. Although some of the chemical substances are harmful and toxic to humans, also affecting reproduction, there are widespread throughout our environment and human exposure is unavoidable.

Due to modern living and working conditions, some chemical components constitute a serious threat to human reproduction, causing harmful effects that disturb endocrine and reproductive functions by affecting the human body, especially cells, and producing damage in reproductive health, in the female cellular genetic material, in the sexual function and fertility. Unfortunately those compounds are ubiquitous in the environment and are often difficult to avoid.

Endocrine disrupting chemicals (EDC's) are synthetic chemicals or mixture of chemicals that alter the hormonal and homeostatic systems of organisms, resulting in adverse health effects. EDC's include persistent pollutants, agrochemicals, and widespread industrial compounds. Not all EDC's are man-made compounds, many plants produce substances (phytoestrogens) that can have different endocrine effects, considered beneficial in certain circumstances. It has been shown however that exposure to EDC's may result in a wide range of adverse reproductive effects due to their ability to interfere with aspects of hormonal action. An initial study in 1938 had revealed that some chemicals mimic the effects of estrogen.

In general, chemical components used in plastics are detected in the human organism and in the environment, raising concern due to their potential to interfere with the physiology of living organisms. EDC's have the ability to modulate the endocrine system by altering the metabolism or synthesis of endogenous hormones, eventually influencing recruitment of transcription factors and altering gene expression in cells. Some chemical components which are used in consumer products in our household include: Phthalates (PVC). Experimental studies in animals suggest that PVC adversely affect female fecundity, yet whether these same adverse effects are observed in humans remains to be determined. They are found in soft plastic products (softening brittle polyvinyl chloride). Alkyl phenols ethoxalate found in cleaning products, pesticides, plastics, water-based paints and cosmetics. Bisphenol A in epoxy coatings, in plastics bottles and breastplates. Tributyltin (TBT), which is used as a fungicide and algicide. Exposure to pesticides may reduce female fertility, but also increase the risk of congenital disorders, miscarriages or fetal death.

Effects on woman reproduction is often the result of exposure during close vulnerable periods, such as ovulation. These effects may arise from their action in several stages beginning in fetal life, during development and reproductive period. There is evidence that long term exposure to chemicals which act as endocrine disruptors may affect female fecundity. Particularly they appear to have a role in causing pathological endometriosis and ovarian pathology. In addition, timing, duration and intensity of exposure are important in assessing reproductive adverse effects.

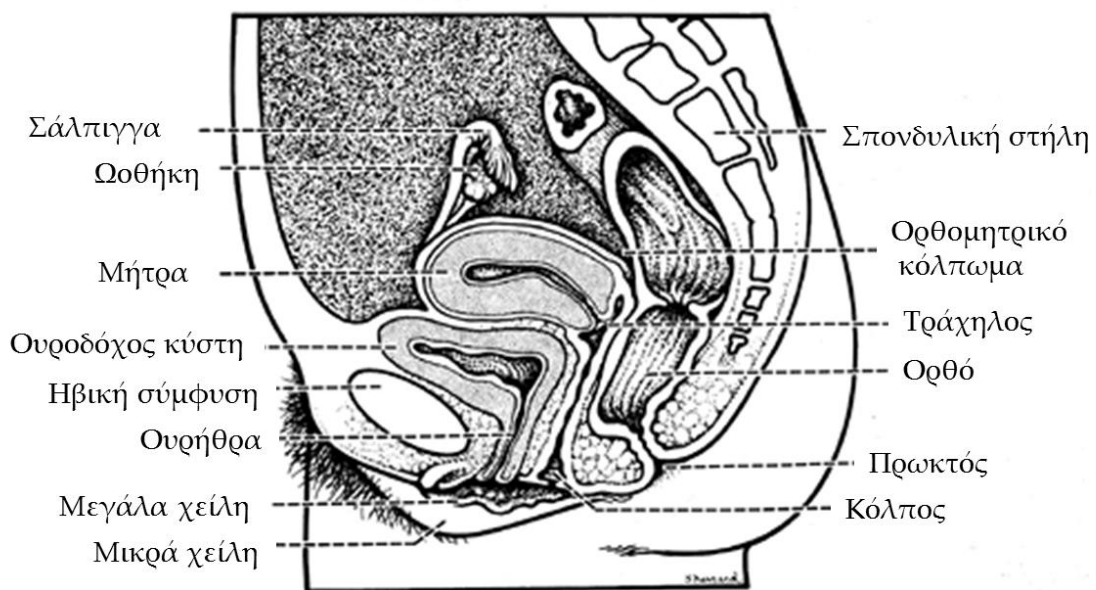
Reproductive disorders are serious health problems and recent research indicates that human infertility rate is increasing. Environmental contaminants are important causal agents for the growing infertility rate, although various reasons have been hypothesized for this change. WHO has recognized infertility as a worldwide public health issue. The reported international prevalence of infertility ranges from 4% to 14% in different countries and regions.

In conclusion, evidence supporting an association between chemicals and EDC's concentration and ovarian reserve in women remains limited. Future studies are needed to better understand the effects of chemicals, including the need to examine the combined effects of multiple chemicals and to study different mechanisms of action.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1 ΕΙΣΑΓΩΓΗ

ΓΥΝΑΙΚΕΙΟ ΑΝΑΠΑΡΑΓΩΓΙΚΟ ΣΥΣΤΗΜΑ

Το γυναικείο αναπαραγωγικό σύστημα είναι το σύστημα οργάνων της γυναίκας το οποίο επιτελεί την αναπαραγωγική διαδικασία και αποτελείται από τις ωοθήκες μέσα στις οποίες βρίσκονται τα ωάρια, η μήτρα, οι σάλπιγγες, ο τράχηλος, ο κόλπος και το αιδοίο. Η δομή του γεννητικού συστήματος της γυναίκας μεταβάλλεται σημαντικά κάτω από τον έλεγχο των ορμονών από την παιδική ηλικία ως την αναπαραγωγική ηλικία αλλά και μέχρι την εμμηνόπαυση. [ΕΙΚΟΝΑ 1](#)



[Εικόνα 1](#)

Στα διάφορα στοιχεία του γεννητικού συστήματος υφίστανται δομικές και λειτουργικές τροποποιήσεις στα διάφορα στάδια του εμμηνορρυσιακού κύκλου. Από την πρώτη ημέρα της έμμηνης ρύσης μέχρι και την εμμηνόπαυση το ενδομήτριο διαφοροποιείται και υφίσταται τις μηνιαίες κυκλικές μεταβολές, γνωστές ως ο εμμηνορρυσιακός κύκλος, ο οποίος διαρκεί 28 ημέρες.

Την 14^η-16^η ημέρα του κύκλου συμβαίνει η φάση της ωορρηξίας, όπου οι σάλπιγγες θα μεταφέρουν τα ωάρια από την ωοθήκη στον αυλό του σώματος της μήτρας. Στις σάλπιγγες γίνεται η γονιμοποίηση του ωαρίου, η οποία πρέπει να γίνει εντός 24 ωρών από το σπερματοζωάριο.

Γονιμοποίηση είναι η συνένωση του ωαρίου με το σπερματοζωάριο, η σύντηξη των πρότυπυρήνων τους και ο συνδυασμός των χρωμοσωμάτων τους.

ΥΠΟΓΟΝΙΜΟΤΗΤΑ

Η αναπαραγωγή είναι μια διαδικασία πολλαπλών σταδίων, η οποία περιλαμβάνει την παραγωγή γεννητικών κυττάρων (γαμετογένεση), τη γονιμοποίηση, την εμφύτευση

του γονιμοποιημένου ωαρίου (ζυγωτού), την εμβρυϊκή ανάπτυξη, τον τοκετό και τη μεταγεννητική ανάπτυξη ως την εφηβεία. Η γονιμότητα αναφέρεται στη φυσιολογική ικανότητα να αναπαραχθούν ζωντανοί απογόνιοι.

Διαταραχή της γονιμότητας εκδηλώνεται συνήθως ως καθυστερημένη σύλληψη ή ως διαγνωσμένη στειρότητα και ορίζεται ως η ανικανότητα να συλληφθεί ένα παιδί εντός 12 μηνών από τη μη προστατευμένη συνουσία¹⁶ και επηρεάζει μεταξύ 37 και 70 εκατομμύρια ζευγάρια σε όλο τον κόσμο¹⁷. Επιδημιολογικά δεδομένα έδειξαν ότι περίπου 80 εκατομμύρια άνθρωποι στον κόσμο είναι στείροι¹⁸. Η υπογονιμότητα έχει αναγνωρισθεί ως ένα παγκόσμιο πρόβλημα δημόσιας υγείας (WHO).

Σύμφωνα με την πιο πρόσφατη ανάλυση της National Survey of Family Growth μεταξύ του 2006 και του 2010, εκτιμάται ότι περίπου το 17% των γυναικών στις ΗΠΑ (7,3 εκατομμύρια) ηλικίας 25-40 χρονών μαζί με τους συντρόφους τους είχαν ζητήσει τις υπηρεσίες για τη στειρότητα σε κάποια στιγμή της ζωής τους¹⁹. Μία νέα μελέτη της WHO που δημοσιεύθηκε στο τέλος του 2012 έδειξε ότι η επιβάρυνση της υπογονιμότητας στις γυναίκες από 190 χώρες έχει παραμείνει στα παρόμοια και εκτιμώμενα επίπεδα από το 1990-2010²⁰.

Η υπογονιμότητα είναι ένα σημαντικό πρόβλημα υγείας στην κοινωνία επηρεάζοντας το 15% της αναπαραγωγικής ηλικίας ζευγάρια²¹. Ωστόσο αυτός ο αριθμός φαίνεται υποτιμημένος σε σχέση με τον πραγματικό πληθυσμό με μειωμένη γονιμότητα καθώς πολλά άτομα ή ζευγάρια με μειωμένη γονιμότητα δεν υποβάλλονται σε θεραπείες που συνιστώνται²² και πολλές περιπτώσεις παραμένουν αδιάγνωστες επειδή πολλά άτομα ή ζευγάρια δεν επιδιώκουν να τεκνοποιήσουν. Ενώ υπάρχουν διάφορες γνωστές αιτίες για τη στειρότητα των ζευγαριών εκτιμάται ότι το 15-20% αυτών που υποβλήθηκαν σε αξιολόγηση για τη στειρότητα δεν βρίσκουν τελικά καμία αιτία που να προσδιορίζει την αποτυχία για να συλλάβουν.

Με βασικό γνώμονα τα διεθνή ποσοστά των αιτιών της γυναικείας υπογονιμότητας τα οποία έχουν καταγραφεί είναι πολύ σημαντική η βαρύτητα της ορμονικής ανισοροπίας στο ζήτημα της υπογονιμότητας. Υπάρχουν διάφορες παθολογικές διεργασίες που σχετίζονται με την υπογονιμότητα των οποίων τα συστηματικά αποτελέσματα μπορούν να οδηγήσουν σε χρόνια νοσηρότητα και ανεπιθύμητες ενέργειες αργότερα στη ζωή. Ένας βασικός ιατρικός παράγοντας της γυναικείας υπογονιμότητας είναι οι βλάβες στις σάλπιγγες. Επηρεάζει περίπου το 20-25% των ζευγαριών²³. Οποιαδήποτε αιτία η οποία παρεμποδίζει την ένωση του σπερματοζωαρίου με το ωάριο και έτσι εμποδίζει τη σύλληψη επηρεάζοντας τη φυσιολογική λειτουργία και ανατομία των σαλπίγγων προκαλεί υπογονιμότητα. Τέτοια αίτια μπορεί να είναι: σοβαρές λοιμώξεις όπως σαλπιγγίτιδα ή χρόνια πυελική φλεγμονή ή δυσπλασίες κ.α.^{24,25,26,27}.

Ένα ποσοστό 20% της γυναικείας υπογονιμότητας αφορά τις διαταραχές περιόδου οι οποίες μπορεί να είναι αποτέλεσμα μεταβολικών νοσημάτων όπως ο σακχαρώδης διαβήτης και οι διαταραχές του θυρεοειδή αδένου. Ως γνωστόν σε παθολογική λειτουργία του θυρεοειδή αδένου επηρεάζεται άμεσα η σχέση των ορμονών υποθάλαμου-υπόφυσης-ωοθηκών^{23,25,27}. Διαταραχές στον εμμηνορρυσιακό κύκλο μπορεί να προκαλέσει και η παθολογική παχυσαρκία²⁸. Η παχυσαρκία συνδέεται με δυσλειτουργία της ωορρηξίας και διαταραχή του εμμηνορρυσιακού κύκλου και μεταγενέστερη υπογονιμότητα, αυξάνει τον κίνδυνο των αποβολών και ακόμη μειώνει

την αποτελεσματικότητα της τεχνητής γονιμοποίησης. Επιπλέον προκαλεί χρόνια ασθένεια και ανικανότητα δυσχεραίνοντας στα αναπαραγωγικά χρόνια τη γονιμότητα^{29,30}.

Οι ωθήκες ευθύνονται για περίπου το 20% των περιπτώσεων μεταξύ των οποίων τα κυριότερα αίτια είναι η έλλειψη ωθυλακιορρηξίας, οι φλεγμονές των ωθηκών και η μη επαρκής ωχρινική φάση καθώς παρατηρείται ορμονική ανεπάρκεια μετά την ωθυλακιορρηξία και δεν εξασφαλίζονται ιδανικές συνθήκες για την εμφύτευση του γονιμοποιημένου ωαρίου στη μήτρα ^{24,25,26,27}. Το μεταβολικό νόσημα που σχετίζεται με τις ωθήκες και τη μείωση της γονιμότητας είναι αυτό των πολυκυστικών ωθηκών³⁰. Το σύνδρομο των πολυκυστικών ωθηκών είναι η πιο γνωστή ενδοκρινική δυσλειτουργία στις γυναίκες της αναπαραγωγικής ηλικίας και σχετίζεται με χρόνια ανεπάρκεια ωθυλακιορρηξίας και μεταβολικές διαταραχές³¹. Ένα ποσοστό της τάξεως του 17% αποτελούν τα αίτια που προέρχονται από τη μήτρα εκ των οποίων τα πιο σημαντικά είναι τα ινομύματα (κυρίως αυτά που προβάλλουν στο εσωτερικό τοίχωμα της μήτρας) και η ενδομητρίωση. Η ενδομητρίωση είναι μια καλοήθης γυναικολογική πάθηση κατά την οποία το ενδομήτριο δηλαδή το στρώμα του ιστού το οποίο φυσιολογικά καλύπτει το εσωτερικό της μήτρας αναπτύσσεται σε κάποιο άλλο σημείο (πιο σύνηθες σημείο είναι οι ωθήκες ή γύρω από τη μήτρα). Τα κυριότερα συμπτώματα είναι πυελικός πόνος και υπογονιμότητα^{32,33}. Η υπογονιμότητα εμφανίζεται σε πάνω από τις μισές γυναίκες που πάσχουν³⁴. Σύν τοις άλλους υπάρχουν και τα αίτια της γυναικείας υπογονιμότητας τα οποία προέρχονται από τον κόλπο όπως οι φλεγμονές, τα νεοπλάσματα καλοήθη ή κακοήθη κ.α.

Είναι και άλλοι οι παράγοντες της γυναικείας υπογονιμότητας όπως η αυξημένη συχνότητα των σεξουαλικά μεταδιδόμενων νοσημάτων όπως τα χλαμύδια, η επίδραση των παραγόντων του τρόπου ζωής και η αργοπορημένη απόφαση για τεκνοποίηση. Οι γυναίκες καθυστερούν την τεκνοποίηση λόγω εκπαίδευσης, ανάγκης χρημάτων και επιθυμίας να πετύχει η καριέρα τους. Αυτή η επανάσταση έχει προκαλέσει μια μετατόπιση στην αναπαραγωγική ηλικία από τις αρχές της δεκαετίας των '20 μέχρι τα μέσα έως τα τέλη της δεκαετίας των '20 με περίπου το ένα τρίτο των γυναικών να γίνονται για πρώτη φορά μητέρες στα τέλη των 30 τους. Μερικές από αυτές τις γυναίκες προορίζονται να έχουν μειωμένη γονιμότητα από τη στιγμή που προσπαθούν να αποκτήσουν παιδιά αλλά δεν θα το γνωρίζουν εκ των προτέρων³⁵. Ο χρόνος γίνεται όλο και πιο σημαντικός όταν η απόφαση για τεκνοποίηση καθυστερεί.

Από την άλλη πλευρά πέρα από τις ιατρικές, κοινωνικές και οικονομικές αιτίες της γυναικείας υπογονιμότητας υπάρχουν αιτίες λόγω της σύγχρονης συνθήκης ζωής, όπως οι περιβαλλοντικές χημικές ουσίες οι οποίες μπορούν να προκαλέσουν διαταραχές κυρίως ενδοκρινικές, που αν και σπάνια οδηγούν σε μη αναστρέψιμο πρόβλημα αναπαραγωγής μπορεί να επεκτείνουν σημαντικά τον χρόνο μέχρι την εγκυμοσύνη (TTP), με αποτέλεσμα να υπάρχει έντονη ανησυχία για τις επιδράσεις των χημικών ουσιών του περιβάλλοντος στην αναπαραγωγική υγεία.

Τα προσωπικά, οικονομικά και φυσικά κόστη της μειωμένης γονιμότητας μπορεί να είναι σημαντικά. Για παράδειγμα μπορεί να υπάρχουν αρνητικές επιπτώσεις στη διαπροσωπική, κοινωνική και σεξουαλική ζωή των ζευγαριών³⁶, οικονομικές συνέπειες από το υψηλό κόστος της θεραπείας και των διαφυγόντων κερδών³⁷ και τους κινδύνους

υγείας που σχετίζονται απο την ιατρική παρέμβαση³⁸. Ένας αριθμός απο μελέτες έχουν δείξει επίσης οτι ένα ιστορικό εξασθενημένης γονιμότητας συνδέεται με αυξημένο κίνδυνο ανεπιθύμητων αποτελεσμάτων κύησης^{39,40,41} και αναπτυξιακά προβλήματα στο παιδί⁴². Πρόσθετη έρευνα δείχνει οτι η μειωμένη γονιμότητα μπορεί να είναι ένας βιοδείκτης για γενικότερη πτωχή υγεία, μειωμένο προσδόκιμο ζωής και συνδέεται με αναπαραγωγικούς ή μη αναπαραγωγικούς καρκίνους^{43,44} καρδιαγγειακή νόσο^{45,46} και πρόωρο θάνατο σε γυναίκες και σε άνδρες⁴⁷.

Ενώ πολλά παθολογικά και ιατρικά αίτια της υπογονιμότητας είναι γνωστά, καθώς επίσης η επιρροή της σύγχρονης ζωής και των περιβαλλοντικών ρύπων όπως και η επίδραση του τρόπου ζωής και ο ρόλος της ηλικίας παρ'όλα αυτά υπάρχουν ακόμη περιπτώσεις που τα αίτια είναι αδιευκρίνιστα και παραμένουν ασαφή. Αυτό σημαίνει οτι όλοι οι διαγνωστικοί έλεγχοι και οι εξετάσεις δεν εντοπίζουν κάποιο πρόβλημα και πολλά ζευγάρια ακόμη δεν μπορούν να αποκτήσουν παιδί.

Λόγω του γεγονότος οτι η γυναικεία γονιμότητα είναι δύσκολο να εκτιμηθεί, είναι κυρίως δυνατόν να επιβεβαιωθεί μέσω της εγκυμοσύνης. Σε επιδημιολογικές έρευνες η υπογονιμότητα γενικά ποσοτικά μετριέται ως ο χρόνος για την εγκυμοσύνη (TTP: time to pregnancy) και ορίζεται ως ο αριθμός των ημερολογιακών μηνών ή περιόδων εμμήνου ρύσεως μέχρι να γίνει η σύλληψη και να μείνει έγκυος η γυναίκα με σεξουαλική επαφή χωρίς προφυλάξεις ή απο τη διακοπή της αντισύλληψης^{48,49,50}. Επειδή η γυναικεία υπογονιμότητα στερείται βιοδεικτών, εκτιμάται απο μια ποικιλία διαφορετικών τελικών σημείων, συμπεριλαμβανομένων των αναπαραγωγικών ορμονών, των δεικτών ωορρηξίας ή του αποθεματικού των ωοθηκών, των αποτελεσμάτων της in vitro γονιμοποίησης (IVF) και του χρόνου ως την εγκυμοσύνη TTP⁵⁰.

Τέλος ως μέτρο για ένα ζευγάρι και ειδικά για τη γυναίκα η TTP επηρεάζεται απο πολλούς παράγοντες συμπεριλαμβανομένης της ηλικίας,^{51,52} παράγοντες που σχετίζονται με την εργασία και τον τρόπο ζωής (διατροφή, στρες, φυσικές δραστηριότητες, κάπνισμα, αλκόολ, ή κατανάλωση καφέ και κατάχρηση ουσιών)^{53,54,55,56} φυσιολογικούς παράγοντες (χαρακτηριστικά έμμηνου κύκλου)⁵⁷ αποθέματα ωοθηκών στις γυναίκες^{58,59,60} ή ορμονικό προφίλ^{61,62}.

Η αναδυόμενη περιοχή έρευνας της σχέσης του περιβάλλοντος και αναπαραγωγικής υγείας κερδίζει ολοένα και περισσότερη προσοχή στις επιστημονικές και ιατρικές κοινότητες καθώς και σε ομάδες υπεράσπισης των ασθενών, καθώς υπάρχει μια κλιμάκωση των μελετών επικαλούμενη τις αρνητικές επιπτώσεις της περιβαλλοντικής έκθεσης για την ανθρώπινη αναπαραγωγή^{63,64,65,66}.

ΧΗΜΙΚΕΣ ΟΥΣΙΕΣ

Το 2007 συνεκλήθη η Σύνοδος Κορυφής για τις Περιβαλλοντικές Προκλήσεις, για την Αναπαραγωγική Υγεία και Γονιμότητα απο επιστήμονες, επαγγελματίες υγείας, κοινοτικές ομάδες και μεταδόθηκε απο τα μέσα μαζικής ενημέρωσης ώστε να γίνει ενημέρωση σχετικά με τις επιπτώσεις των περιβαλλοντικών ρύπων στην αναπαραγωγική υγεία και γονιμότητα και να συζητήσουν τις ευκαιρίες για τη βελτίωση της υγείας μέσω της έρευνας, της εκπαίδευσης, της επικοινωνίας και της πολιτικής.

Η περιβαλλοντική αναπαραγωγική υγείας επικεντρώνεται σε εκθέσεις σε περιβαλλοντικούς ρύπους ιδιαίτερα κατά τις κρίσιμες περιόδους της ανάπτυξης και τις πιθανές επιπτώσεις τους για τη μελλοντική αναπαραγωγική υγεία ιδιαίτερα τη σύλληψη και τη γονιμότητα. Τα τελευταία χρόνια όλο και περισσότερες πειραματικές και επιδημιολογικές έρευνες έχουν δείξει ότι ορισμένες περιβαλλοντικές και βιομηχανικές χημικές ουσίες θα μπορούσαν να επηρεάσουν δυσμενώς τη γονιμότητα⁶⁷. Επίσης παρουσιάζεται η ανάγκη για βελτίωση της επιστήμης και περισσότερη έρευνα σχετικά με τους κινδύνους για την υγεία που συνδέονται με τα σημερινά πρότυπα της έκθεσης, συμπεριλαμβανομένης της αύξησης των κινδύνων που προκύπτουν από την έκθεση σε πολλαπλές χημικές ουσίες.

Ο προσδιορισμός των κινδύνων για την αναπαραγωγή προϋποθέτει τη κατάλληλη διερεύνηση τους. Όσον αφορά τα χημικά προϊόντα, υπάρχει επί του παρόντος μεγάλη απόκλιση μεταξύ του αριθμού των χημικών προϊόντων που χρησιμοποιούνται και του αριθμού των χημικών προϊόντων που έχουν αξιολογηθεί ως προς την τοξικότητά τους στην αναπαραγωγή⁶⁸. Η απόκλιση αυτή εξηγεί ενδεχομένως και το γεγονός ότι στους επικαιροποιημένους καταλόγους τοξικών για τη αναπαραγωγή ουσιών που είναι νομικά δεσμευτικοί στην Ευρωπαϊκή Ένωση περιλαμβάνονται ως ταξινομημένες στην κατηγορία των τοξικών στην αναπαραγωγή (κατηγορία 1A: ουσίες με γνωστές επιδράσεις στην ανθρώπινη αναπαραγωγή, και κατηγορία 1B: πιθανολογούμενες ως τοξικές στην ανθρώπινη αναπαραγωγή) μόλις 150 περίπου χημικές ουσίες (περιλαμβανομένων των παρασιτοκτόνων) από τις χιλιάδες που συμπεριλαμβάνονται στους καταλόγους των ταξινομημένων ουσιών⁶⁹.

Σημαντικά επιστημονικά στοιχεία που έχουν προκύψει κατά τη διάρκεια των τελευταίων 15 ετών, αποδεικνύουν ότι η έκθεση σε τοξικούς περιβαλλοντικούς παράγοντες μπορεί να έχει βαθιές και μακροχρόνιες επιπτώσεις στην αναπαραγωγική υγεία σε όλη την πορεία της ζωής^{70,71,72}. Συγκεκριμένα στοιχεία δείχνουν ότι συνθετικές και φυσικές περιβαλλοντικές χημικές ουσίες που υπάρχουν στο νερό, στα τρόφιμα και στα καταναλωτικά προϊόντα μπορεί επίσης να συμβάλλουν στη μειωμένη γονιμότητα οδηγώντας σε πρόσφατες εκκλήσεις από την Αμερικανική εταιρεία της Αναπαραγωγικής Ιατρικής και της διεθνούς Ομοσπονδίας Γυναικολογίας και Μαιευτικής μεγαλύτερη προσοχή στις επιπτώσεις των περιβαλλοντικών ρύπων στην αναπαραγωγική υγεία του ανθρώπου^{73,74}.

Οι περιβαλλοντικοί ρύποι αναφέρονται σε όλες τις εξωγενείς χημικές ουσίες οι οποίες όταν απελευθερωθούν στο περιβάλλον μπορεί να είναι επιζήμιοι για την υγεία του ανθρώπου ή και του περιβάλλοντος του ίδιου. Υπάρχουν καταχωρημένες 87.000 χημικές ουσίες για εμπορική χρήση στις Ηνωμένες Πολιτείες. Σε μια πρόσφατη βιολογική παρακολούθηση για πάνω από 150 ρυπαντές στις Ηνωμένες Πολιτείες τα Κέντρα Ελέγχου και Πρόληψης ασθενειών αναφέρουν ότι όλες οι 150 χημικές ουσίες ανιχνεύθηκαν σε κάποιο τμήμα του πληθυσμού και ότι πολλές από τις χημικές ουσίες όπως ο καπνός του τσιγάρου στο περιβάλλον, ο ψευδάργυρος, ο μόλυβδος και οι φθαλικές ενώσεις ανιχνεύονται σε όλον σχεδόν τον πληθυσμό⁷⁵. Πολλοί περιβαλλοντικοί ρύποι περιλαμβάνουν παρασιτοκτόνα, ζιζανιοκτόνα όπως η ατραζίνη, πτητικές οργανικές ενώσεις όπως το βενζόλιο, το λουόλιο, χλωροφόρμιο, βαρέα μέταλλα όπως ο μόλυβδος, ο υδράργυρος και το αρσενικό. Υπάρχουν επίσης οι ρυπαντές του

αέρα όπως το μονοξειδίο του άνθρακα, το όζον, τα αιωρούμενα σωματίδια και ο καπνός του περιβάλλοντος και οι ανθεκτικοί οργανικοί ρύποι όπως οι διοξίνες, τα πολυχλωριωμένα διαφαινύλια, τα φυτοφάρμακα (DDT) και τα προϊόντα διάσπασης του (DDE). Στον παρακάτω πίνακα θα αναφερθούν ενδεικτικά ορισμένοι περιβαλλοντικοί ρύποι, οι πηγές τους και συγκεκριμένες επιδράσεις στην ανθρώπινη υγεία και συγκεκριμένα τη γυναικεία μέσα από ζωικά και ανθρώπινα δεδομένα. [ΠΙΝΑΚΑΣ 1](#)

Οι περιβαλλοντικοί ρύποι έχουν εξαπλωθεί και η ανθρώπινη έκθεση συμβαίνει μέσω πολλαπλών οδών. Οργανικοί ρυπαντές μπορούν να ανιχνευθούν σε χαμηλές συγκεντρώσεις σε πόσιμο νερό, στο έδαφος, στην ατμόσφαιρα εγείροντας ανησυχίες σε σχέση με την υγεία του ανθρώπου, πιο συχνές με την αναπαραγωγή⁷⁶. Είναι αξιοσημείωτο ότι ενώ νομοθεσίες των κυβερνήσεων προσπαθούν να προστατεύσουν τους πολίτες, τα χημικά του περιβάλλοντος διασχίζουν τα σύνορα πολλών χωρών μέσω εμπορικών συναλλαγών υλικών, τροφίμων και νερού με αποτέλεσμα την έκθεση ανθρώπων και ζώων μέσω της εισπνοής, της κατάποσης και του δέρματος⁷⁷. Συν τοις άλλοις πολλές περιβαλλοντικές χημικές ουσίες άθελα τους εισάγονται στο ανθρώπινο σύστημα από τις συνήθειες δραστηριότητες της καθημερινής ζωής μέσω των τροφίμων, του νερού, του αέρα, των προϊόντων προσωπικής φροντίδας, των παιχνιδιών, των μασητικών για βρέφη, των οδοντιατρικών στεγανωτικών και άλλων παρόμοιων. Ο κατάλογος των χημικών ουσιών καλύπτει μεγάλο φάσμα ουσιών που περιέχονται σε πλήθος βιομηχανικών προϊόντων όπως βαφές, κόλλες ή προϊόντα καθαρισμού αλλά και σε προϊόντα που χρησιμοποιούνται σε τομείς παροχής υπηρεσιών, όπως η υγειονομική περίθαλψη ή και η κομμωτική, στις οποίες η ευαισθητοποίηση των ανθρώπων σχετικά με τους κινδύνους ενδέχεται να είναι χαμηλή.

Αρκετές από τις χημικές ουσίες έχουν μεγάλη διάρκεια ημιζωής επιτρέποντας βιοσυσσώρευση και αντοχή στο περιβάλλον. Είναι λιπόφιλα, ανθεκτικά στο περιβάλλον και μπορούν να βιοσυσσωρευτούν στον λιπώδη ιστό⁷⁸. Επιπλέον ορισμένες χημικές ουσίες (πολλαπλά φυτοφάρμακα: DDT και πολυχλωριωμένα διαφαινύλια) έχουν απαγορευτεί σε πολλές αναπτυσσόμενες χώρες λόγω της επιβεβαιωμένης τοξικής επίδρασης τους στο οικοσύστημα και στην ανθρώπινη υγεία⁷⁹. Παρ' όλα αυτά διάφορες απαγορευμένες ουσίες ακόμη ανιχνεύονται στο περιβάλλον εξαιτίας της μακράς διάρκειας ζωής τους⁸⁰. Παράλληλα κάποιες άλλες χημικές ουσίες όπως η δισφαινόλη Α, το τρικλοζάν και οι φθαλικές ενώσεις έχουν μικρό χρόνο ημιζωής, θεωρούνται μη ανθεκτικές ουσίες όμως διαμέσου του υψηλού ρυθμού παραγωγής τους γίνονται η συνηθέστερη πηγή ανθρώπινης έκθεσης. Επιπροσθέτως η αυξημένη παγκόσμια βιομηχανική δραστηριότητα έχει εκθέσει ανθρώπους σε μια ευρεία ποικιλία των σύγχρονων χημικών ουσιών όπως αυτές (φθαλικές ενώσεις, parabens, δισφαινόλη Α, triclosan και πολλά άλλα), γιατί αυτές οι χημικές ουσίες βρέθηκαν σε μια ποικιλία προϊόντων που χρησιμοποιούνται καθημερινά. Αρκετές χημικές ουσίες στο περιβάλλον (π.χ. ζιζανιοκτόνα, βιομηχανικά χημικά και φυσικά προϊόντα) φαίνεται να είναι ορμονικά ενεργές, να μπορούν να ανιχνευθούν και να μετρηθούν στην άγρια φύση, σε περιβαλλοντικά δείγματα όπως επίσης και στον ανθρώπινο πληθυσμό.

Έκθεση του ανθρώπου σε χημικές ουσίες ιδιαίτερα κατά τη λεγόμενη open window περίοδο, (της κρίσιμης ευαισθησίας), μπορεί να οδηγήσει σε ανεπιθύμητες ενέργειες με τη διαβίωση ακόμη και μεταξύ των γενεών επιπτώσεις στην υγεία. Αυτές μπορεί να

περιλαμβάνουν διαταραγμένη ανάπτυξη και λειτουργία του αναπαραγωγικού συστήματος οδηγώντας σε μεταβολικές και ορμονικές διαταραχές και ασθένειες όπως Ca τραχήλου της μήτρας ακόμη και μειωμένη γονιμότητα.

Πίνακας 1

ΡΥΠΟΣ	ΠΗΓΗ	ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΣΤΗΝ ΥΓΕΙΑ
Αιθέρεις γλυκόλης	Χρησιμοποιούνται σε βαφές, βερνίκια, διαλυτικά, μελάνια εκτύπωσης, ηλεκτρονικά, βιομηχανία ημιαγωγών, σε δέρματα, στο φωτογραφικό φιλμ, σμάλτα, βερνίκια, στα καλλυντικά, αρώματα, υγρά φρένων και σε βαφές ξύλου.	Μεγαλύτερης διάρκειας έμμηνορρυσιακός κύκλος ⁸¹ Υπογονιμότητα ^{82,83}
Οργανικοί διαλύτες	Τα πιο βασικά είναι το βενζόλιο, τολουόλιο, ξυλένιο, στυρόλιο, υπερχλωροαιθυλένιο, τριχλωροαιθυλένιο κ.α. Χρησιμοποιούνται σε πλαστικά, ρητίνες και νάυλον, σε συνθετικά υφάσματα, γόμες, λιπαντικά, βαφές, σε παρασιτοκτόνα, διαλυτικά βαφής, βερνίκια νυχιών, σε απορρυπαντικά, εκτυπωτές και σε επεξεργασία δερμάτων, σε μονώσεις ύαλοβάμβακα, δοχεία τροφών, σε χαλιά, προϊόντα καθαρισμού και είναι συστατικό του καπνού του τσιγάρου. Η έκθεση είναι κυρίως αρχικά στον μολυσμένο εισπνεόμενο αέρα.	Ορμονικές διαταραχές ^{84,85,86} Μείωση γονιμότητας ^{87,88-91}
Παρασιτοκτόνα	Ευρείας κατηγορίας η οποία περιλαμβάνει πολλές τάξεις: εντομοκτόνα, ζιζανιοκτόνα, μυκητοκτόνα, τρωκτικοκτόνα και καπνογόνα. Τα παρασιτοκτόνα ανιχνεύονται στο φαγητό, και μπορεί να χρησιμοποιούνται σε οικιακές και σε βιομηχανικές λειτουργίες. Έκθεση σε αυτά μπορεί να συμβεί διαμέσω της τροφής, του πόσιμου νερού ή τη χρήσης στο σπίτι	Αποβολή στον θηλυκό σύντροφο ⁸⁷ Ανωμαλίες έμμηνορροιας ^{92,93} Μείωση γονιμότητας ^{87,94,95,96} Αποβολή στον θηλυκό σύντροφο ^{97,98,99,100} Ορμονικές διαταραχές ^{84,101,102} Δυσλειτουργία του αναπαραγωγικού συστήματος ^{103,104,105}

Ατμοσφαιρικός αέρας	Οι κοινοί ατμοσφαιρικοί ρύποι είναι το μονοξείδιο του άνθρακα, το όζον στο επίπεδο του εδάφους, το διοξείδιο του αζώτου κ.α. Η ρύπανση αυτή πηγάζει από την βιομηχανική παραγωγή, τα μηχανοκίνητα οχήματα και την καύση του άνθρακα κ.α.	Χαμηλό βάρος γέννησης ¹⁰⁶ Δεν υπάρχουν ενδείξεις για επιρροή στη γονιμότητα
Βαρέα μέταλλα: Μόλυβδος	Χρησιμοποιείται στις μπαταρίες, ως προστασία στις ακτινογραφίες, στα πυρομαχικά επίσης λιγότερο στα κεραμικά προϊόντα και στους σωλήνες ως συγκολλητικό.	Μείωση γονιμότητας ^{84,85,101,107-109} Διαταραχές εμμηνορρυσιακού κύκλου ^{85,110}
Υδράργυρος	Τον συναντάμε κυρίως στα θερμομέτρα, στα σφραγίσματα δοντιών και σε διάφορες βιομηχανίες. Από την καύση του άνθρακα και τις εκπομπές των βιομηχανιών μολύνεται το νερό και το έδαφος. Βιοσυσσωρεύεται στην τροφική αλυσίδα.	Μείωση γονιμότητας ^{84,85,101,107-109} Διαταραχές εμμηνορρυσιακού κύκλου ^{85,110}
Κάδμιο	Βρίσκεται στα βιομηχανικά και καταναλωτικά προϊόντα κυρίως σε μπαταρίες, χρωστικές ουσίες, πλαστικά και σε κράματα μετάλλων.	Μείωση γονιμότητας ^{84,85,101,107-109} Διαταραχές εμμηνορρυσιακού κύκλου ^{85,110}
Καπνός τσιγάρου	Συμπεριλαμβανομένου και του παθητικού καπνίσματος	Ορμονικές διαταραχές ^{89,111} Μείωση γονιμότητας ^{87,89}

Σημείωση: 1^{ov} ως μείωση γονιμότητας μπορεί να περιλαμβάνει εξ ίσου τη μείωση γονιμότητας και την αύξηση του TTP (time to pregnancy).

2^{ov} διαταραχές εμμηνορρυσιακού κύκλου περιλαμβάνει μικρό ή μεγάλο εμμηνορρυσιακό κύκλο, έλλειψη περιόδου σε κάποιο χρονικό διάστημα ή μη φυσιολογική αιμορραγία ή ανεπάρκεια ωοθυλακιοωρρηξίας.

3^{ov} ως δυσλειτουργία του αναπαραγωγικού συστήματος της γυναίκας περιλαμβάνει μικρές ωοθήκες, μειωμένο αριθμό ωαρίων και δομικές ανωμαλίες των ωοθηκών, της μήτρας ή του κόλπου¹¹².

Η εκβιομηχάνιση της κοινωνίας μας μεγιστοποιεί τη χρήση αυτών των ουσιών και αποτελεί ένα πραγματικό πρόβλημα για τη δημόσια υγεία¹¹³⁻¹¹⁷. Έκθεση σε χημικές ουσίες λαμβάνει χώρα σε πολλούς εργασιακούς χώρους στους ανθρώπους στη σύγχρονη κοινωνία για αυτό το λόγο η αρμόδια επιτροπή σε ευρωπαϊκό επίπεδο (Επιστημονική επιτροπή για τα όρια επαγγελματικής έκθεσης-SCOEL) το 2013 χρησιμοποίησε τον ακόλουθο ορισμό: <<Η γονιμότητα περιλαμβάνει τις διαδικασίες που καθορίζουν την ανδρική και γυναικεία ικανότητα επίτευξης κύησης. Κατά την αξιολόγηση των επιδράσεων στη γονιμότητα η SCOEL περιλαμβάνει: δυσμενείς επιδράσεις στη γενετήσια επιθυμία, τη σεξουαλική συμπεριφορά, οποιαδήποτε παρεμβολή στην ορμονική δραστηριότητα ή τις φυσιολογικές παραμέτρους που έχουν ως αντίκτυπο στην ικανότητα γονιμοποίησης καθώς επίσης και επιδράσεις στην ίδια τη γονιμοποίηση ή την ανάπτυξη του γονιμοποιημένου ωαρίου έως και την εμφύτευση>>.

Αν και η επίδραση στη γυναικεία αναπαραγωγική υγεία μπορεί να επηρεαστεί από αρκετούς περιβαλλοντικούς ρύπους, υπάρχει μια κατηγορία χημικών που ονομάζονται ενδοκρινικοί διαταράκτες. Εκτός από τις περιβαλλοντικές χημικές ουσίες που προαναφέρθηκαν σημαντική ανησυχία δημιουργούν αυτές οι οποίες προκαλούν δυσμενή αναπαραγωγικά αποτελέσματα τόσο λειτουργικά όσο και δομικά ειδικά όταν έχουν την ιδιότητα πρόκλησης ενδοκρινικής διαταραχής¹¹⁸.

ΟΙ ΧΗΜΙΚΕΣ ΟΥΣΙΕΣ ΩΣ ΕΝΔΟΚΡΙΝΙΚΟΙ ΔΙΑΤΑΡΑΚΤΕΣ

Είναι γνωστό ότι οι ορμόνες έχουν πολύ σημαντικό ρόλο στην υγιή ανάπτυξη της μήτρας. Αρκετές περιβαλλοντικές χημικές ουσίες που εμφανίζουν ενδοκρινολογική επίδραση αποδεικνύεται ότι προκαλούν αλλοιώσεις στη σηματοδότηση ορμονών και επιδράσεις στην ανάπτυξη και λειτουργία του αναπαραγωγικού συστήματος *in vivo* και *in vitro*¹¹⁹. Τα περιβαλλοντικά μείγματα των ενδοκρινικών διαταραχών όπως τα πολυχλωριωμένα διφαινύλια και τα χλωριωμένα παρασιτοκτόνα είναι ευρέως γνωστό ότι παρεμβαίνουν στις λειτουργίες του ενδοκρινικού συστήματος *in vitro*, σε πειραματικά ζωικά μοντέλα και σε ανθρώπινες επιδημιολογικές έρευνες¹²⁰

Καθώς λοιπόν υπάρχουν πολλοί περιβαλλοντικοί ρύποι που μπορούν να επηρεάσουν την αναπαραγωγική υγεία όπως συγκεντρώθηκε και στον προηγούμενο πίνακα υπάρχει μια σημαντική κατηγορία αυτών των χημικών ουσιών οι επονομαζόμενοι ενδοκρινικοί διαταράκτες EDC's όπως η δισφαινόλη Α και οι φθαλικές ενώσεις κ.α. Εξαιτίας του λόγου ότι το ενδοκρινικό σύστημα είναι απαραίτητο για τη σεξουαλική ανάπτυξη και αναπαραγωγική λειτουργία έντονες έρευνες γίνονται για τις επιδράσεις των EDC's στην ανθρώπινη γονιμότητα¹²¹.

Ιδιαίτερη ανησυχία για αυτό προκαλεί η ενδοκρινική διαταραχή των χημικών ουσιών αυτών (EDC's), ως εξωγενείς ενώσεις οι οποίες μπορεί να επηρεάσουν τις ορμονικές οδούς που εμπλέκονται στην ανάπτυξη και στη λειτουργία του θηλυκού αναπαραγωγικού συστήματος¹²². Καθώς έχουν την ικανότητα να παρεμβαίνουν στις πτυχές της δράσης των ορμονών, έχει αποδειχθεί ότι η έκθεση σε EDC's μπορεί να οδηγήσει σε ένα ευρύ φάσμα των δυσμενών συνεπειών για την υγεία¹²³. Οι EDC's διαταράσσουν τις ενδοκρινικές λειτουργίες μέσω αλληλεπίδρασης με υποδοχείς

ορμονών, παρεμβολής σε δράση ορμόνης, ή αλλοίωση της σύνθεσης ορμόνης μεταφοράς ή μέσω μεταβολικών διεργασιών.

Μερικές μελέτες έχουν δείξει ότι αυτές οι βιομηχανικές ουσίες έχουν την ικανότητα να αλληλεπιδρούν με το ενδοκρινικό σύστημα (παρεμβολή με τη σύνθεση, λειτουργία, αποθήκευση ή/και τον μεταβολισμό των ορμονών) και έχουν δυσμενείς επιπτώσεις στην αναπαραγωγική υγεία και ανάπτυξη¹²⁴. Η ομοιόσταση των στεροειδών ορμονών και ο θυρεοειδής αδένας είναι οι κύριοι στόχοι των χημικών ενδοκρινικών διαταρακτών, έτσι η αναπαραγωγική υγεία, η οποία θεωρείται ως η συνεχή αναπαραγωγή των γαμετών και της γονιμοποίησης μέσα από τη μήτρα και η μεταγεννητική ανάπτυξη του απογόνου, αναγνωρίζεται ως ιδιαίτερα ευάλωτη από την ενδοκρινική αποδιοργάνωση¹²⁵. Ειδικότερα η κατανάλωση, εισπνοή ή /και απορρόφηση αυτών των περιβαλλοντικών χημικών ουσιών μπορεί να επηρεάσει άμεσα τη λειτουργία των ωοθηκών και των ορχέων, να μεταβάλλει την ωορρηξία και την ποιότητα των ωοκυττάρων καθώς και τη σπερματογένεση και την ποιότητα του σπέρματος όσον αφορά τους άντρες.

Ο ρόλος του AhR

Ο ρόλος του αρυλ-υδρογονάνθρακα υποδοχέα (AhR) στην αναπαραγωγή είναι αμφιλεγόμενος και περισσότερες έρευνες πρέπει να γίνουν, ο AhR είναι μια πρωτεΐνη όπου είναι ευρέως κατανοημένη στους ιστούς των θηλαστικών και διέπει τα αποτελέσματα της διοξίνης, των πολυχλωριωμένων διφαινυλίων και των πολυκυκλικών αρωματικών υδρογονανθράκων στους ιστούς αυτούς, επίσης συμμετέχει στην ανάπτυξη των κυττάρων και στη ρύθμιση και διαφοροποίηση της έκφρασης των γονιδίων¹²⁶. Πρόκειται για έναν παράγοντα ρυθμιστικό για τα γονίδια ο οποίος συνδέεται με το DNA και ρυθμίζεται από τη σύνδεσή του με τα προσδέματά του, αυτά μπορεί να είναι είτε φυσικά είτε τεχνητά. Η ενεργοποίηση του AhR οδηγεί σε έναν μεγάλο αριθμό μεταγραφικών ενεργοποιήσεων συμπεριλαμβανομένου και της επαγωγής των πρωτεϊνών του κυτοχρώματος (P450) γεγονός τα οποία οδηγούν σε απόπτωση των κυττάρων¹²⁷. Επί της ουσίας διεγείρεται η έκφραση των γονιδίων που κωδικοποιούν ένζυμα μεταβολισμού ξеноβιοτικών ουσιών και φαρμάκων^{126,128}.

Τα πολυχλωριούχα διφαινύλια PCB's, τα PAH's από τον καπνό του τσιγάρου προσδένουν στον AhR επηρεάζοντας διάφορα γεγονότα προκαλώντας επαγωγή κυτταρικής απόπτωσης, αποτοξίνωση των λιπόφιλων χημικών ουσιών και ανταγωνισμό φυσιολογικών ενδοκρινικών απαντήσεων^{129,130}.

Ανάλογα με το χρόνο έκθεσης σχετικά με την οντογένεση των ωοθηκών, τα αποτελέσματα των EDC's στη λειτουργία των ωοθηκών μπορεί να είναι παροδικά ή μόνιμα. Οι EDC's μπορούν να επηρεάσουν το αποθεματικό των ωοθηκών δρώντας κυρίως στον υποδοχέα αρυλοϋδρογονοανθρακικό (AhR) ή υποδοχέα οιστρογόνων (ERs). Ο AhR επάγει τη σύνθεση Βαχ ενός προ-αποπτικού παράγοντα ο οποίος συμβάλει στην ατρησία των ωοθυλακίων¹³¹. Μείγματα τα οποία δρούν ως ορμονικά εναύσματα και πρέπει να υπολογίζονται σοβαρά είναι οι διοξίνες τα οποία είναι τα καλύτερα παραδείγματα αυτής της κατηγορίας.

Υποδοχέας οιστρογόνων ER

Οι υποδοχείς οιστρογόνων (ERs) παίζουν προφανή ρόλο κατά τη διάρκεια των φάσεων της ωοθυλακιογένεσης που εξαρτώνται από τις γοναδοτροπίνες. Εν τούτοις,

υπάρχουν επιχειρήματα για το ρόλο των ERs ήδη από τις πολύ πρώιμες φάσεις της ωοθυλακιογένεσης: αφ' ενός διότι στις ωοθήκες της ενήλικης γυναίκας η έκφραση των ERs ξεκινά ήδη από το στάδιο του αρχέγονου ωοθυλακίου και αυξάνεται συνεχώς στα μετέπειτα στάδια¹³², αφ' ετέρου διότι στις ανθρώπινες εμβρυϊκές ωοθήκες οι ERs εκφράζονται στα ωκύτταρα σταθερά, ανεξάρτητα από το στάδιο της ωοθυλακιογένεσης¹³³.

Μερικές ουσίες που δρουν ως ενδοκρινικοί διαταράκτες είναι γνωστό ότι δρουν ως ανταγωνιστές των υποδοχέων των οιστρογόνων (ER) π.χ. η δισφαινόλη Α και οι αλκυλοφαινόλες. Οι υποδοχείς προγεστερόνης είναι επίσης ένας δυνητικός στόχος των χλωριοποιημένων χημικών ουσιών όπως το DDT και τα παράγωγα¹³⁴. Σε γενικές γραμμές οι EDC's είναι είτε ανθεκτικοί και συσσωρεύονται σε ιστούς (π.χ. λιπώδη ιστό για οργανοχλωριούχες ενώσεις) είτε είναι μη ανθεκτικοί και μεταβολίζονται ταχέως και αποβάλλονται. Ιδιαίτερη ανησυχία υπάρχει για τις μη ανθεκτικές χημικές ουσίες όπως οι φθαλικές ενώσεις, η δισφαινόλη Α (BPA), τα parabens και άλλες χημικές ουσίες που βρίσκονται στα καταναλωτικά προϊόντα όπως τα πλαστικά, τα προϊόντα προσωπικής φροτίδας και είδη καθαρισμού¹³⁵. Ακόμη περιλαμβάνονται οι ρύποι, τα αγροχημικά και οι εκτεταμένες βιοχημικές ενώσεις.

Ακόμη και αν οι εν δυνάμει ενδοκρινικοί διαταράκτες μπορεί να υπάρχουν στο περιβάλλον μόνο σε χαμηλά επίπεδα, μπορεί ακόμη να προκαλέσουν επιβλαβείς συνέπειες, ειδικά όταν πολλές διαφορετικές ενώσεις δρουν σε ένα στόχο. Τα τρέχοντα μοντέλα τα οποία χρησιμοποιούνται για την εκτίμηση των χαμηλών δόσεων των χημικών προϊόντων τείνουν να υποτιμούν τον κίνδυνο και αξίζουν περισσότερη προσοχή¹³⁶. Είναι γνωστή η επιδημιολογική τεκμηρίωση των EDC's, όμως όταν η έκθεση γίνεται σε μείγμα χημικών ενδοκρινικών ουσιών τότε περιπλέκεται. Για την ακρίβεια ακόμη και αν όλη η δραστηριότητα (οιστρογονική, ανδρογονική κ.α.) καθώς και οι μηχανισμοί όλων των ενδοκρινικών χημικών ουσιών ήταν γνωστοί, το ρίσκο της πολλαπλής έκθεσης δεν μπορεί να αξιολογηθεί από την προσέγγιση ενός και μόνο χημικού όπως γίνεται στην παραδοσιακή τοξικολογία.

Δύο πιθανές προσεγγίσεις έχουν προταθεί για τη μελέτη των μειγμάτων: η διερεύνηση των μειγμάτων χωρίς να προσδιορίζονται μεμονωμένα τα συστατικά και η μελέτη των μεμονωμένων ενώσεων με επίκεντρο τις πιθανές αλληλεπιδράσεις στο πλαίσιο δόση-υποδοχέα¹³⁷. Έτσι η ανάλυση των μειγμάτων επιτρέπει την αξιολόγηση των συνδυασμένων αποτελεσμάτων των χημικών ουσιών που υπάρχουν σε χαμηλές συγκεντρώσεις¹³⁸. Πολλές ουσίες με ικανότητα να παρεμβαίνουν στο γυναικείο αναπαραγωγικό σύστημα και ενδεχομένως να εμπλέκονται στην ανάπτυξη παθολογικών καταστάσεων παρατίθενται στον παρακάτω [ΠΙΝΑΚΑΣ 2](#)

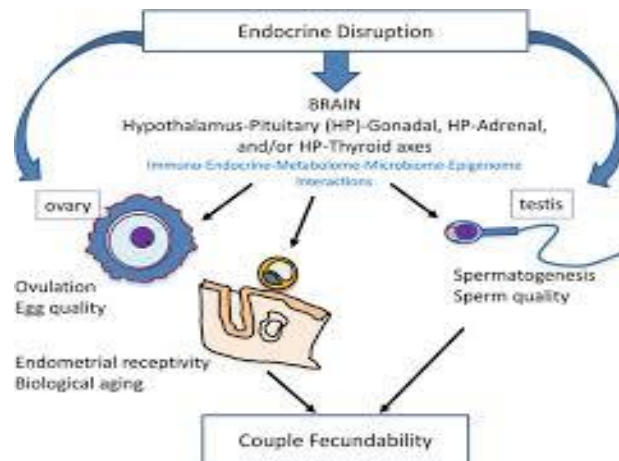
Πίνακας 2

<i>Χημική ουσία</i>	<i>Οδός έκθεσης</i>	<i>Μηχανισμός δράσης</i>
DDT και οι μεταβολίτες	Τροφική αλυσίδα	Κυρίως

της	(τροφές πλούσιες σε λιπαρά, π.χ. γάλα και παράγωγα, τα λιπαρά ψάρια, κλπ), περιβάλλον διαβίωσης και στους χώρους εργασίας (στις αναπτυσσόμενες χώρες)	οιστρογονική δραστικότητα αλλά επίσης και αλληλεπίδραση με ουσίες που χρησιμοποιούνται σε γεωργική, αγροτική και ζωική παραγωγή
Οργανοχλωριούχα εντομοκτόνα	Τροφική αλυσίδα (τροφές πλούσιες σε λιπαρά π.χ. γάλα και παράγωγά, τα λιπαρά ψάρια κτλ). Περιβάλλον διαβίωσης και στους χώρους εργασίας (στις αναπτυσσόμενες χώρες)	Ομοίωση των στεροειδών ορμονών (οιστρογονική και/ή αντιανδρογενή συνέπεια, αλληλεπίδραση με υποδοχέα της προγεστερόνης)
Τριαζίνες	Τροφική αλυσίδα (φυτοφάρμακα), στο περιβάλλον διαβίωσης χώρους εργασίας (αγροτικές περιοχές)	Επιδράσεις στον ΗΗG άξονα
Τριαζόλες, Ιμιδαζόλες	Τροφική αλυσίδα (γεωργικών και ζωοτεχνικών μυκητοκτόνα), στο περιβάλλον διαβίωσης και χώρους εργασίας (αγροτικές περιοχές)	Αναστολή σύνθεσης στεροειδών ορμονών
Οργανικές ουσίες	Τροφική αλυσίδα (της θάλασσας), καταναλωτικά προϊόντα (π.χ. αντιρρυπαντικές ουσίες)	Αναστολή αρωματάσης
Βιομηχανικά προϊόντα και καθημερινής χρήσεως (εννεανυλο-φαινόλες και οκτύλιο-φαινόλες κ.α.)	Απορρυπαντικά υποπροϊόντα: τροφική αλυσίδα (θαλασσινά) και καταναλωτικά προϊόντα	Ανταγωνιστές των υποδοχέων οιστρογόνων

Δισφαινόλη A-BPA	Τροφική αλυσίδα (π.χ. πλαστικά σε επαφή με τρόφιμα), τα καταναλωτικά προϊόντα (π.χ. οδοντικές κόλλες, πλαστικό πρόσθετο, κλπ)	Ανταγωνιστές των υποδοχέων οιστρογόνων
Αρκετές φθαλικές ενώσεις (δι-2-εξυλ-αιθυλο-, δι-η-βουτυλο-, κ.λ.π.)	Τροφική αλυσίδα (π.χ. πλαστικά σε επαφή με τρόφιμα), τα καταναλωτικά προϊόντα (π.χ. PVC, αποσμητικά, κόλλες, κλπ)	Επιπτώσεις στη σύνθεση των στεροειδών ορμονών
Υπερφθοροκτανικό σουλφονικό	Τροφική αλυσίδα (βιοσυγκέντρωσης σε ζωικούς ιστούς), τα καταναλωτικά προϊόντα (π.χ. πλαστικά, χαλιά, υλικά, κλπ)	Αλλοίωση ΗΗG άξονα
Parabens	Καλλυντικά, φάρμακα, προϊόντα περιποίησης και συντηρητικά	Ανταγωνιστές των υποδοχέων οιστρογόνων
Προστασία UV (βενζοφαινονιο 2, 4-μεθυλοβενζιλιδενιο κ.α.)	Μείγμα για την προστασία ενάντια στην ιονίζουσα ατινοβολία	Ανταγωνιστές των υποδοχέων οιστρογόνων
Κάδμιο	Τροφική αλυσίδα (π.χ. εξευγενισμένες τροφές όπως αλεύρι, ρύζι, ζάχαρη και καπνό τσιγάρου.	Ανταγωνιστές των υποδοχέων οιστρογόνων
Φυτοοιστρογόνα, ισοφλαβόνες κ.α.	Τροφική αλυσίδα (π.χ. λαχανικά, τρόφιμα με βάση τη σόγια), καταναλωτικά προϊόντα (π.χ. καλλυντικά)	Επιλεκτικός διαμορφωτής υποδοχέα οιστρογόνου

Οι ενδοκρινικές διαταραχές μπορεί επίσης να εμφανιστούν στο επίπεδο του εγκεφάλου που επηρεάζουν τον υποθάλαμο-υπόφυση(HP)-γονάδες, υποθάλαμο-υπόφυση(HP)-επινεφρίδια ή/και υποθάλαμο-υπόφυση(HP)-θυρεοειδής άξονες. [ΕΙΚΟΝΑ 2](#)



Εικόνα 2

Αυτό έχει ως αποτέλεσμα αλληλεπιδράσεις στο άνοσο-ενδοκρινό-μεταβολικό επιγονιδίωμα το οποίο μπορεί να επηρεάσει όχι μόνο τη λειτουργία των γονάδων και των γαμετών αλλά επίσης και τη δεκτικότητα του ενδομητρίου και άλλες πτυχές της βιολογικής γήρανσης, μειώνοντας έτσι τη γονιμότητα αλλά και αυξάνοντας το χρόνο επίτευξης εγκυμοσύνης, το TTP. Οι ατραζίνες και τα σχετικά ζιζινοκτόνα μπορούν να επηρεάσουν τον άξονα υποθάλαμος-υπόφυση-γονάδες (HHG)¹³⁹ ο οποίος αναφέρθηκε και παραπάνω. Άλλες χημικές ουσίες παρεμβαίνουν στη σύνθεση και τη μεταφορά των ορμονών παραδείγματα είναι οι αντιμυκητιακοί παράγοντες της αζόλης οι οποίοι χρησιμοποιούνται στις αγροτικές καλλιέργειες και στη ζωική παραγωγή, και μπορούν να αναστέλλουν διάφορα στάδια της σύνθεσης των στεροειδών ορμονών¹⁴⁰. Επίσης οι μεταβολίτες των υδροξυλιωμένων πολυχλωριούχων διφαινυλίων (PCB) οι οποίοι αλληλεπιδρούν επιλεκτικά με τη σουλφοτρανσφεράση των οιστρογόνων, αυξάνοντας έτσι τη βιοδιαθεσιμότητα στους ιστούς στόχους της οιστροδιόλης(E2)¹⁴¹.

Οι χημικές ουσίες που δρουν ως ενδοκρινικοί διαταράκτες είναι διεσπαρμένοι στην τροφική αλυσίδα, βρίσκονται στο τυπικό φαγητό και/ή στο μολυσμένο περιβάλλον και περιλαμβάνουν και τους ανθεκτικούς οργανικούς ρυπαντές (POP'S) όπως τα εντομοκτόνα, το διχλωροδιφενύλιο-τριχλωροαιθάνιο (DDT) και τους μεταβολίτες τους, τις διοξίνες των εργοστασιακών προϊόντων και τις ενώσεις των πολυχλωριωμένων διφαινυλίων (PCB), αρκετά αγροχημικά, ζιζινοκτόνα και βιοκτόνα (π.χ.χλωριωμένα οργανικά,ιμιδιαζόλες και τριαζόλες) και άλλες βιοχημικές ενώσεις (αρκετές ενώσεις φαινόλης όπως δισφαινόλη Α)¹⁴².

Τα τελευταία χρόνια έχει παραστεί η ανάγκη για περισσότερη μελέτη στις ενδοκρινικές επιδράσεις των ουσιών (π.χ. Parabens, συστατικά των αντηλιακών και φθαλικές ενώσεις) οι οποίες ευρέως χρησιμοποιούνται στα προϊόντα περιποίησης και στα καλλυντικά^{143,144} όπως επίσης και τα μέταλλα π.χ. ενώσεις αρσενικού¹⁴⁵. Άλλα συστατικά μπορούν επίσης να θεωρηθούν ενδοκρινικοί διαταράκτες, όπως τα ναρκωτικά, παράγοντες αναβολικών και ειδικά τα φυτοοιστρογόνα: σε αυτή την τάξη των χημικών ανήκουν οι ισοφλαβόνες κ.α. οι οποίες είναι παρούσες σε μερικές τροφές φυτικής προέλευσης όπως η σόγια και στα καλλυντικά με ενεργό συστατικό φυτικής προέλευσης.

Οι δυσμενείς επιδράσεις των ξеноβιωτικών ουσιών στη γυναικεία αναπαραγωγική υγεία την επηρομαζόμενη γονιμότητα και τη διατήρηση της κυήσεως έχει αναγνωριστεί σε έναν αριθμό ερευνών, αν και επι του παρόντος υπάρχουν περιορισμένες ενδείξεις που να καταλήγουν συμπερασματικά ότι η γυναικεία έκθεση σε χημικούς ενδοκρινικούς διαταράκτες επηρεάζει την ανθρώπινη γονιμότητα. Είναι ανάγκη να γίνουν περισσότερες έρευνες και οι οποίες να εστιάζουν επίσης σε έκθεση σε μείγματα πολλαπλών χημικών ουσιών.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2

Η ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΤΩΝ ΜΗ ΑΝΘΕΚΤΙΚΩΝ ΧΗΜΙΚΩΝ ΟΥΣΙΩΝ ΣΤΗ ΓΥΝΑΙΚΕΙΑ ΓΟΝΙΜΟΤΗΤΑ

ΦΘΑΛΙΚΕΣ ΕΝΩΣΕΙΣ

Οι φθαλικές ενώσεις είναι μια ομάδα χημικών συνθετικών μειγμάτων οι οποίες χρησιμοποιούνται σε μια πλειάδα καθημερινών καταναλωτικών προϊόντων, σε είδη οικιακής χρήσης και σε βιομηχανικές εφαρμογές. Χωρίζονται σε δύο κατηγορίες: είναι οι υψηλού μοριακού βάρους φθαλικές ενώσεις όπως δι-ισοννεύλιο (DiNP), φθαλικός δι-(2-αιθυλοεξυλο)εστέρας (DEHP) και δι-ισο-δεκυλεστέρα (DiDP) και χρησιμοποιούνται σε διάφορα κατασκευαστικά προϊόντα όπως πάρκε και σε καλυπτικά τοίχων¹⁴⁶, σε ιατρικές συσκευές και βοηθήματα, στη συσκευασία πολυχλωριωμένων πλαστικών όπως συσκευές φαγητού κ.α. Επίσης ως πλαστικοποιητές στην κατασκευή εύκαμπτου βινυλίου (όπως το χλωριούχο πολυβινύλιο)¹⁴⁷. Οι χαμηλού μοριακού βάρους φθαλικές ενώσεις όπως το φθαλικό διαιθύλιο, το φθαλικό δι-η-βουτύλιο και το δι-ισοβουτύλιο οι οποίες κυρίως χρησιμοποιούνται σε προϊόντα καθημερινής προσωπικής φροντίδας όπως είναι τα καλλυντικά, τα σαπούνια επίσης ως διαλυτικά για την τοξική κυταρρίνη, ακόμη στη δημιουργία των βερνικιών των νυχιών και ως υλικά επίστρωσης συμπεριλαμβανομένων αυτών που χρησιμοποιούνται και εκλύονται από τα φάρμακα και τα χάπια ή τις κάψουλες που χορηγούνται δια της στοματικής οδού. Αρχικά χρησιμοποιούνταν καθώς προσδίδουν ευκαμψία, ευλιγισία και ανθεκτικότητα στα υλικά, έχοντας διάφορες εφαρμογές στην κατασκευή του πλαστικού. Μπορούμε να τις συναντήσουμε σε ποικιλία προϊόντων από κόλλες, απορρυπαντικά, λιπαντικά έλαια, ιατρικές συσκευές, φαρμακευτικά είδη μέχρι πλακίδια βινυλίου και δαπέδων, σε ρούχα, σε συσκευές τροφίμων και παιχνιδιών.

Με τόση ευρεία εξάπλωση της χρήσης τους έχει οδηγηθεί σε σχεδόν παγκόσμια η ανθρώπινη έκθεση¹⁴⁸, για παράδειγμα πιλοτικές έρευνες που διεξάχθηκαν στην Ιταλία κατέγραψαν υψηλά επίπεδα φθαλικών ενώσεων σε αίμα ομφάλιων λώρων σε νεογνά και σε ορό του αίματος σε γυναίκες με ενδομητρίωση^{149,150}. Ομοίως στην Αμερική μελέτες μεταβολικών φθαλικών ενώσεων στα ούρα επιβεβαίωσαν την ευρεία παρουσία αυτών των χημικών ουσιών στο περιβάλλον¹⁵¹. Ένας μεγάλος αριθμός μεταβολικών φθαλικών ενώσεων ανιχνεύθηκε στο 95% του πληθυσμού της Αμερικής και του Καναδά^{152,153} και σε γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία¹⁵⁴, υπογραμμίζοντας έτσι ότι ο γενικός πληθυσμός εκτίθεται καθημερινά σε χαμηλές δόσεις ενδοκρινικών διαταρακτών.

Η έκθεση στις φθαλικές ενώσεις είναι διάχυτη και παντού, μέσω της εισπνοής, της κατάποσης και της δερματικής επαφής^{155,156} ακόμη και της έκθεσης της μητέρας στα ιατρικά βοηθήματα¹⁴⁶, αν και οι διαιτητικές πηγές θεωρήθηκαν ως η κύρια οδός έκθεσης¹⁵⁷. Εκτιμάται συγκέντρωση έκθεσης μεταξύ 3-30 μg/kg/ημέρα¹⁵⁸. Καθώς είναι μη ανθεκτικές χημικές ουσίες και έχουν μικρό χρόνο ημιζωής (<24h), μεταβολίζονται γρήγορα από το σώμα. Εφόσον γίνει η εισπνοή, ή η κατάποση ή η απορρόφηση της φθαλικής ουσίας λόγω του μικρού χρόνου ημιζωής, υφίσταται γρήγορη υδρόλυση σε ενεργούς μονοεστέρες εκ των οποίων μερικοί μπορεί να μεταβολίζονται περαιτέρω μέσω της φάσης II της σύζευξης ή μέσω οξειδωσης. Οι μεταβολίτες εκκρίνονται κυρίως από τα ούρα και από τα κόπρανα¹⁵⁹.

Κυριότερες πηγές έκθεσης σε φθαλικές ενώσεις και οι επιδράσεις στη γυναικεία αναπαραγωγή [ΠΙΝΑΚΑΣ 3](#)

[ΠΙΝΑΚΑΣ 3](#)

Φθαλικές ενώσεις	
Πηγές έκθεσης	Πλαστικοποιητές οι οποίοι προστίθενται για να κάνουν πιο μαλακό άλλα πλαστικά όπως το PVC, επίσης βρίσκονται σε καλλυντικά, αρώματα, παιχνίδια, απορρυπαντικά, κρέμες χεριών, σαπούνια, σαμπουάν, βερνίκια νυχιών, φαρμακευτικά προϊόντα, ιατρικές συσκευές, λιπαντικά και στο φινίρισμα ξύλων
Αναπαραγωγικές επιδράσεις	<ul style="list-style-type: none">➤ Ανωμαλία κύκλου ωορρηξίας⁸⁵➤ Μειωμένη γονιμότητα¹⁶⁰<ul style="list-style-type: none">➤ Δυσλειτουργία του αναπαραγωγικού συστήματος²¹⁹➤ Ορμονικές διαταραχές²¹⁹➤ Αρνητική συσχέτιση με το αποθεματικό των ωοθηκών: υψηλότερο επίπεδο συγκέντρωσης φθαλικών ενώσεων στα ούρα στείρων γυναικών δεν σχετίζεται με AFC²²⁰

Πειράματα σε ζώα¹⁶⁰⁻¹⁶² εξαιτίας της γρήγορης απέκκρισης των φθαλικών ενώσεων, τις έχουν ενοχοποιήσει ως τοξικές για την αναπαραγωγή των θηλυκών σε συγκεκριμένες επιδράσεις στη διατάραξη της λειτουργίας των ωοθηκών¹⁶⁰. Περιγράφονται ως ενδοκρινικοί διαταράκτες που μεταβάλλουν τη λειτουργία των ωοθηκών και η τοξική επίδρασή τους αφορά την ωοθυλακιογένεση, την ωρίμανση των ωοκυττάρων και τις διαταραχές στη στεροειδογένεση^{163,164}, ως αποτέλεσμα να υπάρχουν μεταβολές στις λειτουργίες του αναπαραγωγικού συστήματος και εμφάνισης υπογονιμότητας^{165,166}.

Αρκετά σημαντικά ευρήματα έχουν βρεθεί εκ των οποίων ο φθαλικός δι(2-αιθυλεξυλ)εστέρας (DEHP) και ο μεταβολίτης του φθαλικός μονο-(2-αιθυλεξυλοεστέρας) (MEHP) πειραματικά εμποδίζουν την ωοθυλακική λειτουργία και την ανάπτυξη των θυλακίων μέσω μείωσης της παραγωγής της φυσικής ορμόνης οιστραδιόλης 17-β (E2)^{160-162,167}. Ακόμη πιο πρόσφατα οι ερευνητές διεύρυναν αυτά τα ευρήματα αποδεικνύοντας ότι η έκθεση των ποντικών σε χαμηλές συγκεντρώσεις του περιβάλλοντος DEHP (επίπεδα εντός φάσματος της ανθώπινης έκθεσης) έχει ως αποτέλεσμα σε αλλαγές στον εμμηνορρυσιακό κύκλο και του αποθεματικού των ωοθυλακίων. Τελικά βασιζόμενοι σε δεδομένα σε ζώα φαίνεται ότι κάποιες φθαλικές ουσίες είναι ενδοκρινικοί διαταράκτες μέσω διαφοροποίησης της σηματοδότησης στεροειδών ορμονών και για αυτό το λόγο υπάρχει μεγάλη ανησυχία στον άνθρωπο για την επιταχυνόμενη μείωση των ωοθυλακίων και της αναπαραγωγικής ηλικίας.

Έρευνες έχουν δείξει ότι ορισμένες φθαλικές ενώσεις σχετίζονται με διατάραξη της λειτουργίας του θυρεοειδή^{168,169} και των σεξουαλικών ορμονών¹⁷⁰. Στις γυναίκες εκτός της δυσλειτουργίας του θυρεοειδή¹⁷¹ η έκθεση σε ορισμένες φθαλικές ενώσεις αυξάνει τον κίνδυνο της εμφάνισης ενδομητρίωσης¹⁷² και μειώνει τον αριθμό των ωοκυττάρων. Συν τοις άλλοις έχει αποδειχθεί ότι σχετίζονται με μεγαλύτερους οιστρογονικούς κύκλους και ανεπαρκή ωορρηξία σε πειραματικά στάδια^{162,172}, με αποτέλεσμα οι επιδράσεις της έκθεσης στη γυναικεία γονιμότητα να μετριέται κυρίως από την επίδρασή τους στο χρόνο που χρειάζεται να επιτευχθεί κύηση σε στείρα ζευγάρια (TTP)¹⁷³⁻¹⁷⁶ και από το αποθεματικό των ωοθηκών¹⁷⁷.

Χρησιμοποιώντας δεδομένα από το Early Pregnancy Study (EPS) της Βόρειας Καρολίνας εξετάστηκαν έντεκα μεταβολίτες: (φθαλικός μονο-βενζύλιος {MBzP}, φθαλικός μονο-καρβοξυονούλιος {MCNP}, φθαλικός μονο-καρβοξυκτίλιος {MCOP}, φθαλικός μονο-(3-καρβοξυπροπυλένιος) {MCP}, φθαλικός μονο-(2-αιθυλεξυλοεστέρας) {MEHP}, φθαλικό μονο-(2-αιθυλο 5-υδροξυεξύλιο) {MEHHP}, φθαλικό μονο-(2-αιθυλο-5-καρβοξυφαινύλιο) {MECCP}, φθαλικό μονο-(2-αιθυλ-5-οξο-εξυλοεστέρας) {MEOHP}, φθαλικό μονο-αιθυλο {MEP}, μονο-φθαλικό βουτύλιο {MnBP} και φθαλικό μονο-(2-ισοβουτύλιο) {MiBP}) σε σχέση με το TTP. Αν και η κύρια ανάλυση από 221 γυναίκες έδειξε καμία σχέση μεταξύ φθαλικών μεταβολιτών και γονιμότητας, εμφάνισε όμως ότι η υψηλή συγκέντρωση της MnBP σχετίζεται με μεγαλύτερη σε διάρκεια TTP σε σχέση με χαμηλότερης συγκέντρωσης¹⁷³. Ωστόσο στη συγκεκριμένη έρευνα όταν έγινε σύγκριση εμμηνορρυσιακών κύκλων μη σύλληψης με τον κύκλο που τελικά έγινε η σύλληψη στην ίδια γυναίκα τα επίπεδα του φθαλικού μονοβουτυλίου (MBP) ήταν υψηλά στους μη σύλληψης κύκλους. Αν και ήταν ικανοποιητική η έρευνα συνάντησε σημαντικές παραμέτρους, κυρίως των συμμετεχόντων που είχαν εγγραφεί αφού είχαν διακόψει την αντισύλληψη οπότε ουσιαστικά προσπαθούσαν να συλλάβουν και επιπλέον τα δείγματα συλλέχτηκαν μεταξύ του 1982 και 1986 αναπτύσσοντας ερωτήματα για τη γενίκευση σε πιο πρόσφατα επίπεδα της έκθεσης,

Σε μια άλλη έρευνα μετρήθηκαν επτά μεταβολίτες: (φθαλικός μονο-βενζύλιος {MBzP}, φθαλικός μονο-(3-καρβοξυπροπυλένιος) {MCP}, φθαλικός μονο-(2-αιθυλεξυλοεστέρας) {MEHP}, μονο-φθαλικό-βουτύλιο {MnBP}, φθαλικό μονο-αιθυλο {MEP}, φθαλικό μονο-(2-αιθυλο-5-υδροξυεξύλιο) {MEHHP} και φθαλικός μονο-(2-αιθυλ 5-οξο-εξυλοεστέρας) {MEOHP}) στα ούρα 1597 γυναικών σε μελέτη στο Maternal-Infant

Research on Environmental Chemicals (MIREC)¹⁷⁴. Οι ερευνητές δεν βρήκαν καμία σχέση μεταξύ TTP (Time To Pregnancy) και γυναικείας συγκέντρωσης φθαλικών ουσιών στα ούρα, όταν η έκθεση αξιολογήθηκε συνεχόμενα. Αν και η έρευνα αξιολογήθηκε ικανοποιητική συνάντησε δύο παράμετρους: πρώτον η μέτρηση έγινε στα ούρα και δεύτερον οι συμμετέχοντες ουσιαστικά έκαναν προσπάθειες για να συλλάβουν, με αποτέλεσμα το κατά πόσο οι συγκεντρώσεις των φθαλικών ουσιών που μετρήθηκαν ανταποκρίνονται στην έκθεση παραμένει ασαφής.

Σε μια Δανική έρευνα μεταξύ 1992 και 1994 συμπεριλαμβάνονται 229 γυναίκες οι οποίες προσπαθούσαν να συλλάβουν, αξιολογήθηκαν τέσσερις φθαλικοί μεταβολίτες: (MBzP, MEHP, MEP και MnBP) και βρέθηκε ότι υψηλή συγκέντρωση MEP σχετίζεται με μεγαλύτερη διάρκεια TTP¹⁷⁵, είναι σημαντικό ότι η μέτρηση της φθαλικής ουσίας στα ούρα πραγματοποιήθηκε δύο φορές κατά τη διάρκεια της περιόδου που γίνονταν προσπάθειες για σύλληψη συγκεκριμένα τη δέκατη ημέρα του εμμηνορρυσιακού κύκλου. Ήταν μια ικανοποιητική έρευνα και συνάντησε παραμέτρους εξαιτίας των ανησυχιών της αντιπροσωπευτικότητας των δειγμάτων. Όπως και στην προηγούμενη έρευνα οι ερευνητές δεν βρήκαν καμία σχέση της MBP, MBzP και MEHP με TTP.

Παράλληλα κατά LIFE STUDY μετρήθηκε συγκέντρωση φθαλικών ουσιών στα ούρα 501 ζευγαριών, συγκεκριμένα 14 φθαλικοί μεταβολίτες: φθαλικός μονο-βενζύλιος {MBzP}, φθαλικός μονο-(3-καρβοξυπροπυλένιος) {MCP}, φθαλικός μονο-(2-καρβοξυμεθυλ) εξύλιο {MCMHP}, φθαλικό μονο-κυκλο-εξύλιο {MCHP}, φθαλικό μονο-(2-αιθυλο 5-υδροξυεξύλιο) {MEHHP}, φθαλικός μονο-(2-αιθυλεξυλο εστέρας) {MEHP}, φθαλικός μονο-(2 αιθυλο-5-καρβοξυφαινύλιο) {MECPP}, φθαλικό μονο-ισο-εννεύλεστέρα{MiNP}, φθαλικό μονο-(2-αιθυλ-5-οξο-εξυλο εστέρας) {MEOHP}, φθαλικό μονο-αίθυλο {MEP}, φθαλικό μονο-(2-ισοβουτύλιο) {MiBP}, φθαλικό μονο-μεθύλιο {MMP}, μονο-φθαλικό βουτύλιο {MnBP}, φθαλικό μονο-οκτυλιο {MOP}. Για τις γυναίκες του δείγματος μόνο η έκθεση σε MCPP αξιολογήθηκε συνεχόμενα με TTP, και αυτό ήταν με λιγότερη σε διάρκεια¹⁷⁶. Και οι τεσσερις έρευνες δεν βρήκαν σχέση μεταξύ φθαλικών ουσιών και TTP.

Σε δύο έρευνες έχει αξιολογηθεί το αποθεματικό των ωοθηκών σε σχέση με τις επιδράσεις των φθαλικών ενώσεων, το οποίο αποθεματικό μετρείται με την εξέταση των καταβολών των ωοθηκών (AFC: Antral follicle Count). Στην έρευνα της EARTH, μεταξύ 2004 και 2012 αξιολογήθηκαν 11 μεταβολίτες φθαλικών σε 215 ασθενείς βρέθηκε ότι υψηλότερης συγκέντρωσης κυρίως DEHP και των μεταβολιτών του (φθαλικό μονο-(2-αιθυλεξυλο εστέρα) {MEHP} και φθαλικό μονο-(2-αιθυλ-5-οξο-εξυλο εστέρα) {MEOHP}) να σχετίζονται με μειωμένο AFC, με τη συσχέτιση αυτή να είναι πιο ισχυρή στις γυναίκες κάτω των 37 ετών¹⁷⁷. Επιπλέον στη δεύτερη έρευνα να σχετίζεται και ο φθαλικός μονο-αίθυλος {MEP}¹⁷⁸. Δεν υπάρχουν άλλοι συσχετισμοί μεταξύ της συγκέντρωσης των υπολοίπων φθαλικών μεταβολιτών και το AFC. Είναι ενδιαφέρον το γεγονός ότι στην έρευνα μεταξύ των γυναικών με στειρότητα, τα επίπεδα της συγκέντρωσης της DEHP στα ούρα ήταν χαμηλότερα σε αυτές που κατάφεραν να συλλάβουν με την τεχνολογία της υποβοηθούμενης αναπαραγωγής σε σύγκριση με αυτές που δεν έμειναν έγκυες¹⁷⁹. Παρόλα αυτά οι έρευνες διεξήχθησαν σε πληθυσμό στειρών γυναικών και είναι δύσκολο να γενικοποιηθεί για όλο τον κόσμο.

Οι περισσότερες έρευνες από κλινικές υπογονιμότητας υποδηλώνουν ότι οι φθαλικές ενώσεις κυρίως οι υψηλού μοριακού βάρους και ιδιαίτερα η DEHP ίσως έχουν διάφορες αρνητικές επιδράσεις στη γυναικεία γονιμότητα, επίσης υποθέτουν ότι η ταυτόχρονη έκθεση σε πολλαπλές φθαλικές ενώσεις ίσως έχει συσσωρευτική επίδραση¹⁸⁰. Υπάρχει περιορισμένη έρευνα που μελετάει τις επιδράσεις των μη ανθεκτικών ενώσεων όπως είναι οι φθαλικές στη γονιμότητα και όταν γίνεται εστιάζουν κυρίως μέσω της έκβασης της υποβοηθούμενης αναπαραγωγής ή της αντρικής έκθεσης, λόγω του γεγονότος ότι το λειτουργικό αναπαραγωγικό σύστημα της γυναίκας είναι ευαίσθητο σε ορμονικές δραστικές χημικές ουσίες¹⁸¹. Επιπλέον μια παράμετρος η οποία αξιολογήθηκε στις περισσότερες έρευνες είναι ότι οι γυναίκες που ακολουθούν θεραπείες γονιμότητας λαμβάνουν προφυλάξεις για να αποφύγουν την έκθεση σε περιβαλλοντικές χημικές ουσίες για να βελτιωθεί το αποτέλεσμα της θεραπείας, συνεπώς απαιτούνται περαιτέρω μελέτες για την αποσαφήνιση του δυνητικού κινδύνου για την αναπαραγωγή των γυναικών. Τέλος η βιβλιογραφία υποδηλώνει ότι οι φθαλικές ενώσεις θα μπορούσαν ενδεχομένως να εξασθενήσουν τη γονιμότητα παρ'όλο που υπάρχει ανάγκη περαιτέρων διερευνήσεων.



ΔΙΣΦΑΙΝΟΛΗ Α

Η δισφαινόλη Α (BPA) είναι χημική ουσία υψηλού όγκου παραγωγής, ανήκει στην κατηγορία των παραγώγων του διφαινυλομεθανίου και η χημική της ονομασία είναι 2,2-δις (4-υδροξυφαινυλ) προπάνιο¹⁸². [ΣΧΗΜΑ 1](#)

Κερδίζει ολοένα την αξιοσημείωτη προσοχή ως περιβαλλοντικό χημικό επειδή ίσως να έχει διάφορες επιδράσεις στην υγεία του ανθρώπου. Τη BPA τη συναντάμε σε ποικιλία καταναλωτικών προϊόντων όπως σε μπουκάλια νερού, σε πολυανθρακικά πλαστικά μπουκάλια για μωρά, σε οδοντικά σφραγίσματα, σε εσωτερική επιφάνεια δοχείων τροφίμων, σε θερμικές αποδείξεις και σε παραλαβές εμπορίων^{183,184} καθώς χρησιμοποιείται στην παραγωγή φαινολικών ρητινών, πολυακρυλικών και πολυεστέρων και κυρίως στην παραγωγή εποξικών ρητινών και πολυκαρβονικών πλαστικών. Οι εποξικές ρητίνες βρίσκουν εφαρμογή ως εσωτερικές επιστρώσεις κονσέρβων, σε μεταλλικά καπάκια συσκευασιών, σε προστατευτικά επιστρώματα και φινιρίσματα, σε ανταλλακτικά αυτοκινήτων και σε κόλλες, στην επικάλυψη σωλήνων PVC και στην αεροδιαστημική τεχνολογία. Παράλληλα τα πολυκαρβονικά πλαστικά βρίσκονται στην παραγωγή ψηφιακών δίσκων, στα φανάρια αυτοκινήτων, σε οικιακές συσκευές, σε συσκευασίες τροφίμων και σε πλαστικά μπουκάλια¹⁸⁵. BPA παράγεται σε μεγάλες ποσότητες (περισσότερο από \$6 δισεκατομμύρια το χρόνο) για την ενσωμάτωσή της σε ρητίνες και πλαστικά¹⁸². Σε τελική ανάλυση η BPA επανεισάγεται στα υδρόβια

συστήματα μέσω εγκαταστάσεων επεξεργασίας λυμάτων με άμεση απόρριψη σε υπονόμους, σε χώρους υγειονομικής ταφής, σε υπόγεια ύδατα, σε κανάλια, σε λιμνοθάλασσες και σε εκβολές ποταμών¹⁸⁶.

Η δισφαινόλη Α διεισδύει σε πολλές πτυχές της καθημερινής ζωής κυρίως μέσω της διατροφικής κατανάλωσης, για το λόγο αυτό η κύρια οδός έκθεσης της είναι δια της στοματικής οδού, ακόμη μπορεί να εισπνέεται απο τις συσκευασίες φαγητών και ποτών που περιέχονται σε κιβώτια. Ξεχωριστά άτομα που εργάζονται χρησιμοποιώντας θερμικές αποδείξεις που περιέχουν BPA μπορεί επίσης να είναι ευαίσθητοι στην εισπνευστική και δερματική απορρόφησή της^{183,187}. Έκθεση του ανθρώπου στη δισφαινόλη Α μπορεί να συμβεί μέσω της κατάποσης, της εισπνοής και της δερματικής απορρόφησης. Επαναλαμβανόμενη έκθεση σε προϊόντα που περιλαμβάνουν BPA και έρχονται σε επαφή με θερμότητα, ή/και φως, ή/και με καθαριστικά προϊόντα σε συνάρτηση με την ηλικία του προϊόντος ίσως έχει ως αποτέλεσμα αυξημένη διαρροή της σε φαγητά και ποτά¹⁸⁸. Είναι μαζικής παραγωγής χημική ένωση και βρίσκεται παντού στο περιβάλλον¹⁸⁹, ενώ υπάρχει επι του παρόντος διαμάχη αν τα καθημερινά χαμηλά επίπεδα έκθεσης της BPA μπορούν να έχουν σημαντικές αναπαραγωγικές επιδράσεις^{190,191,192}.

Η BPA είναι μη ανθεκτική χημική ουσία, αποβάλλεται στα ούρα ως γλυκουρονίδιο ή ως σύμπλοκοθειϊκού άλατος με εκτιμώμενο χρόνο ημιζωής περίπου τις 6 ώρες^{193,194}. Συν τοις άλλοις ανιχνεύεται σε διάφορα βιολογικά υγρά όπως στα ούρα, στον ορό του αίματος, στο σάλιο¹⁴⁸, στο θυλακιδώδες υγρό¹⁹⁵, στο μητρικό γάλα¹⁹⁶, στο αίμα του ομφάλιου λώρου και στο αμνιακό υγρό¹⁹⁷. Μελέτες έδειξαν σε πληθυσμό ελέγχου ότι η BPA ανιχνεύεται σε ποσοστό 90% στα δείγματα των ούρων¹⁴⁸. Στο ορό του αίματος των ανθρώπων τα επίπεδα της BPA μετριοούνται με νανογραμμάρια ανα χιλιοστό^{197,198} ενώ η συγκέντρωση της BPA στα ούρα με μικρογράμματα ανα λίτρο^{148,199}.

Κυριότερες πηγές έκθεσης σε δισφαινόλη Α και οι επιδράσεις στη γυναικεία γονιμότητα αναφέρονται στον παρακάτω πίνακα.

ΠΙΝΑΚΑΣ 4

Δισφαινόλη Α	
Πηγές έκθεσης	Βιοχημικό χημικό και συστατικό κτιρίων για παραγωγή πολυανθρακικών πλαστικών και εποξικών ρητινών. Την βρίσκουμε στην επένδυση των μεταλλικών συσκευών φαγητών και ποτών, σε δοχεία, πλαστικά μπουκάλια μπιμπερό, πιπίλες, στο χαρτί τουαλέτας, στους φακέλους, στο μελάνι των εκτυπωτών ²²⁸ , σε παιχνίδια για παιδιά, οδοντιατρικά στεγανά, ηλεκτρονικούς υπολογιστές, κινητά τηλέφωνα, σκληρά πλαστικά, μπουκάλια νερού, σε χρώματα, σμάλτα, βερνίκια, CD's,

DVD's¹⁸⁶, επαναχρησιμοποιούμενο φαγητό και σε δοχεία ποτών.

Αναπαραγωγικές επιδράσεις

- Επαναλαμβανόμενες αποβολές²¹⁸
- Υψηλότερα επίπεδα συγκέντρωσης BPA σε γυναίκες με 3 ή περισσότερες συνεχόμενες αποβολές στο πρώτο τρίμηνο²²¹
- Υψηλότερα επίπεδα συγκέντρωσης BPA στα ούρα συσχετίζεται με 3 έως 9 φορές περισσότερη πιθανότητα εμφάνισης επαναλαμβανόμενων αποβολών²²²
- Συσχέτιση με μειωμένη αποτελεσματικότητα τεχνολογίας υποβοηθούμενης αναπαραγωγής που ακολουθούν στείρες γυναίκες και με μειωμένη ανταπόκριση των ωοθηκών: μικρότερος αριθμός ανακτηθέντων ωαρίων, μειωμένα ώριμα ωοκύτταρα (μετάφασης II), λιγότερα φυσιολογικά γονιμοποιημένα ωοκύτταρα, λιγότερα επίπεδα συγκέντρωσης E2 στον ορό του αίματος²²³ και χαμηλότερα ποσοστά γονιμότητας στις γυναίκες²²⁴

Το 2007 εκδόθηκε ομόφωνη έκθεση από την επιτροπή εμπειρογνομώνων του πανεπιστημίου της Chapel Hill και αφορά τη σχέση μεταξύ BPA και τις επιπτώσεις στην υγεία του ανθρώπου¹⁸²: η μονομερής ένωση δισφαινόλη A είναι ενδοκρινικός διαταράκτης που ίσως να αλληλεπιδρά με διάφορα είδη ορμονικών συστημάτων που επηρεάζουν την αναπαραγωγική λειτουργία. Οι ωοθήκες είναι ο ευαίσθητος στόχος της BPA επειδή δρα ως οιστρογόνο (η BPA αλληλεπιδρά με τους υποδοχείς των οιστρογόνων), είναι μη ισχυρός ανταγωνιστής των υποδοχέων οιστρογόνων α και

$\beta^{200,201}$, της πρωτεΐνης GPR30²⁰² και ERR γ (estrogen related receptor)²⁰³ με αποτέλεσμα την παρέμβασή της στην ωοθυλακιόγένεση^{204,205}. Βιοχημικές εκθέσεις έχουν προσδιορίσει ότι μέσω της δέσμευσης της BPA με τον υποδοχέα οιστρογόνων α ανταγωνίζονται οι αντι-αποπτωτικές επιδράσεις των οιστρογόνων^{201,206} και γενικότερα με τη δέσμευσή της από τους υποδοχείς των οιστρογόνων α και β ασκείται οιστρογονική δράση που ευνοεί την απόπτωση²⁰⁷.

In vitro μελέτες έχουν δείξει ότι η BPA μπορεί να επηρεάσει τις συγκεντρώσεις των οιστρογόνων αναστέλλοντας ένζυμα-κλειδιά που εμπλέκονται στη σύνθεση της ορμόνης των γονάδων και επηρεάζει το μεταβολισμό των συζευγμάτων τους τα οποία σχετίζονται με αυξημένη πιθανότητα εμφάνισης του συνδρόμου των πολυκυστικών ωοθηκών καθώς επίσης διαταράσσει την ανάπτυξη του ωοκυττάρου²⁰⁸. Επιπλέον μπορεί να έχει αντι-οιστρογονική δράση αναστέλλοντας τη σύνθεση της αρωματάσης-ένζυμο που συμμετέχει στη σύνθεση των οιστρογόνων. Τα δεδομένα υποδεικνύουν ότι η BPA μπορεί να διακόψει τη στεροειδογένεση των ωοθηκών μεταβάλλοντας τα ένζυμα της στεροειδογένεσης²⁰⁹. Αυτές οι μελέτες αποδεικνύουν ότι η δισφαινόλη A μπορεί να μιμηθεί ή να ανταγωνιστεί τις επιδράσεις των οιστρογόνων και ίσως να έχει απ'ευθείας αρνητική επιρροή στην ανάπτυξη του ωοκυττάρου και στην εμφύτευσή του υποθέτοντας έτσι ότι έκθεση σε BPA δυσχεραίνει τη γυναικεία γονιμότητα.

Ένα μεγάλο σύνολο στοιχείων συνδέει την BPA με ενδοκρινικές διαταραχές σε εργαστηριακά ζώα και σε αυξανόμενο αριθμό επιδημιολογικών μελετών υποστηρίζεται η σύνδεση της με διαταραχές της υγείας του ανθρώπου. Η BPA μπορεί να δράσει ως τοξικό για την αναπαραγωγή αν και υπάρχουν πολλές αβεβαιότητες ως προς τον πραγματικό κίνδυνο για τον άνθρωπο²¹⁰. Πειραματικές έρευνες σε ζώα υποθέτουν την αρνητική επίδραση της δισφαινόλης A στη γυναικεία γονιμότητα αν και οι αρνητικές επιρροές που παρατηρούνται στον άνθρωπο πρέπει να καθοριστούν^{211,212}.

Η δισφαινόλη A επηρεάζει και άλλες σχετικές ενδοκρινικές δραστηριότητες συμπεριλαμβανόμενης της διαδρομής της θυρεοειδούς ορμόνης^{189,213} και έχει συσχετιστεί με μεταβολές στον εγκέφαλο, με σεξουαλική διαφοροποίηση και με τροποποιήσεις στην έκφραση της εκλυτικής ορμόνης των γοναδοτροπινών (GnRH), της υποθαλαμικής ER και της ωχρινοτρόπου ορμόνης (LH)²¹⁴⁻²¹⁶. Σε πειραματικές μελέτες έχει αποδειχθεί να επηρεάζει πολλούς δείκτες αναπαραγωγής όπως το βάρος των ωοθηκών, της μήτρας και του κόλπου (δείχνοντας την οιστρογονική δράση της) όπως και το ποσοστό γονιμοποίησης. Έχει συσχετιστεί με μεταβολές στην ορμονική παραγωγή υποθάλαμου-υπόφυσης και με τη μειωμένη ποιότητα ωοκυττάρου, καθώς και με ελαττωματική δεκτικότητα της μήτρας και με την παθογένεση του συνδρόμου των πολυκυστικών ωοθηκών. Η BPA είναι μια από τις μη ανθεκτικές χημικές ουσίες που έχει περισσότερο ερευνηθεί σε σχέση με τη γονιμότητα και οι έρευνες εστιάζουν στα τελικά σημεία: από τα χαρακτηριστικά του εμμηνορρυσιακού κύκλου, τα αποθέματα ωαρίων και το χρόνο μέχρι να επιτευχθεί εγκυμοσύνη (TTP).

Τρεις έρευνες διεξήχθησαν ερευνώντας τη σχέση έκθεσης της BPA με TTP (time to pregnancy) στα ούρα γυναικών, καμία από τις τρεις δεν βρήκε αποδεικτικά στοιχεία που να τις συνδέει^{173,174,176}.

Εγγραφή έκαναν στο Longitudinal Investigation of Fertility and the Environmental (LIFE) Study, 501 ζευγάρια που προσλήφθησαν από το Texas και από το Michigan και

έκαναν προσπάθειες να τεκνοποιήσουν¹⁷⁶, το αποτέλεσμα της έρευνας έδειξε ότι η συγκέντρωση της BPA στα ούρα των γυναικών δεν είχε καμία σχέση με το (TTP). Πιο πρόσφατα σε έρευνα της North Carolina Early Pregnancy (EPS) βρέθηκε ότι αυξημένες συγκεντρώσεις στα ούρα BPA σχετίζονται με μικρότερης διάρκειας ωχρινικής φάσης, μεταξύ 221 γυναικών που προσπαθούσαν για επίτευξη εγκυμοσύνης¹⁷³. Αν και δεν παρατηρήθηκε καμία σχέση με TTP και με πρόωρη απώλεια εγκυμοσύνης. Μεταξύ του 2008 και 2011 στο Maternal Infant Research on Environmental Chemicals (MIREC) πραγματοποιήθηκε έρευνα σε 1742 γυναίκες στο πρώτο τρίμηνο εγκυμοσύνης¹⁷⁴ και ερευνήθηκε η σχέση συγκέντρωσης BPA στα ούρα με TTP. Ως αποτέλεσμα δεν υπήρχε καμία αρνητική συσχέτιση.

Στη μελέτη της EARTH από το General Hospital Fertility Center της Μασαχουσέτης διερευνήθηκε η σχέση μεταξύ συγκέντρωσης της BPA και των δεικτών του αποθεματικού των ωοθηκών μεταξύ γυναικών που υποβάλλονται σε θεραπείες υπογονιμότητας. Βρέθηκε σημαντική τάση μείωσης του δείκτη αριθμού των ωαρίων AFC (antral follicle count) και των αυξημένων συγκεντρώσεων της BPA. Ωστόσο δεν παρατηρήθηκε καμία σχέση της BPA και της θυλακιοτρόπου ορμόνης (FSH) ή του μεγέθους των ωοθηκών²¹⁷. Ίσως το αποτέλεσμα αυτό να έχει δύο παραμέτρους, αρχικά εμπεριέχονται λιγότεροι ασθενείς από τα σύνολα των δεδομένων για FSH και για μέγεθος ωοθηκών απ'ότι για AFC και επιπλέον ο AFC ίσως να είναι ο πιο ευαίσθητος δείκτης του αποθεματικού των ωοθηκών, με αποτέλεσμα μη επαρκές αξιόπιστο συμπέρασμα.

Περιορισμένης ισχύς πιλοτική έρευνα έχει πραγματοποιηθεί συνδέοντας αυξημένη συγκέντρωση BPA με επαναλαμβανόμενες αποβολές. Στην έρευνα συμμετείχαν 45 ασθενείς (ομάδα μελέτης) από την Ιαπωνία όπου είχαν ιστορικό τριών ή και περισσότερων αποβολών στο πρώτο τρίμηνο (δεν υπήρχε καμία ανωμαλία της μήτρας ή του καρυότυπου) και 32 υγιείς μη εγκυμονούσες χωρίς ιστορικό αποβολών (ομάδα ελέγχου) και υποβλήθηκαν σε εξέταση συγκέντρωσης BPA στον ορό του αίματος. Η ομάδα μελέτης είχε υψηλότερα επίπεδα συγκέντρωσης BPA από την ομάδα ελέγχου (2,59 πρὸς 0,77 ng/mL)²¹⁸. Αν και απαιτείται να γίνουν περισσότερες μελέτες για υποστήριξη ή άρνηση αυτού του ενδιαφέροντος πορίσματος, καθώς οι περιορισμοί της περιλαμβάνουν τον μικρό χρόνο ημιζωής της BPA που έχει ως αποτέλεσμα ουσιαστική μεταβλητικότητα στις μετρήσεις της.

Γενικά ενώ σε πειραματικές μελέτες είναι γνωστή η ικανότητα ενδοκρινικής διατάραξης της δισφαινόλης A αντιθέτως δεν παρατηρείται καμία επίδραση στο TTP. Αυτό το εύρημα υποδεικνύει ότι ίσως τα μέχρι πρότινος πειραματικά μοντέλα δεν είναι καλή αντανάκλαση της ανθρώπινης γονιμότητας. Τελικά η διαθέσιμη έρευνα στους ανθρώπους υποθέτει ότι γυναικεία έκθεση σε δισφαινόλη A σχετίζεται με ποικιλία διαταραχών του αναπαραγωγικού συστήματος και ίσως να έχει αρνητικές επιδράσεις στους δείκτες γονιμότητας, όπως AFC, στην ποιότητα των ωοκυττάρων, στη διάρκεια της ωχρινικής φάσης και στην έκβαση της υποβοηθούμενης αναπαραγωγής όμως πρέπει να γίνουν περισσότερες επιδημιολογικές μελέτες. Παρα τις αβεβαιότητες και τα κενά γνώσης τα διαθέσιμα στοιχεία πρέπει να θεωρηθούν ως επαρκείς λόγοι για να ληφθούν προληπτικά μέτρα κατά της υπερβολικής έκθεσης σε BPA.

Επιδράσεις των φθαλικών ενώσεων και της BPA στη γονιμότητα βάση ζωικών πειραματικών δεδομένων.

ΠΙΝΑΚΑΣ 5

ΜΕΘΟΔΟΙ	ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ
<p>Φθαλικές ενώσεις</p> <p>60 ώριμοι θηλυκά ποντίκια χωρίστηκαν σε 4 τυχαίες ομάδες και εκτέθηκαν σε DEHP σε συγκεντρώσεις: 0, 125, 500 και 2000 mg/kg αντίστοιχα μέσω καθετήρα σίτισης για 16 εβδομάδες, 6 ημέρες/βδομάδα</p>	<p>-Αλλαγή ρύθμισης κυτταρικού κύκλου και ρυθμού απόπτωσης</p> <ul style="list-style-type: none"> • Η DEHP ανέστειλε τα κοκκιώδη κύτταρα στις φάσεις G0/G1 του κυτταρικού κύκλου²²⁵ • Στις συγκεντρώσεις 500 και 2000 mg/kg σημειώθηκε αυξημένη απόπτωση στα κοκκιώδη κύτταρα²²⁵
<p>Θηλυκά ποντίκια εκτέθηκαν σε DBP (φθαλικός διβουτυλεστέρας) σε συγκεντρώσεις: 0.01, 0,1 και 1000 mg/kg την ημέρα για 10 ημέρες</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Μειωμένος δείκτης μέτρησης ωαρίων (AFC)²²⁶
<p>Έκθεση σε DEHP ενηλίκων θηλυκών ποντικών δια του στόματος (20 ή 500 mg/kg την ημέρα) κάθε μέρα για 10 ημέρες</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Αύξηση δράσης του συμπλέγματος BAX στα αρχέγονα ωοθυλάκια²²⁷ • Μειωμένος αριθμός αρχέγονων ωοθυλακίων 9 μήνες μετά την έκθεση²²⁷
<p>Δισφαινόλη A</p> <p>Υποδόρια ένεση BPA σε έφηβους θηλυκούς ποντικούς 10, 40, και 160 mg/kg για μια εβδομάδα</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Μειωμένο βάρος ωοθηκών²²⁹ • Μειωμένος αριθμός αρχέγονων ωοθηλακίων²²⁹

Επισκόπηση μελετών μεταξύ συγκεντρώσεων BPA και φθαλικών ενώσεων στα ούρα γυναικών και δείκτες γονιμότητας. [ΠΙΝΑΚΑΣ 6](#)

Χρονολογία έρευνας	Αριθμός γυναικών	Περίοδος έκθεσης	Ως έκβαση	Περιορισμοί	Συμπεράσματα
Φθαλικές ενώσεις 1982-1986 ¹⁷³	221	3 δείγματα ούρων από κάθε εμμηνορρυσιακό κύκλο	Ωορρηξίας και Σύλληψης απώλειας εγκυμοσύνης	Παλαιότερα επίπεδα έκθεσης	Ο φθαλικός μονο-καρβοξυκίλιος (MCOP) σχετίζεται με μικρότερης διάρκειας ωχρινική φάση, οι υπόλοιπες φθαλικές ενώσεις δεν είχαν σχέση με επίπεδα προγεστερόνης, TTP, ή πρόωρη απώλεια εγκυμοσύνης
1992-1994 ¹⁷⁵	229	Κατα μέσο όρο 2 δείγματα ούρων από 0 ημέρα έως 10η ημέρα πρώτου εμμηνορρυσιακού κύκλου και από του 5ου εμμηνορρυσιακού κύκλου	Γονιμότητας ζευγαριού ως TTP	Αντιπροσωπευτικότητα των δειγμάτων	Το φθαλικό μονο-αίθυλο (MEP) σχετίζεται με μειωμένη γονιμότητα (μεγαλύτερη διάρκεια TTP). Δεν βρέθηκαν σχέσεις για MBP, MBzP και MEHP

2004-2012 ¹⁷⁷	215	Έναρξη μελέτης και ενδιάμεση ημέρα μεταξύ 3-9ης και 10-20ης του εμμηνορρυσιακού κύκλου	Δείκτη αποθεματικού ωοθηκών	Μέτρηση αποθεματικού ωοθηκών σε άγονο πληθυσμό (τα ευρήματα ίσως δεν πρέπει να γενικευτούν σε όλες τις γυναίκες) Μικρός αριθμός δειγμάτων Απο κοινού έκθεση σε άλλα χημικά δεν μετρήθηκε	Ο φθαλικός δι-(2-αιθυλοεξυλο) εστέρας (DEHP) σχετίζεται με μειωμένο αριθμό AFC. Οι υπόλοιπες φθαλικές ενώσεις δεν σχετίζονται με AFC
2004-2012 ²³⁰	256	Μεταξύ 3-9ης και 10-20ης ημέρας του εμμηνορρυσιακού κύκλου	Αποτελέσματος τεχνολογίας υποβοηθούμενης γονιμότητας	Γενίκευση των ευρημάτων σε γυναίκες που δεν λαμβάνουν θεραπεία υποβοηθούμενης γονιμότητας	Οι DEHP και DiDP(δι-ισο-δεκυλεστέρας) έχουν σχέση με μειωμένο αριθμό ωοκυττάρων. Οι υπόλοιπες φθαλικές ενώσεις δεν σχετίζονται
2005-2009 ¹⁷⁶	501	Έναρξη μελέτης	Γονιμότητας ζευγαριού ως TTP	Δείγματα μεμονωμένων ούρων	Καμία σχέση μεταξύ φθαλικών ενώσεων και TTP
2008-2011 ¹⁷⁴	1597	Πρώτο τρίμηνο	Γονιμότητας ζευγαριού ως TTP	Οι συμμετέχοντες	Καμία σχέση

<p>Δισφαινόλη Α 1982-1986¹⁷³</p>	<p>221</p>	<p>3 δείγματα ούρων από κάθε εμμηνορρυσιακό κύκλο</p>	<p>Ωορρηξίας Σύλληψης απώλειας εγκυμοσύνης και</p>	<p>ς έκαναν προσπάθειες για να συλλάβουν (ευάλωτος πληθυσμός, τα ευρήματα δεν γίνεται να γενικευτούν σε όλες τις γυναίκες)</p> <p>Οι συμμετέχοντες έκαναν προσπάθειες για να συλλάβουν (ευάλωτος πληθυσμός, τα ευρήματα δεν γίνεται να γενικευτούν σε όλες τις γυναίκες)</p>	<p>μεταξύ φθαλικών ενώσεων και TTP</p> <p>Μικρότερης διάρκειας ωχρινική φάση. Καμία σχέση με TTP και πρόωρη απώλεια εγκυμοσύνης</p>
<p>2004-2010²¹⁷</p>	<p>209</p>	<p>Έναρξη μελέτης και ενδιάμεση ημέρα μεταξύ 3-9ης και 10-20ης του εμμηνορρυσιακού κύκλου</p>	<p>Δείκτη αποθεματικού ωοθηκών</p>	<p>Τα αποτελέσματα πρέπει να ερμηνεύονται με προσοχή καθώς τα ευρήματα δεν πρέπει να γενικευτούν σε όλες τις γυναίκες</p> <p>Απο κοινού έκθεση σε άλλα χημικά δεν μετρήθηκε</p>	<p>Σχετίζεται με μειωμένο αριθμό AFC. Καμία σχέση με αριθμό της συγκέντρωσης FSH στον ορό του αίματος την 3η ημέρα και με το μέγεθος των ωοθηκών</p>

2005-2009 ¹⁷⁶	501	Έναρξη μελέτης	Γονιμότητας ζευγαριού ως ΤΤΡ	Οι συμμετέχοντες έκαναν προσπάθειες για να συλλάβουν (ευάλωτος πληθυσμός, τα ευρήματα δεν γίνεται να γενικευτούν σε όλες τις γυναίκες)	Καμία σχέση μεταξύ ΒΡΑ και ΤΤΡ
2008-2011 ¹⁷⁴	1742	Πρώτο τρίμηνο	Γονιμότητας ζευγαριού ως ΤΤΡ	Οι συμμετέχοντες έκαναν προσπάθειες για να συλλάβουν (ευάλωτος πληθυσμός, τα ευρήματα δεν γίνεται να γενικευτούν σε όλες τις γυναίκες)	Καμία σχέση μεταξύ ΒΡΑ και ΤΤΡ

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3

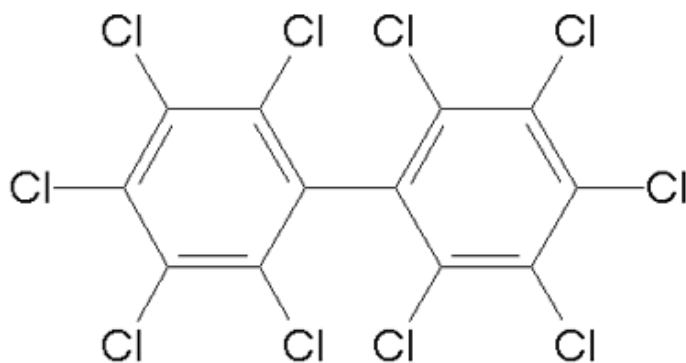
Η ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΤΩΝ ΑΝΘΕΚΤΙΚΩΝ ΧΗΜΙΚΩΝ ΟΥΣΙΩΝ ΣΤΗ ΓΥΝΑΙΚΕΙΑ ΓΟΝΙΜΟΤΗΤΑ

Πολυχλωριωμένα διφαινύλια και οργανοχλωριωμένα παρασιτοκτόνα

Οι οργανοχλωριούχες ενώσεις περιλαμβάνουν τα πολυχλωριωμένα διφαινύλια (PCB's) [ΣΧΗΜΑ 2](#) και το διχλωρο-διφαιλυλοτριχλωροαιθάνιο (DDT) με το κυριότερο προϊόν διάσπασής του το διχλωρο-διφαιλυλοδιχλωροαιθυλένιο (DDE), είναι ανθεκτικές χημικές ουσίες βρίσκονται παντού ως περιβαλλοντικοί ρύποι και χρησιμοποιούνταν έντονα στο παρελθόν σε διάφορες διεργασίες. Επιπλέον είναι ανθεκτικές στη διάσπαση και βιοσυσσωρεύονται στην τροφική αλυσίδα. Τα PCB's και τα οργανοχλωριούχα φυτοφάρμακα βρίσκονται διάχυτα στην ατμόσφαιρα και συσσωρεύονται στο ανθρώπινο σώμα λόγω της υψηλής χημικής αντοχής και της λιποφιλικότητάς που τα διακρίνει. Γενικά τα επίπεδα συγκεντρώσεων των ανθεκτικών χημικών ουσιών στον άνθρωπο μετριούνται στον ορό του αίματος και στο θυλακικό υγρό ενώ των μη ανθεκτικών όπως προαναφέρθηκαν στο προηγούμενο κεφάλαιο αναλύονται κυρίως στα ούρα. Οι μελέτες που έχουν συνδέσει κάποιες σχετικές αρνητικές επιδράσεις της αναπαραγωγής μαζί με τους δείκτες έκθεσης σε αυτή την κατηγορία χημικών ουσιών αποσπούν σημαντικό

ενδιαφέρον. Θετική συσχέτιση μεταξύ του σωματικού βάρους του ανθεκτικού χλωριωμένου ενδοκρινικού διαταράκτη (PCB, DDT και των μεταβολιτών τους ή και άλλα οργανοχλωριωμένα φυτοφάρμακα) και γυναικολογικών προβλημάτων, ιδιαίτερα αυτόματων αποβολών έχει παρατηρηθεί σε έρευνες στη Γερμανία και στην Αμερική^{231,232}.

Τα πολυχλωριωμένα διφαινύλια ανήκουν στην οικογένεια των πολυκυκλικών αρωματικών υδρογονανθράκων (PAH's), είναι 209 ισομερή που προκύπτουν από τις πολύπλοκες βιομηχανικές διαδικασίες. Χρησιμοποιούνται σε ευρύ φάσμα εφαρμογών στους βιομηχανικούς κλάδους χάρη στις ευνοϊκές φυσικοχημικές ιδιότητές τους. Έκθεση μπορεί να επέλθει όταν χρησιμοποιούνται σε ανοιχτά συστήματα ως συστατικό πλαστικοποιητών, μελανών εκτύπωσης, κολλητικών ουσιών, χρωμάτων και παρασιτοκτόνων. Μη επαγγελματική έκθεση συμβαίνει κυρίως μέσω της διατροφής (ειδικά μέσω μολυσμένων ψαριών, κρεάτων και γαλακτοκομικών προϊόντων). Συγκεκριμένα τα PCB's έχουν απαγορευθεί από τη δεκαετία του '70, όμως εξαιτίας της σταθερότητάς τους στο περιβάλλον, της λιποφιλικότητας και της χαμηλής υδατοδιαλυτότητάς τους²³³ παραμένουν στους λιπώδεις ιστούς ζώντας στα οργανικά υγρά και στο φαγητό²³⁴. Η τροφική αλυσίδα είναι η κυριότερη ανθρώπινη έκθεση σε οργανοχλωριωμένες χημικές ενώσεις²³⁵.

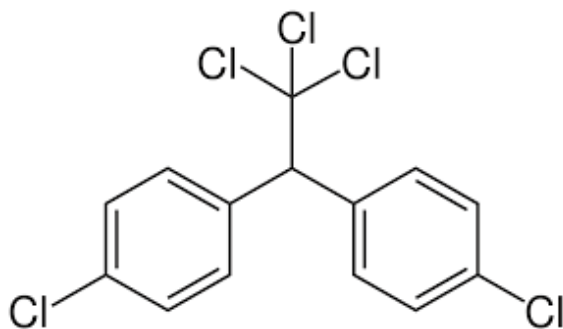


ΣΧΗΜΑ_2

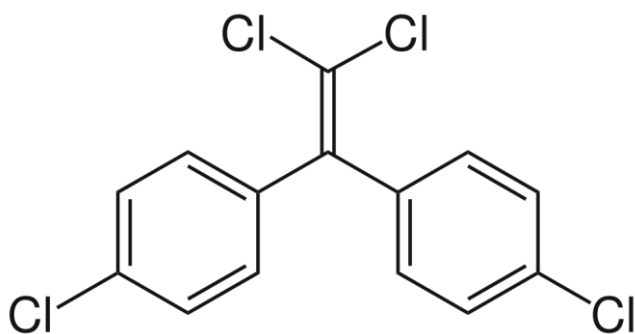
Η πρώτη αναφορά ότι τα πολυχλωριωμένα διφαινύλια προκαλούν αναπαραγωγική βλάβη εντοπίστηκε σε έρευνα στην Ολλανδία και συγκεκριμένα στον πληθυσμό της φώκιας στη Wassen θάλασσα που μειώθηκαν οι γεννήσεις τους λόγω των μολυσμένων απορριμάτων που περιείχαν PCB's και DDE²³⁶. Επίσης σε άλλη μία μελέτη από το New York Angler Cohort στην περιοχή των Great Lakes αποδεικνύεται η σχέση μεταξύ γυναικείας κατανάλωσης ψαριών (μητρική κατανάλωση ψαριών για 3-6 χρόνια) και μειωμένης γονιμότητας²³⁷ ενώ εμπλέκονται και ως αιτία περιορισμού της εμβρυϊκής ανάπτυξης η οποία ταυτίζεται με την μητρική κατανάλωση μολυσμένων ψαριών^{238,239}. Αντιθέτως άλλες έρευνες δεν έχουν ανακαλύψει σχέσεις μεταξύ γυναικείας κατανάλωσης ψαριών και TTP σε περιοχές με υψηλή έκθεση σε PCB's^{240,241,242}. Παράλληλα κλινικές μελέτες έχουν αξιολογήσει τον κίνδυνο των αυτόματων αποβολών και δεν βρήκαν σχέσεις με την έκθεση σε PCB's^{243,244,245} όπως επίσης δεν έχουν υπάρξει μελέτες που να ασχολούνται με την έκθεση σε PCB's και τα αναπαραγωγικά αποτελέσματα σε στείρο πληθυσμό.

Βάση ζωικών πειραμάτων οι αντιστρογονικές, οιστρογονικές και αντιανδρογονικές ιδιότητες ορισμένων συγκεκριμένων PCB's είναι ικανοποιητικά τεκμηριωμένες. Μπορούν να οδηγήσουν σε άμεσες ή έμμεσες επιδράσεις στη λειτουργία της ωθήκης²⁴⁶ όπως ελάττωση βάρους ωθήκης σε θηλυκούς απόγονους²⁴⁷ και αύξηση ωθυλακιώδους ατρησίας²⁴⁸. Αρκετές έρευνες σε θηλαστικά αποδεικνύουν τις αρνητικές επιδράσεις των PCB's στην λειτουργία των ωθηκών, στην ωγένεση και στην εμβρυογένεση, κάποιες και στην διαταραχή του εμμηνορρυσιακού κύκλου²⁴⁹⁻²⁵². Μερικά μείγματα των PCB's επηρεάζουν αρνητικά την γονιμοποίηση των ωαρίων ποντικών²⁵³⁻²⁵⁵ ενώ αποδεικνύεται διαταραχή της ωρίμανσης ωοκυττάρων των βοοειδών και εξασθένηση γονιμότητας σε χαμηλές εκθέσεις (0.01 mg/kg) σε PCB's²⁵⁶. Το πολυχλωριωμένο διφαινύλιο 3,3',4,4'-τετραχλωροδιφαινύλιο έχει βρεθεί ότι μειώνει το δυναμικό της γονιμοποίησης των ωοκυττάρων ποντικών όταν τα θηλυκά ποντίκια τρέφονται με διατροφή που περιλαμβάνει PCB²⁵⁷. Οι επιδράσεις των οργανοχλωριωμένων ενώσεων στην ωρίμανση, γονιμοποίηση και στην πρώιμη εμβρυϊκή ανάπτυξη ωοκυττάρων χοιρινών *in vitro*²⁵⁸ αποκαλύπτει ότι όταν το σύμπλεγμα των ωοκυττάρων αυτών απομονωθούν, ωριμάσουν, γονιμοποιηθούν και καλλιεργηθούν με την παρουσία διαφόρων συγκεντρώσεων οργανοχλωριούχου μείγματος που περιλαμβάνει PCB's, Aroclor 1260, Aroclor 1254, PCB 126, και 3,3',4,4'-τετραχλωροδιφαινύλιο έναντι άλλων μη πολυχλωριωμένων διφαινυλίων, τότε υπάρχει χαρακτηριστική λειτουργική αναπαραγωγική διαταραχή. Έτσι υπάρχουν σαφή στοιχεία μέσω των πειραμάτων σε θηλαστικά ότι η ικανότητα των ωοκυττάρων και η ανάπτυξη του πρώιμου εμβρύου τίθενται σε κίνδυνο με την έκθεση σε PCB's.

Το DDT (διχλωρο-διφαινυλοτριχλωροαιθάνιο) [ΣΧΗΜΑ 3](#) είναι εντομοκτόνο το οποίο μεταβολίζεται σε DDE (διχλωροδιφαινυλοδιχλωροαιθυλένιο), [ΣΧΗΜΑ 4](#) και είναι ανθεκτικός οργανοχλωριούχος ρύπος που ομοίως με τα PCB's είναι λιπόφιλο, μεταβολίζεται αργά και συσσωρεύεται στον λιπώδη ιστό²⁵⁹. Αρκετές από αυτές τις ουσίες πρόσφατα ή στο παρελθόν χρησιμοποιήθηκαν ως φυτοφάρμακα, εντομοκτόνα, διαλυτικά, φαρμακευτικά και βιομηχανικά χημικά. Η ανθρώπινη έκθεση στα παρασιτοκτόνα μπορεί να συμβεί μέσα στους χώρους εργασίας, στο νοικοκυριό και στο γύρω περιβάλλον²⁶⁰ μέσω εισπνοής και μέσω δερματικής επαφής με μολυσμένα εδάφη και ιζήματα²⁶¹. Αν και στη σημερινή περίοδο το DDT έχει απαγορευθεί σε αρκετές δυτικές χώρες από το 1972 για χρήση και για παραγωγή, εντούτοις ακόμη ψεκάζουν στις αναπτυσσόμενες χώρες για να ελέγξουν κάποιες ασθένειες²⁶¹.



ΣΧΗΜΑ_3



ΣΧΗΜΑ_4

Η άμεση οιστρογονική δυναμική του DDT είναι καλά τεκμηριωμένη και ο μεταβολίτης του DDE φέρεται να έχει επίσης αντιανδρογονικές ιδιότητες²⁶². Υπάρχουν αναφορές σε ζωικά πειράματα η αλληλεπίδραση των DDT/DDE με την οδό απόκρισης προγεστερόνης, περιλαμβάνοντας τα εξής: σύνδεση με τους υποδοχείς προγεστερόνης σε διάφορα είδη²⁶³, μειωμένη συχνότητα εμφύτευσης ωαρίων σε ποντίκια που εκτέθηκαν σε DDT, στειρότητα και μείωση συγκέντρωσης προγεστερόνης στον ορό του αίματος σε θηλυκούς αρουραίους²⁶⁴.

Το πεδίο εφαρμογής και η αντοχή αυτών των ενώσεων επισημαίνεται από την ανεύρεση του DDT και του DDE στο 80% των συγκεντρώσεων σε αναλύσεις φυτοφαρμάκων στην επιφάνεια στρώματος ιζήματος²⁶⁵ στον Κόλπο του Σαν Φρανσίσκο. Επιπλέον DDT και DDE ήταν παρόντα στον ορό του αίματος και στα ούρα εγκύων γυναικών που συμμετείχαν στην έρευνα του Child Health and Development της Καλιφόρνιας από την συγκεκριμένη περιοχή του Κόλπου²⁶⁶⁻²⁷⁰. Η ουσιαστική και συστηματική χρήση τους στην Καλιφόρνια ως αγροτικό φυτοφάρμακο από τα μέσα της δεκαετίας του '40 έως του '70 έχει σαφώς αφήσει πίσω τη βιοσυσσώρευσή τους στο περιβάλλον. Παράλληλα με την ανθεκτική τους φύση, αποδεικνύεται από μελέτες ότι τα επίπεδα συγκέντρωσης DDE είναι σχεδόν ίδια σε σύγκριση με εκείνα που προέκυψαν 30 χρόνια νωρίτερα^{232,271}.

Τα φυτοφάρμακα είναι αντιπροσωπευτικό παράδειγμα παράγοντα κινδύνου για τη γυναικεία γονιμότητα και αναπαραγωγική υγεία, όπως και των αυτόματων αποβολών, με άμεση έκθεση μέσω των χειρισμών φυτοφαρμάκων σε αγροτικό περιβάλλον. Σε μελέτη ελέγχου περιπτώσεων 281 γυναικών με διαγνωσμένη στειρότητα σε σύγκριση με 216 γυναίκες που έχουν γεννήσει επιτυχώς ένα παιδί, βρέθηκε η πρώτη ομάδα γυναικών να έχει ιστορικό εργασίας σε γεωργικό κλάδο²⁷². Επίπροσθέτως αποδείχτηκε ότι το μειωμένο ποσοστό γονιμότητας και η μεγαλύτερη διάρκεια TTP σχετίζονται με την εφαρμογή φυτοφαρμάκων και συγκεκριμένα όταν χρησιμοποιούνται παλαιάς μορφής τεχνικές ψεκασμού²⁷³. Έχει εντοπιστεί η σχέση μεταξύ αρνητικών αναπαραγωγικών αποτελεσμάτων στις γυναίκες με τη χρήση και εφαρμογή μειγμάτων ζιζανιοκτόνων όπως επίσης και μυκητοκτόνων⁹⁴. Ορισμένοι άλλοι παράγοντες πιθανόν να σχετίζονται με συγκεκριμένη αύξηση της έκθεσης σε χημικά, όπου συνεχόμενα συνδέονται με περίπου 30% μείωση της γονιμότητας, όπως για παράδειγμα οι ώρες χειρισμού της καλλιέργειας την εβδομάδα, ο ψεκασμός των εντόμων και η χρήση των γαντιών. Η έρευνα της Ontario Farm Family Health σε ζευγάρια που ζούν σε αγροτικά μέρη επιχείρησε το 2012 να προσδιορίσει εκθέσεις σε ποικίλους τύπους φυτοφαρμάκων, χωρίς αποτέλεσμα τελικά σύνδεσης με TTP⁹⁵. Τα δεδομένα αυτής της

μεγάλης έρευνας όμως υπέθεσε ότι οι γυναικείες αναπαραγωγικές δυσλειτουργίες (μειωμένη γονιμότητα, αυξημένος κίνδυνος αποβολών) ίσως να σχετίζονται με την έκθεση σε φυτοφάρμακα και του αντρικού συντρόφου.

Η έκθεση σε DDE σχετίζεται με αυξημένη πιθανότητα αυτόματης αποβολής^{232,274,275} καθώς έχει βρεθεί σε μελέτη ελέγχου περιπτώσεων θετική συσχέτιση μεταξύ αυξημένου επιπέδου συγκέντρωσης DDE στον ορό του αίματος και των αυτόματων αποβολών, όμως τα συμπεράσματα της έρευνας ήταν περιορισμένα λόγω της μεταβλητότητας του χρονικού πλαισίου της συλλογής των δειγμάτων του αίματος²³². Επίσης θεωρείται ίσως σημαντική αιτία πρόκλησης πρόωρου τοκετού στις γυναίκες ο συνδυασμός υψηλών επιπέδων συγκεντρώσεων οργανοχλωριωμένων φυτοφαρμάκων στο αίμα με το γονότυπο *wild type* CYP17 A1A1²⁷⁶.

Έρευνα δημοσιεύθηκε το 2005 που πραγματοποιήθηκε σε πληθυσμό πρόσφατα παντρεμένων Κινέζων γυναικών αναπαραγωγικής ηλικίας και συλλέχθηκαν καθημερινά δείγματα ούρων για μέτρηση των επιπέδων συγκέντρωσης DDT και της ανθρώπινης χοριακής γοναδοτροπίνης (HCG). Τα αποτελέσματα αποκάλυψαν τη σχέση μεταξύ έκθεσης και απόκρισης ανάμεσα στα επίπεδα συγκεντρώσεων DDT την χρονική περίοδο πριν τη σύλληψη και της μεταγενέστερης πρόωρης απώλειας εγκυμοσύνης²⁷⁵. Ωστόσο για DDE και TTP δεν έχουν βρεθεί έρευνες που να διαπιστώσουν και να εξηγήσουν με σαφήνεια τις διάφορες επιπτώσεις στη γονιμότητα ως αποτέλεσμα έκθεσης σε DDE^{277,278}.

Σε μικρή ομάδα πληθυσμού τα υψηλότερα επίπεδα συγκέντρωσης DDE στον ορό του αίματος σε γυναίκες που υποβάλλονται σε θεραπεία υποβοηθούμενης αναπαραγωγής σχετίζονταν με χαμηλά ποσοστά εγκυμοσύνης²⁷⁹ (δεν είναι αρκετά αξιόλογη λόγω έλλειψης δυναμικού αποτελέσματος). Ενδιαφέρουσα είναι η έρευνα που δημοσιεύθηκε το 2003 και αποδεικνύει τη μειωμένη γονιμότητα σε κόρες των οποίων οι μητέρες είχαν εκτεθεί σε υψηλά επίπεδα συγκεντρώσεων DDE και DDT κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης τους, ανάμεσα στο 1960 και 1963, υποθέτοντας έτσι τις επιδράσεις που έχουν στη μήτρα ως ενδοκρινικοί διαταράκτες ομοίως με BPA²⁸⁰. Ο βιολογικός μηχανισμός για τις επιδράσεις του DDT και του μεταβολίτη του DDE στο αναπαραγωγικό δυναμικό παραμένει ακαθόριστος. Αν και οι μελέτες για τις επιδράσεις τους στα κοκκιώδη κύτταρα αποτελούν ένδειξη της ιδιότητας που έχουν ως ενδοκρινικοί διαταράκτες^{281,282}.

Γενικά η έκθεση σε ανθεκτικά χημικά του περιβάλλοντος όπως είναι τα πολυχλωριωμένα διφαινύλια και τα οργανοχλωριωμένα φυτοφάρμακα σχετίζεται με αρνητικά αποτελέσματα έκβασης θεραπείας υποβοηθούμενης αναπαραγωγής και με μειωμένες συγκεντρώσεις της AMH²⁸³(αντιμυλλέριος ορμόνη), επίσης συνδέεται με μειωμένα ποσοστά εμφύτευσης²⁸⁴ και με χαμηλό δείκτη γονιμοποίησης²⁸⁵ ενώ μειώνεται το ποσοστό υψηλής ποιότητας εμβρύων σε σχέση με τα ανακτηθέντα ωοκύτταρα²⁸⁵ και επίσης μειώνονται τα επίπεδα συγκέντρωσης προγεστερόνης και οιστρογόνων^{286,287}. Τέλος η έκθεση σε οργανοχλωριούχες ενώσεις μπορεί να προκαλέσει αλλαγές στον εμμυνορροσιακό κύκλο και στην ωοθηκική λειτουργία⁶.

Μέσω της ανασκόπησης της πρόσφατης βιβλιογραφίας και των νεότερων κειμένων που συνδέει τους επίμονους ανθεκτικούς ρύπους (PCB's, DDT και τα παράγωγά τους) με τα ανθρώπινα αναπαραγωγικά προβλήματα, κυρίως της υπογονιμότητας, υπάρχουν

ισχυρά αποδεικτικά στοιχεία ότι αυτοί οι ρύποι μπορούν να διεισδύσουν στη γυναικεία αναπαραγωγική λειτουργία. Αν και υπογραμμίζεται από τα αποτελέσματα των ερευνών το δυναμικό των αρνητικών αναπαραγωγικών επιδράσεων της έκθεσης σε περιβαλλοντικούς ανθεκτικούς ρύπους, όμως για αυτές τις χημικές ενώσεις τα συμπεράσματα είναι πολύπλοκα και η επίδραση τους την ανθρώπινη γυναικεία γονιμότητα παραμένει αμφιλεγόμενη.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4

Η ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΤΩΝ ΠΟΛΥΚΥΚΛΙΚΩΝ ΑΡΩΜΑΤΙΚΩΝ ΥΔΡΟΓΟΝΑΝΘΡΑΚΩΝ ΣΤΗ ΓΥΝΑΙΚΕΙΑ ΓΟΝΙΜΟΤΗΤΑ

Ένας στους τρεις ενήλικες καπνίζει²⁸⁸. Ο καπνός του τσιγάρου περιέχει πάνω από 4000 χημικά συστατικά²⁸⁹ όπως υδρογονάνθρακες, αλκόολες, φαινόλες, αλδεΐδες κ.α. Οι ουσίες που έχουν μελετηθεί περισσότερο από τον καπνό του τσιγάρου και είναι γνωστή η επιρροή τους στη γυναικεία γονιμότητα είναι οι πολυκυκλικοί αρωματικοί υδρογονάνθρακες (PAH's)²⁹⁰, οι οποίοι από μόνοι τους περιλαμβάνουν περισσότερα από 100 χημικά συστατικά που προκύπτουν από ατελή καύση οργανικών ορυκτών ή μη ορυκτών υλικών. Οι πολυκυκλικοί αρωματικοί υδρογονάνθρακες είναι μεγάλη οικογένεια χημικών ουσιών που περιλαμβάνει μερικά φουράνια, διοξίνες και τα πολυχλωριωμένα διφαινύλια που αναφέρθηκαν στο προηγούμενο κεφάλαιο, το κύριο συστατικό είναι το βενζοπυρένιο B{a}P.

Ο καπνός του τσιγάρου είναι εδώ και πολλά χρόνια γνωστό ότι προκαλεί αλλαγές στην αναπαραγωγική λειτουργία με επίσης αρνητικές επιδράσεις στα ωοκύτταρα αλλά και στο έμβρυο. Πολλές επιδημιολογικές έρευνες και ανασκοπήσεις έχουν αποδείξει ξεκάθαρη σχέση μεταξύ καπνίσματος και μειωμένης γονιμότητας²⁹¹⁻²⁹³. Ο χρόνος για να επιτευχθεί κύηση (TTP) συνεχώς αργοπορεί στους καπνιστές σε σχέση με τους μη καπνίζοντες²⁹⁴. Οι πρώην καπνίζοντες φαίνεται να έχουν επίσης παρόμοιο ποσοστό γονιμότητας, σε σχέση με τους μη καπνίζοντες, υποθέτοντας έτσι ότι η ενεργή έκθεση σε χημικά του καπνού του τσιγάρου κατά τη διάρκεια της θυλακιώδους φάσης ή/και της ωχρινικής φάσης του εμμηνορρυσιακού κύκλου αναστέλλει κανονικές αναπαραγωγικές διεργασίες²⁹².

Μειωμένο ποσοστό ώριμων ωοκυττάρων έχει αποκαλυφθεί σε γυναίκες καπνίστριες που ακολουθούν θεραπεία υποβοηθούμενης αναπαραγωγής^{295,296} ενώ σε βαριά καπνίστριες έχει αποδειχθεί χαμηλό ποσοστό εγκυμοσύνης και δυσλειτουργία ενδομητρίου²⁹⁷. Όλες οι χημικές ουσίες του καπνού του τσιγάρου έχουν τοξική επίδραση στην ωοθήκη και στην αναπαραγωγική λειτουργία, συνδέονται με μεγαλύτερες χρονικές καθυστερήσεις έως ότου επιτευχθεί²⁹⁸ σύλληψη και με μειωμένα αποτελέσματα τεχνολογίας θεραπείας υποβοηθούμενης αναπαραγωγής²⁹⁸. Επιπροσθέτως σε γυναίκες καπνίστριες υπάρχει ένδειξη αυξημένου κινδύνου αυτόματης αποβολής²⁹⁹⁻³⁰¹ όμως δεν υπάρχουν αρκετές μελέτες που να αποσαφηνίζουν αποδεδειγμένα τη σχέση μεταξύ καπνού του τσιγάρου και κινδύνου αυτόματων αποβολών³⁰²⁻³⁰⁴.

Ακόμη μία σημαντική αρνητική επίδραση των πολυκυκλικών αρωματικών υδρογονανθράκων μέσω του καπνίσματος τσιγάρου στη γυναικεία γονιμότητα είναι

ίσως η μείωση του αποθεματικού των ωοθηκών ανάλογα με την έκθεση. Όπως προκύπτει από ζωικά πειράματα ο καπνός του τσιγάρου έχει αρνητικές συνέπειες στη γυναικεία γονιμότητα³⁰⁵ καθώς προκαλεί μείωση διάθεσης του αποθέματος ωοθυλακίων³⁰⁶⁻³⁰⁸ σύμφωνα με τον μηχανισμό απόπτωσης και του οξειδωτικού στρες, ενώ η μείωση παραμένει ακόμη και σε περίπτωση διακοπής τσιγάρου³⁰⁹. Υπάρχουν ενδείξεις ότι οι PAH's προκαλούν ελάττωση του αριθμού των αρχέγονων ωοθυλακίων μέσω του υποδοχέα υδρογονάνθρακα αρυλίου (AhR) που ρυθμίζει την έκφραση της πρωτεΐνης Bax³¹⁰⁻³¹². Επιπλέον δρουν στην ωοθήκη μέσω του AhR που είναι παρών στην επιφάνεια των θυλακικών κυττάρων. Ο υποδοχέας αυτός ανήκει στους παράγοντες αντιγραφής (έχει αναφερθεί στο πρώτο κεφάλαιο) και ενεργοποιεί την πρωτεΐνη Bax, προ-αποπτωτικό γονίδιο και την έκφραση του κυτοχρώματος P450 όπου μετατρέπουν τους πολυκυκλικούς υδρογονάνθρακες ακόμη πιο τοξικά μόρια^{206,305,311}.

Συν τοις άλλοις οι αναλύσεις ανθρώπινων δεδομένων ενισχύουν τη θεωρία ότι το κάπνισμα οδηγεί σε: μείωση δείκτη αποθεματικού ωοθηκών AFC³¹³ αύξηση επιπέδων συγκέντρωσης ωχρινοτρόπου ορμόνης (FSH) στον ορό του αίματος^{313,314} και μείωση των επιπέδων συγκέντρωσης της αντι-μυλλέριου ορμόνης (AMH) στους καπνιστές³¹⁵.

ΠΙΝΑΚΑΣ 7

Επιδρασεις του καπνού στην ωοθηκική λειτουργία

ΜΕΘΟΔΟΣ	ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ
<p>Δεδομένα για ζώα</p> <p>Σε ενήλικα θηλυκά ποντίκια έγινε έκθεση σε DMBA (9,10-διμεθυλβενζ[α]ανθρακένιο, τυπικό PAH's) με εφ' άπαξ ένεση ενδοπεριτοναϊκά</p>	<p>Ενεργοποίηση του AhR, οδηγώντας σε έκφραση του Bax στα ωκύτταρα (προ-αποπτωτικός παράγοντας)³¹¹</p>
<p>Θηλυκά ποντίκια εκτέθηκαν σε καπνό τσιγάρου για 5 ημέρες/βδομάδα για 4,8,9 η 17 εβδομάδες</p>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Μείωση βάρους ωοθηκών και αριθμού αρχέγονων ωοθυλακίων ▪ Αύξηση οξειδωτικού στρες ▪ Δεν προκλήθηκε απόπτωση³⁰⁷
<p>Ρινική έκθεση θηλυκών ποντικιών σε καπνό τσιγάρου-Ανάλυση τοξικότητας ωοθηκών</p>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Μείωση αρχέγονων ωοθυλακίων ▪ Μείωση αποθεματικού ωοθυλακίων AFC μέσω απόπτωσης και οξειδωτικού στρες²⁹⁸

Δεδομένα για ανθρώπους

Επίδραση του καπνού του τσιγάρου στον δείκτη AFC και FSH σε 188 γυναίκες καπνίστριες μεταξύ 22 και 49 ετών

Το χρόνιο κάπνισμα συνδέεται με υψηλά ποσοστά συγκέντρωσης FSH στον ορό του αίματος αλλά δεν υπάρχει σημαντική διαφορά στον δείκτη AFC³¹⁶

Ανάλυση 111 ασθενών που είναι υποθεραπεία για γονιμότητα	Σημαντική μείωση επιπέδων συγκέντρωσης AMH στους καπνίζοντες ³¹⁵
Ανάλυση του δείκτη AFC και του επιπέδου συγκέντρωσης FSH σε 296 γυναίκες, συμπεριλαμβανομένων 102 καπνιστριών	<ul style="list-style-type: none">Μείωση δείκτη AFC καιΑύξηση συγκέντρωσης FSH στις καπνίστριες συσχετιζόμενα με τα χρόνια κάπνισματος³¹³

Αρκετές συστηματικές μελέτες και μετα-αναλύσεις της βιβλιογραφίας που αφορούν κάπνισμα και υπογονιμότητα έχουν δημοσιευθεί παρέχοντας συστηματική αρνητική σχέση μεταξύ γυναικείας έκθεσης σε καπνό τσιγάρου και δυναμικού γονιμότητας. Ταυτόχρονα ο καπνός του τσιγάρου με τα χημικά συστατικά του διαθέτουν ουσιώδη κλινικά και επιστημονικά δεδομένα που υποστηρίζουν τις επιπτώσεις που έχουν στη μείωση της ποιότητας και ποσότητας των ωοκυττάρων και απο το μέγεθος της διαθέσιμης έρευνας αποκαλύπτονται οι αρνητικές επιδράσεις στη γυναικεία γονιμότητα.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5

Η ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΤΩΝ ΟΡΓΑΝΙΚΩΝ ΔΙΑΛΥΤΩΝ ΣΤΗ ΓΥΝΑΙΚΕΙΑ ΓΟΝΙΜΟΤΗΤΑ

Στους οργανικούς διαλύτες συγκαταλέγεται μεγάλος αριθμός ενώσεων διαφορετικής χημικής δομής που ανήκουν σε διάφορες χημικές ομάδες. Οι αρωματικοί υδρογονάνθρακες είναι μία ομάδα απο αυτές, στους οποίους ανήκουν το βενζόλιο (συστατικό των καυσίμων), τα ξυλόλια και το τολουόλιο (περιέχονται στα χρώματα), άλλες ομάδες είναι οι υδρογονάνθρακες, οι αιθέρες γλυκόλης και οι ακετόνες (χρησιμοποιούνται ευρέως στη βιομηχανία). Οι οργανικοί διαλύτες χρησιμοποιούνται ευρέως στα συνεργεία επισκευής αυτοκινήτων, ηλεκτρονικά, στεγνοκαθαριστήρια, προϊόντα προσωπικής υγιεινής φροντίδας, κόλλες και άλλους βιομηχανικούς κλάδους, με συνέπεια οι επαγγελματικοί πληθυσμοί να σχετίζονται με υψηλό κίνδυνο έκθεσης.

Αν και δεν υπάρχουν ολοκληρωμένα δεδομένα για την αξιολόγηση της σχέσης μεταξύ έκθεσης σε συγκεκριμένους διαλύτες και των διαταραχών στην αναπαραγωγή, είναι όμως κοινό αποδεκτό ότι οι ενώσεις αυτής της ομάδας προκαλούν διαταραχές στην ανθρώπινη αναπαραγωγή. Κάποιες μελέτες έχουν ερευνήσει τη γυναικεία έκθεση σε οργανικούς διαλύτες και τα αποτελέσματα έδειξαν ότι η καθημερινή ή υψηλή έκθεση αυξάνει σημαντικά τον κίνδυνο υπογονιμότητας^{317,318}. Στον άνθρωπο έκθεση σε διαλύτες γίνεται μέσω εισπνοής και/ή μέσω του δέρματος.

Οι αιθέρες γλυκόλης είναι κατηγορία οργανικών διαλυτών που χρησιμοποιούνται σε βιομηχανικές εφαρμογές αλλά και σε ποικιλία κοινών καταναλωτικών προϊόντων όπως: υγρά σαπούνια, καλλυντικά, αρώματα, νερομπογιές και προϊόντα καθαρισμού, λόγω του χαμηλού κινδύνου οξείας τοξικότητας και της υψηλής ανάμειξης με νερό και λάδι. Περισσότεροι από 30 διαφορετικοί αιθέρες της αιθυλενογλυκόλης και προπυλενογλυκόλης χρησιμοποιούνται χωρίς να έχουν την ίδια τοξικότητα. Όμως η περισσότερη έρευνα που έχει πραγματοποιηθεί για τους αιθέρες γλυκόλης εστιάζεται στη βιομηχανική χρήση και ιδιαιτέρως των ημι-αγωγών, ενώ φαίνεται να οδηγείται σε εκτεταμένη έκθεση από την προσθήκη τους σε προϊόντα καθαρισμού και προσωπικής φροντίδας.

Σύμφωνα με ζωικά πειράματα διάφοροι αιθέρες γλυκόλης έχουν αποδεδειγμένα αρνητικές επιδράσεις στην ωθητική λειτουργία³¹⁹. Οι τοξικές επιδράσεις των αιθέρων γλυκόλης μπορούν να συμβούν έμμεσα και από τους αλκοξυκαρβοξυλικούς μεταβολίτες, που απεκκρίνονται ταχέως στα ούρα³²⁰. Έρευνες σε γυναίκες που εργάζονται σε εργοστάσια ημιαγωγών συνδέουν την έκθεση σε αιθέρες γλυκόλης με διατάραξη εμμηνορρυσιακών κύκλων³²¹ και αυτόματων αποβολών^{322,323}. Σχέσεις της έκθεσης σε αιθέρες γλυκόλης και TTP έχουν εξεταστεί σε έρευνα σε 519 γυναίκες³²⁴ και συγκεκριμένα μελετήθηκαν 8 μεταβολίτες: μεθοξοξικό οξύ (MAA), μεθοξυ-αιθοξυ οξικό οξύ (MEAA), αιθοξοξικό οξύ (EAA), αιθοξυ-αιθοξοξικό οξύ (EEAA), 2-βουτοξοξικό οξύ (BAA), προπυοξοξικό οξύ (PAA), φαινοξοξικό οξύ (PhAA) και 2-μεθοξυπροπιονικό οξύ (2MPA) αναφέροντας τα υψηλά επίπεδα συγκέντρωσης PhAA να σχετίζονται με μεγαλύτερης διάρκειας TTP. Κανένας από τους υπόλοιπους επτά μεταβολίτες αιθέρων γλυκόλης δεν έδειξαν να έχουν στατιστικά σημαντικές σχέσεις.

Επιπλέον οργανικοί διαλύτες όπως το υπερχλωροαιθυλένιο, η τολουίνη και το ξυλόλιο συχνά συνδέονται με δυσμενή αναπαραγωγικά αποτελέσματα⁸⁵, ενώ το 4-βινυλοκυκλοεξένιο μπορεί επίσης να επηρεάσει τη γυναικεία γονιμότητα τροποποιώντας ενδεχομένως το αποθεματικό των ωοθυλακίων^{325,326}. Επιπροσθέτως υπάρχει σχέση μεταξύ επαγγελματικής έκθεσης σε βρωμοπροπάνιο (2BP) και πρόωρης ωθητικής ανεπάρκειας^{327,328} σε γυναίκες εργαζόμενες εκτεθειμένες σε 2BP, όπως για παράδειγμα οι 16 από τις 26 γυναίκες που εργάζονταν σε κορεάτικο εργοστάσιο ηλεκτρονικών εξαρτημάτων και είχαν εκτεθεί σε υψηλής ποιότητας 2BP από 4 έως 16 μήνες και διαγνώστηκαν με πρόωρη ωθητική ανεπάρκεια σύμφωνα με τα επίπεδα συγκέντρωσης της FSH.

Έκθεση σε οργανικούς διαλύτες έχουν επίσης οι γυναίκες που εργάζονται ως κομμώτριες μέσω των σπρέι μαλλιών, καθώς έχει αναφερθεί ότι οι αισθητικοί και οι κομμώτριες έχουν υψηλό κίνδυνο να παρουσιάσουν αναπαραγωγικές διαταραχές όπως υπογονιμότητα και πρόωρο τοκετό^{329,330}. Άλλη μια κατηγορία γυναικών που επηρεάζεται η γονιμότητά τους από οργανικούς διαλύτες είναι οι γυναίκες βενζινοπώλες, καθώς υπάρχουν ενδείξεις αυξημένου κινδύνου αυτόματων αποβολών που σχετίζονται με έκθεση σε βενζίνη³³¹. Σε σύγχρονη έρευνα στη Νιγηρία ερευνήθηκε η αναπαραγωγική τοξικότητα των συστατικών της βενζίνης ανάμεσα σε 117 γυναίκες βενζινοπώλες και σε 118 γυναίκες ίδιας ηλικίας (ομάδα ελέγχου), με αποτέλεσμα συγκριτικά η εισπνοή βενζίνης διέκοψε την ωθητική λειτουργία, προκαλώντας διαταραχές εμμηνορρυσιακού κύκλου και τροποποίησε τα επίπεδα των

αναπαραγωγικών ορμονών στις γυναίκες βενζινοπώλες³³². Επιπλέον σε γυναίκες που εκτέθηκαν στο βενζόλιο και στις ομόλογες ενώσεις του, καθώς και στο στυρόλιο και στο τριχλωραιθυλένιο παρατηρήθηκε ότι αυξήθηκαν οι περιπτώσεις ακανόνιστης και παρατεταμένης, συχνά έντονης και επώδυνης έμμηνου ρύσης. Διαταραχές του εμμηνορρυσιακού κύκλου παρατηρήθηκαν και σε γυναίκες που εργάζονται σε βιομηχανίες διύλισης πετρελαίου και ελαστικών.

Η έρευνα για τις επιδράσεις των οργανικών διαλυτών στη γυναικεία γονιμότητα είναι περιορισμένη, αν και σημαντική βιβλιογραφία συνοψίζει τις συνδέσεις μεταξύ περιβαλλοντικών και επαγγελματικών εκθέσεων σε οργανικούς διαλύτες με τη γονιμοποίηση αλλά σύμφωνα με τη γνώση που διαθέτουμε δεν υπάρχουν προηγούμενες συστηματικές ανασκοπήσεις που να εξετάζουν τη βαρύτητα αυτών των αποδεικτικών στοιχείων. Χρειάζεται να γίνει επιπλέον έρευνα και αναπαραγωγή αυτών των αποτελεσμάτων πριν εξαχθούν συμπεράσματα, καθώς υπάρχει έλλειψη έρευνας ανάμεσα σε γονιμοποίηση και έκθεση σε οργανικούς διαλύτες αφήνοντας κρίσιμα κενά στη γνώση.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 6

Η ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΤΩΝ ΒΑΡΕΩΝ ΜΕΤΑΛΛΩΝ ΣΤΗ ΓΥΝΑΙΚΕΙΑ ΓΟΝΙΜΟΤΗΤΑ

Οι επιδράσεις των μετάλλων στη γυναικεία γονιμότητα μπορεί να ξεκινάει από τη δράση τους σε διάφορα στάδια της γυναικείας ανάπτυξης από την εμβρυϊκή ζωή μέχρι την ωριμότητα και περιλαμβάνει δείκτες όπως υπογονιμότητα, ενδομήτρια καθυστέρηση ανάπτυξης και αυτόματες αποβολές. Λόγω της δυσκολίας να αποκτηθούν πληροφορίες που αφορούν τις επιδράσεις των μετάλλων στο γυναικείο αναπαραγωγικό σύστημα, οι αποδείξεις συνήθως περιορίζονται σε ζωικά πειραματικά μοντέλα και σε μελέτες γονιμότητας και αυτόματων αποβολών.

Με βάση τα σημερινά δεδομένα παρέχονται ανησυχητικά σημάδια για το γυναικείο αναπαραγωγικό σύστημα που είναι ευάλωτο σε τοξικούς παράγοντες καθώς το δυναμικό των γυναικών που εκτίθεται σε μέταλλα αυξάνεται παγκοσμίως. Εκτιμάται ότι οι περισσότερες από τις εργαζόμενες γυναίκες είναι στην αναπαραγωγική ηλικία, οι μισές εργαζόμενες γυναίκες εκτίθενται σε μέταλλα κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης και 20% σε δυνητικά ανησυχητικές ουσίες^{85,333-336}.

Προς το παρόν όμως δεν είναι σαφές αν η έκθεση σε τοξικά μέταλλα όπως ο μόλυβδος, ο υδράργυρος και το κάδμιο έχουν βλαβερές συνέπειες στη γυναικεία αναπαραγωγή ενώ ανιχνεύονται στο ανθρώπινο θυλακίωδες υγρό^{337,338}. Η γνώση για τη βλάβη στο αναπαραγωγικό γυναικείο σύστημα από βαρέα μέταλλα είναι περιορισμένη, μπορεί να είναι απ'ευθείας με επίδραση σε συγκεκριμένα αναπαραγωγικά όργανα-στόχους ή έμμεσα όταν τα μέταλλα δρουν ως ενδοκρινικοί διαταράκτες. Μερικές πειραματικές μελέτες υποθέτουν τον αυξημένο κίνδυνο αποβολών, εμβρυϊκών δυσπλασιών και των πρόωρων τοκετών εξαιτίας της έκθεσης σε βαρέα μέταλλα³³⁹.

ΜΟΛΥΒΔΟΣ

Η έκθεση σε μόλυβδο στο περιβάλλον γίνεται μέσω της τροφής, του πόσιμου νερού, του αέρα και της σκόνης³⁴⁰ ενώ τα αρνητικά αποτελέσματα εξίσου στο γυναικείο και στο αντρικό αναπαραγωγικό σύστημα είναι γνωστά για περισσότερο απο αιώνα. Υπογονιμότητα³⁴¹, αυτόματες αποβολές και εμβρυϊκοί θάνατοι έχουν αναφερθεί λόγω γυναικείας επαγγελματικής έκθεσης σε μόλυβδο. Αν και πρώιμες μελέτες έχουν συσχετίσει συνήθως αυτά τα αποτελέσματα με υψηλά επίπεδα έκθεσης, αποδείξεις που να είναι αποτέλεσμα χαμηλής έως και μέτριας έκθεσης παραμένουν ασαφείς. Η βιβλιογραφία για έκθεση σε υψηλά επίπεδα συγκέντρωσης σε μόλυβδο παρέχει αρκετά αποδεικτικά στοιχεία³⁴².

Σε πειραματικά ζωικά μοντέλα σύμφωνα με τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας η έκθεση σε μόλυβδο έχει δείξει ότι μειώνει το μέγεθος των νεογνών, το βάρος τους και το ποσοστό επιβίωσης τους καθώς επίσης μεταβάλλει την ωρίμανση του θηλυκού γυναικείου αναπαραγωγικού συστήματος και παρεμποδίζει τη λειτουργία σεξουαλικής ωρίμανσης των ζώων³⁴³. Δεδομένα υποθέτουν ότι εμποδίζεται η διέγερση των στεροειδών ορμονών στο ενδομήτριο^{344,345} ενώ άλλα αποτελέσματα στην αναπαραγωγική ικανότητα δεν έχουν παρατηρηθεί³⁴⁶.

Σε έρευνα που διεξήχθη με ερωτηματολόγιο σε 500 γυναίκες που δούλευαν σε χυτήριο τη χρονική περίοδο από το 1930 έως το 1959 έδειξε ότι το ποσοστό των αυτόματων αποβολών ήταν 17% στις γυναίκες που εργάζονταν πριν την εγκυμοσύνη και ζούσαν κοντά στο χυτήριο ενώ 13.9% ήταν το ποσοστό στις γυναίκες που εργάζονταν κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης³⁴⁷. Σε άλλη μελέτη έχουν συγκριθεί τα ποσοστά αυτόματων αποβολών μεταξύ 304 γυναικών που ζουν κοντά σε χυτήρια μολύβδου σε σχέση με 335 μη εκτεθειμένες γυναίκες. Τα επίπεδα συγκέντρωσης μολύβδου ήταν περίπου 150mg/L έναντι 50mg/L³⁴⁸, τα ποσοστά αυτόματων αποβολών στην πρώτη εγκυμοσύνη ήταν παρόμοια, υποθέτοντας ότι τα αναφερόμενα χαμηλά επίπεδα έκθεσης του περιβάλλοντος δεν σχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο αποβολής. Άλλες αναφορές δεν υπάρχουν που να παρέχουν ουσιαστικές αποδείξεις χαμηλής έως μέτριας έκθεσης σε μόλυβδο σε σχέση με αυξημένο κίνδυνο αυτόματης αποβολής³⁴⁹.

Ο μόλυβδος μπορεί να επεμβαίνει στον άξονα υποθάλαμος-υπόφυση-ωοθήκη σε διαφορετικά επίπεδα τροποποιώντας την έκκριση της προλακτίνης, των στεροειδών και θυρεοειδών ορμονών³⁵⁰⁻³⁵¹ όπως επίσης η επαγγελματική έκθεση σε μόλυβδο μπορεί να προκαλέσει μικρότερους εμμηνορρυσιακούς κύκλους³⁵². Σε μελέτη το 2014 συγκρίθηκαν τα ποσοστά συγκέντρωσης μολύβδου ανάμεσα σε 33 στείρες γυναίκες και σε 32 γόνιμες γυναίκες, τα δείγματα συλλέχθηκαν από την 20^η-24^η ημέρα του εμμηνορρυσιακού κύκλου μέσω βιοψίας ενδομητρίου με αποτέλεσμα το ποσοστό ανίχνευσης του μολύβδου ήταν 15% στις στείρες γυναίκες ενώ μόλις 3% στις γόνιμες γυναίκες³⁵³.

ΥΔΡΑΡΓΥΡΟΣ

Υπάρχουν ορισμένες μελέτες που συνδέουν την έκθεση σε υδράργυρο με την αναπαραγωγική τοξικότητα. Η κυριότερη περιβαλλοντική πηγή του υδραργύρου είναι η υδρόβια τροφική αλυσίδα που είναι σημαντική πηγή βιοσυσσώρευσης. Οι Environmental Protection Agency και National Research Council συνιστούν τα επίπεδα

συγκέντρωσης υδραργύρου στο αίμα να είναι λιγότερα από 0.5 μg/L ενώ στις τρίχες των μαλλιών λιγότερα από 0.1 μg/g³⁵⁴. Σε έρευνα στο Σαν Φρανσίσκο σε ασθενείς που στο διαιτολόγιό τους είχαν μεγάλη κατανάλωση ψαριών, τα επίπεδα συγκέντρωσης υδραργύρου στο αίμα είχαν υπερβεί τα συνιστώμενα επίπεδα³⁵⁵.

Ο γενικός πληθυσμός μπορεί να εκτεθεί σε τρεις μορφές του υδραργύρου, τη στοιχειακή, την ανόργανη και την οργανική. Ο στοιχειακός υδράργυρος αποδεδειγμένα αυξάνει την συχνότητα αυτόματων αποβολών και προκαλεί ανώμαλη εμμηνόρροια ή σοβαρή δυσμηνόρροια καθώς επίσης η έκθεση σε οργανικό υδράργυρο θα μπορούσε να αυξάνει τον κίνδυνο αυτόματης αποβολής και γενετικών ανωμαλιών στο έμβρυο³⁵⁶⁻³⁵⁸.

Ο υδράργυρος φαίνεται να είναι τοξικός στα έμβρυα βάσει ζωικών πειραμάτων, ενώ τα αυξημένα επίπεδα συγκέντρωσης υδραργύρου στο αίμα σχετίζονται με αποτυχία σύλληψης και με απορροφήσεις εμβρύων³⁵⁹. Ο αριθμός των αρνητικών αποτελεσμάτων που έχουν περιγραφεί σε έκθεση σε υδράργυρο περιλαμβάνει τροποποιήσεις στην ωορρηξία και στον κύκλο της (παρατεταμένοι κύκλοι ωορρηξίας) και διαφορές στα επίπεδα συγκέντρωσης προγεστερόνης και οιστραδιόλης. Σε θηλυκές μαϊμούδες που τα επίπεδα του Hg στο αίμα ήταν μεγαλύτερα από 1 ppm σχετίζονταν με μειωμένο ποσοστό εγκυμοσύνης και αυξημένο ποσοστό αποβολών³⁶⁰. Επίσης ανόργανος υδράργυρος ανιχνεύθηκε μέσω φωτοχημικών τεχνικών στα ωοθυλάκια και στο ωχρό σωματίο των ποντικών έπειτα από χρόνια κατάποση χλωριούχου υδραργύρου (HgCl₂) 1mg/ημέρα για 12 βδομάδες ενώ επιμηκύνθηκε και ο κύκλος ωορρηξίας σε αυτά τα ζώα³⁶¹. Μειωμένη ωορρηξία παρατηρήθηκε στον τρίτο κύκλο ωορρηξίας σε χάμστερ που λάμβαναν 1 mg HgCl₂/kg τις 4 ημέρες του κάθε κύκλου ωορρηξίας³⁶². Τέλος έχουν παρατηρηθεί αλλαγές στα επίπεδα συγκέντρωσης της ωχρινότροπου και θυλακιοτρόπου ορμόνης σε χάμστερ που έλαβαν υδράργυρο ενέσιμα³⁶³, χωρίς όμως ο ρόλος αυτών των τροποποιήσεων να είναι ξεκάθαρος.

Περιορισμένα δεδομένα είναι διαθέσιμα από επιδημιολογικές έρευνες που να αποδεικνύουν ότι ο υδράργυρος διαταράσσει τη γυναικεία αναπαραγωγική λειτουργία. Οι πιο πρόσφατες έρευνες έχουν παρατηρήσει αλλαγές στον εμμηνορρυσιακό κύκλο στις γυναίκες που εκτίθενται σε υψηλά επίπεδα αναθυμιάσεων υδραργύρου (μεταλλικού) σε χώρο εργασίας³⁶⁴. Η μειωμένη γονιμότητα έχει παρατηρηθεί σε εργαζόμενες στον τομέα της οδοντιατρικής υγείας όπου υπάρχει αυξημένη έκθεση σε ενώσεις ανόργανου υδραργύρου³⁶⁵. Οι γυναίκες οδοντίατροι που ασχολούνται με το αμάλαμα εμφανίζουν μειωμένη πιθανότητα σύλληψης³⁶⁵.

Σε μελέτη ελέγχου στο Χόνγκ Κονγκ βρέθηκαν οι συγκεντρώσεις υδραργύρου στο αίμα σε γυναίκες με ανεξήγητη στειρότητα που υποβάλλονταν σε θεραπεία υποβοηθούμενης γονιμότητας να είναι αισθητά υψηλότερες σε σχέση με τις γόνιμες γυναίκες³⁶⁶. Οι υψηλές συγκεντρώσεις υδραργύρου σχετίστηκαν με υψηλή κατανάλωση θαλασσινών.

ΚΑΔΜΙΟ

Υπάρχουν λίγα δεδομένα που να συνδέουν τις επιδράσεις του καδμίου στην ανθρώπινη γυναικεία αναπαραγωγική λειτουργία. Επιδημιολογικές μελέτες δεν έχουν ανακαλύψει αναπαραγωγικές επιδράσεις της έκθεσης σε κάδμιο σε αντίθεση με

πειραματικές αποδείξεις απο μελέτες σε ζώα. Η κύρια οδός ανθρώπινης έκθεσης σε κάδμιο είναι μέσω της κατάποσης και κυρίως υπάρχει προβληματισμός για την τοξικότητα του καδμίου στη χρόνια έκθεση³⁶⁷. Εικάζεται το κάδμιο να είναι μία απο τις αιτίες της ανεξήγητης στειρότητας.

Ύστερα απο οξεία και υψηλής δόσης χορήγηση καδμίου σε ποντίκια φάνηκε να επηρεάζει το κάδμιο γυναικεία αναπαραγωγικά τελικά σημεία, ως αποτέλεσμα αιμορραγικές αλλαγές στην ωοθήκη, στη μήτρα και στον κύκλο ωορρηξίας³⁶⁸, ενώ επίσης αυξήθηκε το βάρος της μήτρας σε συνδυασμό με πολλαπλασιασμό του ενδομητρίου και επαγωγής των υποδοχέων προγεστερόνης που μιμούνται την επίδραση των οιστρογόνων. Σε ποντίκια έκθεση σε σκόνη οξειδίου του καδμίου είχε ως αποτέλεσμα την αύξηση του κύκλου ωορρηξίας και διαταραχής της ωορρηξίας. Όμως αυτές οι επιδράσεις γενικά παρατηρήθηκαν ύστερα απο υψηλή δόση και οξεία έκθεση σε κάδμιο και ως εκ τούτου παρέχουν ελάχιστες πληροφορίες για τρέχουσες ανθρώπινες εκθέσεις³⁶⁹.

Μελέτη ελέγχου έδειξε τα επίπεδα της θυλακιοτρόπου ορμόνης (FSH) να έχουν θετική συσχέτιση με τα επίπεδα συγκέντρωσης του καδμίου στον ορό του αίματος γυναικών³⁷⁰. Ενώ σε άλλη μελέτη έχει βρεθεί το κάδμιο να μειώνει την παραγωγή της ανθρώπινης χοριακής γοναδοτροπίνης³⁷¹. Επιπλέον σε άλλη μελέτη το ποσοστό ανίχνευσης και το επίπεδο έκθεσης του καδμίου σε δείγματα ενδομητρίου είχαν ολοφάνερες διαφορές μεταξύ στειρών και γόνιμων γυναικών (αναλογία ανίχνευσης 91% έναντι 34%)³⁵³. In vitro μελέτες έχουν δείξει επιδράσεις στη στεροειδογένεση στα θυλακικά κύτταρα³⁷². Περισσότερες μελέτες πρέπει να γίνουν για να καθοριστεί αν η έκθεση σε κάδμιο σε χαμηλές δόσεις μπορεί να ενεργήσει ως αναπαραγωγική τοξική ουσία.

Οι περισσότερες δημοσιευμένες μελέτες αναφέρονται στις επιδράσεις ενός και μόνο μετάλλου, αν και η έκθεση του ανθρώπου συνδυάζει και τοξικά και βασικά μέταλλα που μπορούν να αλληλεπιδρούν. Χρειάζεται περαιτέρω έρευνα που εκτός της αξιολόγησης των επιπτώσεων ενός μετάλλου στην αναπαραγωγική υγεία, θα πρέπει να λαμβάνεται υπ' όψιν και η συνεισφορά και άλλων μετάλλων και παραγόντων. Πρέπει να γίνουν περισσότερες έρευνες και μελέτες για να διευρυνθούν οι γνώσεις μας στη διευκρίνιση των ρόλων των διαφόρων βαρέων μετάλλων στη γυναικεία γονιμότητα.

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Αν και η επιδημιολογική βιβλιογραφία που αφορά την επίδραση των χημικών ουσιών στη γυναικεία γονιμότητα αυξάνεται, τα αποδεικτικά στοιχεία που υποστηρίζουν τη σχέση ανάμεσα σε επίπεδα συγκεντρώσεων ανθεκτικών ή/και μη ανθεκτικών χημικών ουσιών στα ούρα ή/και στον ορό του αίματος των γυναικών και σε υπογονιμότητα παραμένουν περιορισμένα. Υπάρχουν διάφοροι παράγοντες που συντελούν στα αντιφατικά αποτελέσματα μεταξύ των ερευνών. Όπως υπογραμμίζεται, το κάθε ξεχωριστό αποτέλεσμα των διαφορετικών χημικών ουσιών εξαρτάται απο την αξιολόγηση της έκθεσης, απο τον διαφορετικό τρόπο ζωής, απο την ηλικία, απο το σωματικό βάρος, απο τη διάγνωση της στειρότητας, απο τη φυλή, απο τον τρόπο και την δόση της έκθεσης αλλά και απο τη συνέργεια με άλλα χημικά συστατικά. Γενικά αναγνωρίζεται οτι σπανίως ή και ποτέ δε συμβαίνει έκθεση σε ένα μόνο χημικό στοιχείο

και η ενδοκρινική διαταραχή συχνά δεν οφείλεται στην επίδραση ενός και μόνο χημικού συστατικού αλλά στην επίδραση μειγμάτων χημικών ουσιών σε χαμηλές δόσεις έκθεσης^{373,374}. Επιπλέον, αν και η έκθεση σε ορισμένους ενδοκρινικούς διαταράκτες όπως είναι η δισφαινόλη Α και οι φθαλικές ενώσεις μπορεί να βρίσκεται σε φθίνουσα πορεία, έκθεση σε ορισμένες άλλες ολοένα αυξάνεται (π.χ. δισφαινόλη S και F). Μελλοντικές έρευνες πρέπει να εστιάσουν σε προσθήκη στην αξιολόγηση αυτών των καινούριων χημικών ενώσεων και τρέχουσες έρευνες πρέπει να αξιολογήσουν τις δυνητικές επιδράσεις αυτών στην γυναικεία αναπαραγωγή.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ-ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Τα αποτελέσματα της βιβλιογραφικής ανασκόπησης υποδεικνύουν ότι αν και δυνητικά υπάρχει λόγος ανησυχίας για τις αρνητικές επιδράσεις των χημικών ουσιών, ανθεκτικών και μη, στη γυναικεία γονιμότητα, καθώς βρίσκονται σε πολλές χρήσεις της καθημερινής ζωής και σε αρκετά προϊόντα όπως στα πλαστικά, στα καλλυντικά και στα προϊόντα προσωπικής φροντίδας, ενώ ανιχνεύονται επίσης στην τροφική αλυσίδα, η έλλειψη έρευνας και μελέτης στην ανθρώπινη γονιμότητα έχει αφήσει κρίσιμα κενά γνώσης. Οι φθαλικές ενώσεις έχουν περισσότερο μελετηθεί από όλες τις υπόλοιπες, ενώ τα δυσμενή αποτελέσματα στη γυναικεία γονιμότητα από έκθεση σε οργανικούς διαλύτες δεν είναι σαφή. Σε σχέση με το χρόνο για να επιτευχθεί σύλληψη (TTP) υπάρχουν ελάχιστες έως και καθόλου ενδείξεις που να συσχετίζονται με έκθεση σε BPA και PCB's, ενώ οι μελέτες και οι επιδημιολογικές έρευνες που υποστηρίζουν τη σχέση μεταξύ ορισμένων χημικών ουσιών με το αποθεματικό των ωοθηκών και την έκβαση θεραπείας υποβοηθούμενης αναπαραγωγής παραμένουν ελάχιστες. Πρέπει να γίνουν αυστηρότερες μελέτες για πλήρη αξιολόγηση των επιδράσεων αυτών των ενώσεων και οι μελλοντικές έρευνες να κατανοήσουν καλύτερα τις επιδράσεις των χημικών ενδοκρινικών διαταρακτών και τους διαφορετικούς τρόπους δράσης τους.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Boivin J., Bunting L., Collins JA., Nygren KG. (2007). International estimates of infertility prevalence and treatment-seeking: potential need and demand for infertility medical care. *Hum Reprod.*22:1506-12.
2. Kelly-Weeder S., Cox CL. (2006). The impact of lifestyle risk factors on female infertility. *Women Health.* 44:1-23.
3. Luoma, Jon R., (2005). *Challenged Conceptions: Environmental Chemicals and Fertility*
4. Giudice, L.C., (2006). Infertility and the Environment: The medical context. *Seminars in Reproductive Medicine* 24:129-133.
5. Crain, A.D., Janssen, S., Edwards, T., Heindel, J., Ho, S.M., Hunt, P., Guillette L.J. (2008). Female reproductive disorders: The roles of endocrine disrupting compounds and developmental timing. *Fertility and Sterility*, 90:911–940.

6. Mendola, P., Messer, L.C., & Rappazzo, K. (2008). Science linking environmental contaminant exposures with fertility and reproductive health impacts in the adult female. *Fertility and Sterility*, 89:81–94.
7. Bremer S, Cortvrindt R, Daston G, Eletti B, Mantovani A, Maranghi F, Pelkonen O, Ruhdel I, Spielmann H.(2005). Reproductive and Developmental Toxicity. *Altern Lab Anim*, 33:183–209.
8. Dodds E.C. and W.Lawson (1938). «Molecularstructure, in relation to estrogenic activity compounds without a phenantremenucleus Proceedings of the Royal Society of London (Series B) 118:222-232.
9. Wetherill, Y. B., Akingbemi, B. T., Kanno, J., McLachlan, J. A., Nadal, A., Sonnenschein, C., Watson, C. S., Zoeller, R. T. & Belcher, S. M. (2007). In vitro molecular mechanisms of bisphenol A action. *Reprod. Toxicol.* 24:178 – 198
10. Sallmen, M & Lindbohm, M-L, (2006). 'Pesticides, lead and solvents: pregnancy outcome and fertility' *Tijdschrift voor bedrijfs- en verzekeringsgeneeskunde*.
11. Caserta D, Bordi G, Ciardo F, Marci R, LaRocca C, Tait S, et al., (2013). The influence of endocrine disruptors in a selected population of infertile women. *Gynecol Endocrinol* 29:444-447.
12. Ernhart CB and Greene T. Postpartum changes in maternal blood lead concentrations (1992). 49:11-13.
13. Nachtigall, R.D., (2006). International disparities in access to infertility services. *Fertil. Steril.* 85:871–875.
14. Jungwirth, A., Giwercman, A., Tournaye, H., Diemer, T., Kopa, Z., Dohle, G., et al., (2012). European Association of Urology guidelines on male infertility: the 2012 update. *Eur. Urol.* 62:324–332.
15. Velde, E.R.T., Pearson, P.L., (2002). The variability of female reproductive ageing. *Hum. Reprod. Update* 8:141–154.
16. Zegers-Hochschild F, Adamson GD, de Mouzon J, Ishihara O, Mansour R, Nygren K, Sullivan E, Van der Poel S. (2009). The international committee for monitoring assisted reproductive technology (ICMART) and the world health organization (WHO) revised glossary on ART terminology. *Hum Reprod* 24: 2683–2687.
17. Boivin J, Bunting L, Collins JA, Nygren KG. (2007). International estimates of infertility prevalence and treatment-seeking: potential need and demand for infertility medical care. *Hum Reprod* 22:1506–1512.
18. Nachtigall, R.D., (2006). International disparities in access to infertility services. *Fertil. Steril.* 85:871–875.
19. Chandra A, Copen C, Stephen E. (2014). Infertility service use in the United States: data from the National Survey of Family Growth, 1982–2010. *Natl Health Stat Report* 73:1–21.

20. Mascarenhas, M.N., Flaxman, S.R., Boerma, T., Vanderpoel, S., Stevens, G.A., (2012). National, regional, and global trends in infertility prevalence since 1990: a systematic analysis of 277 health surveys. *PLoS Med.* 9, e1001356.
21. Fritz, M.A., & Speroff, L. (2011). *Clinical gynecologic endocrinology and infertility* (8th ed). Baltimore (MD): Lippincott Wilkins and Williams
22. Kessler LM, Craig BM, Plosker SM, Reed DR, Quinn GP. (2013). Infertility evaluation and treatment among women in the United States. *Fertil Steril* 100:1025–1032.
23. Centers for Disease Control and Prevention, Society for Assisted Reproductive Technology. (2004). *Assisted reproductive technology success rates: national summary and fertility clinic reports*. (2006). Atlanta: U.S: Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention.
24. Benagiano G., Bastianelli C., Farris M. (2006). Infertility: a global perspective. *Minerva Ginecol.* 58:445-57.
25. Roupa Z., Polikandrioti M., Sotiropoulou P., Faros E., Koulouri A., Wozniak G., Gourni M (2009). Causes of infertility in women at reproductive age. *Health Science Journal*. Vol 3, Issue 2.
26. Klein J., Sauer MV. (2001). Assessing fertility in women of advanced reproductive age. *Am J Obstet Gynecol.* 185:758-770.
27. Wu MH., Shoji Y., Chuang PC., Tsai SJ. (2007). Endometriosis: disease pathophysiology and the role of prostaglandins. *Expert Rev Mol Med.* 9:1-20.
28. Pasquali R, Patton L, Gambineri A. (2007). Obesity and infertility. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 14:482–487.
29. Augood C, Duckitt K, Templeton AA. (1998). Smoking and female infertility: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod* 13:1532–1539.
30. Nestler JE, Clore JN, Blackard WG. (1989). The central role of obesity (hyperinsulinemia) in the pathogenesis of the polycystic ovary syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 161:1095–1097.
31. Dumesic DA, Oberfield SE, Stener-Victorin E, Marshall JC, Laven JS, Legro RS. (2015). Scientific statement on the diagnostic criteria, epidemiology, pathophysiology, and molecular genetics of polycystic ovary syndrome. *Endocr Rev* 36:487–525.
32. Dunselman GA, Vermeulen N, Becker C, Calhaz-Jorge C, D'Hooghe T, De Bie B, et al. (2014). ESHRE guideline: management of women with endometriosis. *Hum Reprod* 29:400–12.
33. Practice Committee of the American Society for Reproductive M. (2012). Endometriosis and infertility: a committee opinion. *Fertil Steril* 98: 591–8.

34. Bulletti, Carlo; Coccia, Maria Elisabetta; Battistoni, Silvia; Borini, Andrea (2010). «Endometriosis and infertility». *Journal of Assisted Reproduction and Genetics* 27:441–447.
35. Mathews, T.J., & Hamilton, B.E. (2009). Delaying childbearing: More women are having their first child later in life. NCHS Data Brief. Vol. 21. Center for Diseases Control and Prevention: U.S. Department of Health and Human Services. Retrieved from: <https://www.cdc.gov/nchs/data/databriefs/db21.pdf>.
36. Galhardo A, Pinto-Gouveia J, Cunha M, Matos M. (2011). The impact of shame and selfjudgment on psychopathology in infertile patients. *Hum Reprod* 26:2408– 2414.
37. Wu AK, Elliott P, Katz PP, Smith JF. (2013). Time costs of fertility care: the hidden hardship of building a family. *Fertil Steril* 99:2025–2030.
38. Mocanu E, Redmond ML, Hennelly B, Collins C, Harrison R. (2007). Odds of ovarian hyperstimulation syndrome (OHSS)—time for reassessment. *Hum Fertil* 10:175–181.
39. Messerlian C, Maclagan L, Basso O. (2012). Infertility and the risk of adverse pregnancy outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod* 28: 125–137.
40. Wise LA, Mikkelsen EM, Sørensen HT, Rothman KJ, Hahn KA, Riis AH, Hatch EE. (2015). Prospective study of time to pregnancy and adverse birth outcomes. *Fertil Steril* 103:1065–1073.
41. Seggers J, Pontesilli M, Ravelli AC, Painter RC, Hadders-Algra M, Heineman MJ, Repping S, Mol BWJ, Roseboom TJ, Ensing S. (2016). Effects of in vitro fertilization and maternal characteristics on perinatal outcomes: a population-based study using siblings. *Fertil Steril* 105:590–598.
42. Diop H, Gopal D, Cabral H, Belanoff C, Declercq ER, Kotelchuck M, Luke B, Stern JE. (2016). Assisted reproductive technology and early intervention program enrollment. *Pediatrics* 137:e20122007.
43. Eisenberg ML, Li S, Cullen MR, Baker LC. (2016). Increased risk of incident chronic medical conditions in infertile men: analysis of United States claims data. *Fertil Steril* 105:629–636
44. Hanson BM, Eisenberg ML, Hotaling JM. (2018). Male infertility: a biomarker of individual and familial cancer risk. *Fertil Steril* 109:6–19.
45. Eisenberg ML, Li S, Behr B, Cullen MR, Galusha D, Lamb DJ, Lipshultz LI. (2014). Semen quality, infertility and mortality in the USA. *Hum Reprod* 29:1567–1574.
46. Latif T, Kold Jensen T, Mehlsen J, Holmboe SA, Brinth L, Pors K, Skouby SO, Jørgensen N, Lindahl-Jacobsen R. (2017). Semen quality as a predictor of subsequent morbidity: a Danish cohort study of 4,712 men with long-term follow-up. *Am J Epidemiol* 186:910–917.

47. Jensen TK, Jacobsen R, Christensen K, Nielsen NC, (2009). Bostofte E. Good semen quality and life expectancy: a cohort study of 43,277 men. *Am J Epidemiol* 170: 559–565.
48. Baird DD, Wilcox AJ, Weinberg CR. (1986). Use of time to pregnancy to study environmental exposures. *Am J Epidemiol* 124:470–480.
49. Joffe M. (1997). Time to pregnancy: a measure of reproductive function in either sex. *Occup Environ Med* 54:289–295.
50. Smarr MM, Sapra KJ, Gemmill A, Kahn LG, Wise LA, Lynch CD, Factor-Litvak P, Mumford SL, Skakkebaek NE, Slama R. (2017). Is human fecundity changing? A discussion of research and data gaps precluding us from having an answer. *Hum Reprod* 32:499–504.
51. Wood JW, Weinstein M. (1988). A model of age-specific fecundability. *Popul Stud* 42: 85–113.
52. Wesselink AK, Rothman KJ, Hatch EE, Mikkelsen EM, Sørensen HT, Wise LA. (2017). Age and fecundability in a North American preconception cohort study. *Am J Obstet Gynecol* 217:e1–e8.
53. Sharma R, Biedenharn KR, Fedor JM, Agarwal A. (2013). Lifestyle factors and reproductive health: taking control of your fertility. *Reprod Biol Endocrinol* 1161-66.
54. Nargund VH. (2015). Effects of psychological stress on male fertility. *Nat Rev Urol* 12: 373–382.
55. Talmor A, Dunphy B. (2015). Female obesity and infertility. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 29:498–506.
56. Hart RJ. (2016). Physiological aspects of female fertility: role of the environment, modern lifestyle, and genetics. *Physiol Rev* 96:873–909.
57. Rattan S, Zhou C, Chiang C, Mahalingam S, Brehm E, Flaws JA. (2017). Exposure to endocrine disruptors during adulthood: consequences for female fertility. *J Endocrinol* 233:109–129.
58. Steiner AZ (επιμ.) (2013). Biomarkers of Ovarian Reserve as Predictors of Reproductive Potential. Stuttgart, Germany: Thieme Medical Publishers.
59. Vabre P, Gatimel N, Moreau J, Gayrard V, Picard-Hagen N, Parinaud J, Leandri RD. (2017). Environmental pollutants, a possible etiology for premature ovarian insufficiency: a narrative review of animal and human data. *Environ Health* 16:37; 31-18.
60. Messerlian C, Souter I, Gaskins AJ, Williams PL, Ford JB, Chiu Y-H, Calafat AM, Hauser R. (2015). Urinary phthalate metabolites and ovarian reserve among women seeking infertility care. *Hum Reprod* 31:75–83.
61. Witorsch RJ, Thomas JA. (2010). Personal care products and endocrine disruption: a critical review of the literature. *Crit Rev Toxicol* 40:1–30.

62. Kay VR, Bloom MS, Foster WG. (2014). Reproductive and developmental effects of phthalate diesters in males. *Crit Rev Toxicol* 44:467–498.
63. Caserta D , Maranghi L , Mantovani A , Marci R , Maranghi F , Moscarini M . (2008). Impact of Endocrine Disruptor Chemicals in Gynaecology. *Hum Reprod Update* 14: 59 – 72.
64. Fenton SE (2006). Endocrine-Disrupting Compounds and Mammary Gland Development: Early Exposure and Later Life Consequences. *Endocrinology* 147: 18 – 24.
65. McLachlan JA (2001). Environmental Signaling: What Embryos and Evolution Teach Us About Endocrine Disrupting Chemicals. *Endocr Rev* 2001 22: 319 – 41.
66. Woodruff TJ, Carlson A , Schwartz JM, Giudice LC. (2008). Proceedings of the Summit on Environmental Challenges to Reproductive Health and Fertility: Executive Summary. *Fertility and Sterility* 89:281 – 300.
67. Russ, H., Gaskins, A.J., Irene, S., Smith, K.W., Dodge, L.E., Shelley, E., et al., (2015). Urinary phthalate metabolite concentrations 668 and reproductive outcomes among women undergoing in vitro fertilization: results from the EARTH Study. *Environ. Health Perspect.* 124, 831–839.
68. Lawson, C.C., Schnorr, T.M., Daston, G.P., Grajewski, B., Marcus, M., McDiarmid, M., Muroto, E., Perreault, S.D., Schrader, S.M. & Shelby, M., (2003). 'An occupational reproductive research agenda for the third millennium', *Environmental Health Perspectives*, Vol. 111, No 4:584- 592.
69. Milieu Ltd & Risk and Policy Analysts Ltd (RPA), Final Report, (2013). Analysis at EU-level of health, socioeconomic and environmental impacts in connection with possible amendment to Directive 2004/37/EC (carcinogens and mutagens at work) to extend the scope to include category 1A and 1B reprotoxic substances, funded by the European Commission and the DG EMPL as a Study Service Contract.
70. Diamanti-Kandarakis, E., Bourguignon, J.P., Giudice, L.C., Hauser, R., Prins, G.S., Soto, A.M., et al., (2009). Endocrine-disrupting chemicals: an endocrine society scientific statement. *Endocr. Rev.* 30:293 –342.
71. ACOG Committee Opinion No.575, (2013). Exposure to toxic environmental agents. *Fertil. Steril.* 100:931 –934.
72. Boekelheide, K., Blumberg, B., Chapin, R.E., Cote, I., Graziano, J.H., Janesick, A., et al., (2012). Predicting later-life outcomes of early-life exposures. *Environ. Health Perspect.* 120:1353 –1361.
73. Zoeller RT, Brown T, Doan L, Gore A, Skakkebaek N, Soto A, Woodruff T, Vom Saal F. (2012). Endocrine-disrupting chemicals and public health protection: a statement of principles from The Endocrine Society *Endocrinology* 153:4097–4110.

74. Di Renzo GC, Conry JA, Blake J, DeFrancesco MS, DeNicola N, Martin JN, McCue KA, Richmond D, Shah A, Sutton P. (2015). International Federation of Gynecology and Obstetrics opinion on reproductive health impacts of exposure to toxic environmental chemicals. *Int J Gynecol Obstet* 131:219–225.
75. CDC. (2005). Third national report on human exposure to environmental chemicals. Atlanta, GA: Centers for Disease Control and Prevention.
76. Martinez-Sales, M., García-Ximénez, F., Espinós, F.J., (2015). Zebrafish as a possible bioindicator of organic pollutants with effects on reproduction in drinking waters. *J. Environ. Sci.* 33:254–260.
77. Diamanti-Kandarakis E, et al. (2009). Endocrine-disrupting chemicals: an Endocrine Society scientific statement. *Endocr Rev.* 30:293–342.
78. Jacobs MN, Covaci A, Schepens P. (2002). Investigation of selected persistent organic pollutants in farmed Atlantic salmon (*Salmo salar*), salmon aquaculture feed, and fish oil components of the feed. *Environ Sci Technol* 36:2797–2805.
79. Colborn, T., Saal, F.S.V., & Soto, A.M. (1993). Developmental effects of endocrine-disrupting chemicals in wildlife and humans. *Environmental Health Perspectives*, 101:378–384.
80. Josefsson, S., Karlsson, O.M., Malmaeus, J.M., Cornelissen, G., & Wiberg, K. (2011). Structure-related distribution of PCDD/Fs, PCBs and HCB in a river-sea system. *Chemosphere*, 83:85–94.
81. Hsieh GY, Wang JD, Cheng TJ, Chen PC. (2005). Prolonged menstrual cycles in female workers exposed to ethylene glycol ethers in the semiconductor manufacturing industry. *Occup Environ Med*, 62:510–516.
82. Correa A, Gray RH, Cohen R, Rothman N, Shah F, Seacat H, et al. (1996). Ethylene glycol ethers and risks of spontaneous abortion and subfertility. *Am J Epidemiol*, 143:707–717.
83. Eskenazi B, Gold EB, Samuels SJ, Wight S, Lasley BL, Hammond SK, et al. (1995). Prospective assessment of fecundability of female semiconductor workers. *Am J Ind Med* 28:817–831.
84. Figa-Talamanca I, Traina ME, Urbani E. (2001). Occupational exposures to metals, solvents and pesticides: recent evidence on male reproductive effects and biological markers. *Occup Med (Lond)* 51:174–188.
85. Sharara FI, Seifer DB, Flaws JA. (1998). Environmental toxicants and female reproduction. *Fertil Steril* 70:613–622.
86. Svensson BG, Nise G, Erfurth EM, Nilsson A, Skerfving S. (1992). Hormone status in occupational toluene exposure. *Am J Ind Med* 22: 99–107.
87. Hruska KS, Furth PA, Seifer DB, Sharara FI, Flaws JA. (2000). Environmental factors in infertility. *Clin Obstet Gynecol* 43:821-829.

88. Ichihara G. (2005). Neuro-reproductive toxicities of 1-bromopropane and 2-bromopropane. *Int Arch Occup Environ Health* 78:79–96.
89. Younglai EV, Holloway AC, Foster WG. (2005). Environmental and occupational factors affecting fertility and IVF success. *Hum Reprod Update* 11:43–57.
90. Sallmen M, Lindbohm ML, Kyyronen P, Nykyri E, Anttila A, Taskinen H, et al. (1995). Reduced fertility among women exposed to organic solvents. *Am J Ind Med* 27:699–713.
91. Beliles RP. (2002). Concordance across species in the reproductive and developmental toxicity of tetrachloroethylene. *Toxicol Ind Health* 18: 91–106.
92. Farr SL, Cooper GS, Cai J, Savitz DA, Sandler DP. (2004). Pesticide use and menstrual cycle characteristics among premenopausal women in the Agricultural Health Study. *Am J Epidemiol* 160:1194–1204.
93. Farr SL, Cai J, Savitz DA, Sandler DP, Hoppin JA, Cooper GS. (2006). Pesticide exposure and timing of menopause: the Agricultural Health Study. *Am J Epidemiol* 163:731–742.
94. Greenlee AR, Arbuckle TE, Chyou PH. (2003). Risk factors for female infertility in an agricultural region. *Epidemiology* 14:429–436.
95. Abell A, Juul S, Bonde JP. (2000). Time to pregnancy among female greenhouse workers. *Scand J Work Environ Health* 26:131–136.
96. Fuortes L, Clark MK, Kirchner HL, Smith EM. (1997). Association between female infertility and agricultural work history. *Am J Ind Med* 31:445–451.
97. Crisostomo L, Molina VV. (2002). Pregnancy outcomes among farming households of Nueva Ecija with conventional pesticide use versus integrated pest management. *Int J Occup Environ Health* 8:232–242.
98. Arbuckle TE, Savitz DA, Mery LS, Curtis KM. (1999). Exposure to phenoxy herbicides and the risk of spontaneous abortion. *Epidemiology* 10:752–760.
99. Goldsmith JR. (1997). Dibromochloropropane: epidemiological findings and current questions. *Ann N Y Acad Sci* 837:300–306.
100. Savitz DA, Arbuckle T, Kaczor D, Curtis KM. (1997). Male pesticide exposure and pregnancy outcome. *Am J Epidemiol* 146:1025–1036.
101. Schettler T, Solomon G, Valenti M, Huddle A. (1999). Generations at risk. *Reproductive health and the environment*. Cambridge, MA: MIT Press.
102. Garry VF, Holland SE, Erickson LL, Burroughs BL. (2003). Male reproductive hormones and thyroid function in pesticide applicators in the Red River Valley of Minnesota. *J Toxicol Environ Health A* 66 965–986.
103. Kristensen P, Irgens LM, Andersen A, Bye AS, Sundheim L. (1997). Birth defects among offspring of Norwegian farmers, 1967–1991. *Epidemiology* 8:537–544.

104. Fisher JS. (2004). Environmental anti-androgens and male reproductive health: focus on phthalates and testicular dysgenesis syndrome. *Reproduction* 127:305–315.
105. Gray LE, Ostby J, Furr J, Wolf CJ, Lambright C, Parks L, et al. (2001). Effects of environmental antiandrogens on reproductive development in experimental animals. *Hum Reprod Update* 7:248–264.
106. CHE. Toxicant and Disease Database. Collaborative on Health and the Environment. Accessed 16 October 2007 from: <http://database.healthhandenvironment.org>.
107. Winker R, Rudiger HW. (2006). Reproductive toxicology in occupational settings: an update. *Int Arch Occup Environ Health* 79:1–10.
108. Sallmen M, Anttila A, Lindbohm ML, Kyyronen P, Taskinen H, Hemminki K. (1995). Time to pregnancy among women occupationally exposed to lead. *J Occup Environ Med* 37:931–934.
109. Choy CM, Lam CW, Cheung LT, Briton-Jones CM, Cheung LP, Haines CJ. (2002). Infertility, blood mercury concentrations and dietary seafood consumption: a case–control study. *BJOG* 109:1121–1125.
110. Tang N, Zhu ZQ. (2003). Adverse reproductive effects in female workers of lead battery plants. *Int J Occup Med Environ Health* 16: 359–361.
111. Vine MF. (1996). Smoking and male reproduction: a review. *Int J Androl* 19:323–337.
112. Tracey J. Woodruff., Alison Carlson, Jackie M. Schwartz, and Linda C. Giudice, (2008). Proceedings of the Summit on Environmental Challenges to Reproductive Health and Fertility: executive summary, *Fertil Steril* 89:283-286.
113. Gascon M, Vrijheid M, Nieuwenhuijsen MJ. (2016). The built environment and child health: an overview of current evidence. *Curr Environ Health Rep.* 3:250–257.
114. Haruty B, Friedman J, Hopp S, Daniels R, Pregler J. (2016). Reproductive health and the environment: Counseling patients about risks. *Cleve Clin J Med.* 83:367–372.
115. Le Cann P, Bonvallot N, Glorennec P, Deguen S, Goeury C, Le Bot B. (2011). Indoor environment and children’s health: recent developments in chemical, biological, physical and social aspects. *Int J Hyg Environ Health.* 215:1–218.
116. Barnes SK, Ozanne SE. (2011). Pathways linking the early environment to long-term health and lifespan. *Prog Biophys Mol Biol.* 106:323–336.
117. Landrigan PJ, Miodovnik A. (2011). Children’s health and the environment: an overview. *Mt Sinai J Med.* 78:1–10.

118. Nicolopoulou-Stamati P, Pitsos MA. (2001). The impact of endocrine disrupters on the female reproductive system. *Hum Reprod Update*. 7:323–330.
119. Sanderson JT. (2006). The Steroid Hormone Biosynthesis Pathway as a Target for Endocrine-Disrupting Chemicals. *Toxicol Sci* 94: 3 – 21.
120. A.C. Gore, V.A. Chappell, S.E. Fenton, J.A. Flaws, A. Nadal, G.S. Prins, J. Toppari, R.T. Zoeller, EDC-2: (2015). The Endocrine Society's second scientific statement on endocrine-disrupting chemicals, *Endocr. Rev.* 36: 1–150.
121. Buck Louis GM. (2011). Fecundity and fertility. In: Buck Louis GM, Platt RW, editors. *Reproductive and perinatal epidemiology*. New York: Oxford University Press: 16–61.
122. Rogers JA, Metz L, Yong VW. (2013). Endocrine disrupting chemicals and immune responses: a focus on bisphenol-A and its potential mechanisms. *Mol Immunol* 53:421–430.
123. Diamanti-Kandarakis E, Bourguignon JP, Giudice LC, Hauser R, Prins GS, Soto AM, et al. (2009). Endocrine-disrupting chemicals: an Endocrine Society scientific statement. *Endocr Rev.* Jun 30:293–342.
124. Sweeney, T. (2002). Is exposure to endocrine disrupting compounds during fetal/post-natal development affecting the reproductive potential of farm animals? *Domestic Animal Endocrinology*, 23:203–209.
125. Mantovani A. (2002). Hazard identification and risk assessment of endocrine disrupting chemicals with regard to developmental effects. *Toxicology* 181:367– 370.
126. Wille G., Mayser P., Thoma W. et al. (2001). Malassezin-a novel agonist of the Arylhydrocarbon Receptor from the yeast *Malassezia furfur*, *Bioorg. Med. Chem.*, 9:955-960.
127. Krämer H.-J., Podobinska M., Barrsch A. et al. (2005). Malassezin, a novel agonist of the Aryl hydrocarbon Receptor from the yeast *Malassezia furfur*, induces apoptosis in primary human melanocytes, *Chem.Bio.Chem.*, 6:860 – 865.
128. Bemanian V., Langvik M., Rannug A. et al. (2003). Modulation of CYP1A and vitellogenin gene expression in the fish liver by suggested natural ligands for the AhR, *Organohalogen Compounds*, 65:118-121.
129. Pocar P, Fischer B, Klonisch T, Hombach-Klonisch S. (2005). Molecular Interactions of the Aryl Hydrocarbon Receptor and Its Biological and Toxicological Relevance for Reproduction. *Reproduction* 129: 379 – 89.
130. Pocar P, Nestler D, Risch M, Fischer B. (2005). Apoptosis in Bovine Cumulus-Oocyte Complexes After Exposure to Polychlorinated Biphenyl Mixtures During In Vitro Maturation. *Reproduction* 130: 857 – 68.

131. Craig ZR, Wang W, Flaws JA. (2011). Endocrine-disrupting chemicals in ovarian function: effects on steroidogenesis, metabolism and nuclear receptor signaling. *Reproduction*. 142:633–46.
132. Revelli A, Pacchioni D, Cassoni P, Bussolati G, Massobrio M. (1996). In situ hybridization study of messenger RNA for estrogen receptor and immunohistochemical detection of estrogen and progesterone receptors in the human ovary. *Gynecol Endocrinol*. 10:177–86.
133. Fowler PA, Anderson RA, Saunders PT, Kinnell H, Mason JI, Evans DB, et al. (2011). Development of steroid signaling pathways during primordial follicle formation in the human fetal ovary. *J Clin Endocrinol Metab*. 96:1754–62.
134. Scippo ML, Argiris C, Van De Weerd C, Muller M, Willemsen P, Martial J, Maghuin-Rogister G. (2004). Recombinant human estrogen, androgen and progesterone receptors for detection of potential endocrine disruptors. *Anal Bioanal Chem* 378:664–669.
135. Gore AC, Chappell V, Fenton S, Flaws JA, Nadal A, Prins GS, Toppari J, Zoeller R. (2015). EDC-2: the endocrine society's second scientific statement on endocrinedisrupting chemicals. *Endocr Rev* 36:593–602.
136. Weltje L, vom Saal FS, Oehlmann J. (2005). Reproductive stimulation by low doses of xenoestrogens contrasts with the view of hormesis as an adaptative response. *Hum Exp Toxicol* 24:431–437.
137. Koppe JG, Bartonova A, Bolte G, Bistrup ML, Busby C, Butter M, Dorfman P, Fucic A, Gee D, Van Den Hazel P et al. (2006). Exposure to multiple environmental agents and their effect. *Acta Paediatr Suppl* 95:106–113.
138. Rasmussen TH, Nielsen F, Andersen HR, Nielsen JB, Weihe P, Grandjean P. (2003). Assessment of xenoestrogenic exposure by a biomarker approach: application of the E-Screen bioassay to determine estrogenic response of serum extracts. *Environ Health* 2:12.
139. McMullin TS, Andersen ME, Nagahara A, Lund TD, Pak T, Handa RJ, Hanneman WH. (2004). Evidence that atrazine and diaminochlorotriazine inhibit the estrogen/progesterone induced surge of luteinizing hormone in female Sprague-Dawley rats without changing estrogen receptor action. *Toxicol Sci* 79:278–286.
140. Zarn JA, Brusweiler BJ, Schlatter JR. (2003). Azole fungicides affect mammalian steroidogenesis by inhibiting sterol 14alpha-demethylase and aromatase. *Environ Health Perspect* 111:255–261.
141. Kester MH, Bulduk S, Tibboel D, Meinl W, Glatt H, Falany CN, Coughtrie MW, Bergman A, Safe SH, Kuiper GG et al. (2000). Potent inhibition of estrogen sulfotransferase by hydroxylated PCB metabolites: a

- novel pathway explaining the estrogenic activity of PCBs. *Endocrinology* 141:1897–1900.
142. Mantovani A, Stazi AV, Macri C, Maranghi F, Ricciardi C. (1999). Problems in testing and risk assessment of endocrine disrupting chemicals with regard to developmental toxicology. *Chemosphere* 39:1293–1300.
 143. Oishi S. (2002). Effects of propyl paraben on the male reproductive system. *Food Chem Toxicol* 40:1807–1813.
 144. Kunz PY, Fent K. (2006). Estrogenic activity of UV filter mixtures. *Toxicol Appl Pharmacol* 217:86–99.
 145. Tseng CH, Chong CK, Tseng CP, Hsueh YM, Chiou HY, Tseng CC, Chen CJ. (2003). Long-term arsenic exposure and ischemic heart disease in arseniasishyperendemic villages in Taiwan. *Toxicol Lett* 137:15–21.
 146. Hauser R, Calafat AM. (2005) Phthalates and human health. *Occup Environ Med.* 62(11):806–818.
 147. Rudel RA, Gray JM, Engel CL, Rawsthorne TW, Dodson RE, Ackerman JM, Rizzo J, Nudelman JL, Brody JG. (2011) Food packaging and bisphenol A and bis (2-ethylhexyl) phthalate exposure: findings from a dietary intervention. *Environ Health Perspect* 119:914–920.
 148. Calafat, A.M., Kuklennyik, Z., Reidy, J.A., Caudill, S.P., Ekong, J., & Needham, L.L. (2005). Urinary concentrations of bisphenol-A and 4-nonyl phenol in a human reference population. *Environmental Health Perspectives*, 113:391–395.
 149. Cobellis L, Latini G, De Felice C, Razzi S, Paris I, Ruggieri F, Mazzeo P, Petraglia F. (2003). High plasma concentrations of di-(2-ethylhexyl)-phthalate in women with endometriosis. *Hum Reprod* 18:1512–1515.
 150. Latini G, Verrotti A, Giannuzzi R, Del Vecchio A, Quartulli L, De Felice C. (2004). Status epilepticus and neurodevelopmental outcome at 2 years of age in an extremely low birth weight infant. *Biol Neonate* 85:68–72.
 151. Calafat AM, McKee RH. (2006). Integrating biomonitoring exposure data into the risk assessment process: phthalates [diethyl phthalate and di(2-ethylhexyl) phthalate] as a case study. *Environ Health Perspect* 114:1783–1789.
 152. Health Canada. (2009–2011). Second Report on Human Biomonitoring of Environmental Chemicals in Canada: Results of the Canadian Health Measures Survey Cycle 2. Retrieved on 2013 from: <http://www.hc-sc.gc.ca/ewh-semt/pubs/contaminants/chms-ecms-cycle2/index-eng.php>.
 153. Centers for Disease Control and Prevention. (2009). Fourth National Report on Human Exposure to Environmental Chemicals. Atlanta, GA: CDC. Retrieved on 2009 from: <http://www.cdc.gov/exposurereport/pdf/FourthReport.pdf>.

154. Parlett LE, Calafat AM, Swan SH. (2013). Women's exposure to phthalates in relation to use of personal care products. *J Expo Sci Environ Epidemiol* 23:197–206.
155. Braun J, Just A, Williams PM, Smith K, Calafat AM, Hauser R. (2014). Personal care product use and urinary phthalate metabolite and paraben concentrations during pregnancy among women from a fertility clinic. *J Expo Sci Environ Epidemiol* 24: 459–466.
156. Langer S, Bekö G, Weschler CJ, Brive LM, Toftum J, Callesen M, Clausen G. (2014). Phthalate metabolites in urine samples from Danish children and correlations with phthalates in dust samples from their homes and daycare centers. *Int J Hyg Environ Health* 217:78–87.
157. Crinnion WJ. (2010). The CDC fourth national report on human exposure to environmental chemicals: what it tells us about our toxic burden and how it assist environmental medicine physicians. *Altern Med Rev.* 15(2):101–109.
158. Heudorf U, Mersch-Sundermann V, Angerer J. (2007). Phthalates: toxicology and exposure. *Int J Hyg Environ Health.* 210:623–634.
159. Wittassek, M., & Angerer, J. (2008). Phthalates: Metabolism and exposure. *International Journal of Andrology*, 31:131–138.
160. Lovekamp-Swan T, Davis BJ. (2003). Mechanisms of phthalate ester toxicity in the female reproductive system. *Environ Health Perspect.* 111(2):139–145.
161. Craig ZR, Singh J, Gupta RK, Flaws JA. (2014). Co-treatment of mouse antral follicles with 17betaestradiol interferes with mono-2-ethylhexyl phthalate (MEHP)-induced atresia and altered apoptosis gene expression. *Reprod Toxicol.* 45:45–51.
162. Hannon PR, Peretz J, Flaws JA. (2014). Daily exposure to Di(2-ethylhexyl) phthalate alters estrous cyclicity and accelerates primordial follicle recruitment potentially via dysregulation of the phosphatidylinositol 3-kinase signaling pathway in adult mice. *Biol Reprod.* 90(6):136.
163. Anas MK, et al. (2003). Effect of mono-(2-ethylhexyl) phthalate on bovine oocyte maturation in vitro. *Reprod Toxicol.* 17(3):305–310.
164. Grossman D, et al. (2012). Effect of di-(2-ethylhexyl) phthalate and mono-(2-ethylhexyl) phthalate on in vitro developmental competence of bovine oocytes. *Cell Biol Toxicol.* 28(6):383–396.
165. Hannon PR, Flaws JA. (2015). The effects of phthalates on the ovary. *Front Endocrinol.* 6-8.
166. Kay VR, Chambers C, Foster WG. (2013). Reproductive and developmental effects of phthalate diesters in females. *Crit Rev Toxicol* 43:200–219.

167. Gupta, R.K., Singh, J.M., Leslie, T.C., Meachum, S., Flaws, J.A., & Yao, H.H.-C. (2010). Di-(2-ethylhexyl) phthalate and mono-(2-ethylhexyl) phthalate inhibit growth and reduce estradiol levels of antral follicles in vitro. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 242:224–230.
168. Meeker JD, Calafat AM, Hauser R. (2007). Di (2-ethylhexyl) phthalate metabolites may alter thyroid hormone levels in men. *Environ Health Perspect* 115:1029–1034.
169. Meeker JD, Ferguson KK. (2011). Relationship between urinary phthalate and bisphenol A concentrations and serum thyroid measures in US adults and adolescents from the National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) 2007–2008. *Environ Health Perspect* 119:1396–1402.
170. Jurewicz J, Hanke W. (2011). Exposure to phthalates: reproductive outcome and children health. A review of epidemiological studies. *Int J Occup Med Environ Health* 24:115–141.
171. Morgenstern R, Whyatt RM, Insel BJ, Calafat AM, Liu X, Rauh VA, Herbstman J, Bradwin G, Factor-Litvak P. (2017). Phthalates and thyroid function in preschool age children: sex specific associations. *Environ Int* 106:11–18.
172. Mariana M, Feiteiro J, Verde I, Cairrao E. (2016). The effects of phthalates in the cardiovascular and reproductive systems: a review. *Environ Int* 94:758–776.
173. Jukic AM, Calafat AM, McConnaughey DR, Longnecker MP, Hoppin JA, Weinberg CR, et al. (2016). Urinary Concentrations of Phthalate Metabolites and Bisphenol A and Associations with Follicular-Phase Length, Luteal-Phase Length, Fecundability, and Early Pregnancy Loss. *Environ Health Perspect.* 124(3):321–328.
174. Velez MP, Arbuckle TE, Fraser WD. (2015). Female exposure to phenols and phthalates and time to pregnancy: the Maternal-Infant Research on Environmental Chemicals (MIREC) Study. *Fertil Steril.* 103(4):1011–1020.
175. Thomsen AM, Riis AH, Olsen J, Jonsson BA, Lindh CH, Hjollund NH, et al. (2017). Female exposure to phthalates and time to pregnancy: a first pregnancy planner study. *Hum Reprod.* 32:232–238.
176. Buck Louis GM, Sundaram R, Sweeney AM, Schisterman EF, Maisog J, Kannan K. (2014). Urinary bisphenol A, phthalates, and couple fecundity: the Longitudinal Investigation of Fertility and the Environment (LIFE) Study. *Fertil Steril.* 101(5):1359–1366.
177. Messerlian C, Souter I, Gaskins AJ, Williams PL, Ford JB, Chiu YH, et al. (2016). Urinary phthalate metabolites and ovarian reserve among women seeking infertility care. *Hum Reprod.* 31:75–83.
178. Souter, I., Smith, K.W., Dimitriadis, I., Keller, M.G., Petrozza, J.C., & Hauser, R. (2011). The association of urinary phthalate monoester

concentrations with measures of ovarian reserve among patients undergoing fertility treatments. *Fertility and Sterility*, 96.

179. Alur S, et al. (2015). Urinary phthalate metabolite concentrations in relation to history of infertility and use of assisted reproductive technology. *Fertil Steril*. 104(5):1227–1235.

180. Borch J, Ladefoged O, Hass U, Vinggaard AM. (2004). Steroidogenesis in fetal male rats is reduced by DEHP and DINP, but endocrine effects of DEHP are not modulated by DEHA in fetal, prepubertal and adult male rats. *Reprod Toxicol* 18:53–61.

181. Velez MP, Monnier P, Foster WG, Fraser WD. (2015). The impact of phthalates on women's reproductive health. In: Scott D, editor. *Our Chemical Selves: Gender, Toxics, and Environmental Health*. Vancouver: University of British Columbia Press.

182. Vom Saal FS, Akingbemi BT, Belcher SM, et al. Chapel Hill (2007). Bisphenol A Expert Panel Consensus Statement: Integration of Mechanisms, Effects in Animals and Potential to Impact Human Health at Current Levels of Exposure. *Reprod Toxicol* 24: 131 – 138.

183. Ehrlich S, Calafat AM, Humblet O, Smith T, Hauser R. (2014). Handling of thermal receipts as a source of exposure to bisphenol A. *JAMA*. 311(8):859–860.

184. Brede, C., Fjeldal, P., Skjevraak, I., & Herikstad, H. (2003). Increased migration levels of bisphenol A from polycarbonate baby bottles after dishwashing, boiling and brushing. *Food Additives & Contaminants*, 20:684–689.

185. Staples C., U. Friederich, T. Hall, G. Klecka, E. Mihaich, L. Ortego, N. Caspers, S. Hentges, (2010). Estimating potential risks to terrestrial invertebrates and plants exposed to bisphenol A in soil amended with activated sludge biosolids. *Toxicity of BPA in plants, Environmental Toxicology and Chemistry*, 29:467–475.

186. Mohapatra DP, et al. (2010). Physico-chemical pre-treatment and biotransformation of wastewater and wastewater sludge--fate of bisphenol a. *Chemosphere*. 78(8):923–941.

187. Carwile JL, Ye X, Zhou X, Calafat AM, Michels KB. (2011). Canned soup consumption and urinary bisphenol A: a randomized crossover trial. *JAMA* 306:2218–2220.

188. Howdeshell, K.L., Peterman, P.H., Judy, B.M., Taylor, J., A., Orazio, C.E., Ruhlen, R., Welshons, W.V. (2003). Bisphenol A is released from used polycarbonate animal cages into water at room temperature. *Environmental Health Perspectives*, 111:1180–1187.

189. Rubin BS: (2011). Bisphenol A: an endocrine disruptor with widespread exposure and multiple effects. *J Steroid Biochem Mol Biol* 127:27–34.

190. Welshons WV, Nagel SC, vom Saal FS. (2006). Large Effects from Small Exposures. III. Endocrine Mechanisms Mediating Effects of Bisphenol A at Levels of Human Exposure. *Endocrinology* 147:56 – 69.
191. Goodman JE, McConnell EE, Sipes IG, et al. (2006). An Updated Weight of the Evidence Evaluation of Reproductive and Developmental Effects of Low Doses of Bisphenol A. *Crit Rev Toxicol* 36:387 – 457.
192. Vom Saal FS, Welshons WV. (2006). Large Effects from Small Exposures. II. The Importance of Positive Controls in LowDose Research on Bisphenol A. *Environ Res* 100:50 – 76.
193. Thayer KA, Doerge DR, Hunt D, Schurman SH, Twaddle NC, Churchwell MI, Garantziotis S, Kissling GE, Easterling MR, Bucher JR. (2015). Pharmacokinetics of bisphenol A in humans following a single oral administration. *Environ Int* 83: 107–115.
194. Volkel W, Colnot T, Csanady GA, Filser JG, Dekant W. (2002). Metabolism and kinetics of bisphenol a in humans at low doses following oral administration. *Chem Res Toxicol*. 15(10):1281–1287.
195. Lenie, S., Cortvrindt, R., Eichenlaub-Ritter, U., & Smits, J. (2008). Continuous exposure to bisphenol A during in vitro follicular development induces meiotic abnormalities. *Mutation Research Genetic Toxicology and Environmental Mutagenesis*, 651:71–81.
196. Sun, Y., Irie, M., Kishikawa, N., Wada, M., Kuroda, N., & Nakashima, K. (2004). Determination of bisphenol A in human breast milk by HPLC with column switching and fluorescence detection. *Biomedical Chromatography*, 18:501–507.
197. Ikezuki, Y., Tsutsumi, O., Takai, Y., Kamei, Y., & Taketani, Y. (2002). Determination of bisphenol A concentrations in human biological fluids reveals significant early prenatal exposure. *Human Reproduction*, 17:2839–2841.
198. Takeuchi T, Tsutsumi O. (2002). Serum Bisphenol A Concentrations Showed Gender Differences, Possibly Linked to Androgen Levels. *Biochemical and Biophysical Research Communications* 291:76 – 8.
199. Calafat AM, Ye X, Wong LY, Reidy JA, Needham LL. (2008). Exposure of the U.S. Population to Bisphenol A and 4-Tertiary-Octylphenol: 2003-2004 *Environ Health Perspect* 116:39 – 44.
200. Acconcia F, Pallottini V, Marino M. (2015). Molecular mechanisms of action of BPA. *Dose Response* 13:1–9.
201. Kuiper, G.J.M., Lemmen, J.G., Carlsson, B., Corton, J.C., Safe, S.H., van der Saag, P.T., J.-Å., Gustafsson, J.-A. (1998). Interaction of estrogenic chemicals and phytoestrogens with estrogen receptor b. *Endocrinology*, 139:4252–4263.
202. Thomas, P., & Dong, J. (2006). Binding and activation of the seven-transmembrane estrogen receptor GPR30 by environmental estrogens: A

potential novel mechanism of endocrine disruption. *The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*, 102:175–179.

203. Matsushima, A., Kakuta, Y., Teramoto, T., Koshiba, T., Liu, X., Okada, H., Shimohigashi, Y. (2007). Structural evidence for endocrine disruptor bisphenol A binding to human nuclear receptor ERRc. *Journal of Biochemistry*, 142:517–524.

204. Markey, C.M., Coombs, M.A., Sonnenschein, C., & Soto, A.M. (2003). Mammalian development in a changing environment: Exposure to endocrine disruptors reveals the developmental plasticity of steroid-hormone target organs. *Evolution and Development*, 5:67–75.

205. Newbold, R.R., Jefferson, W.N., & Padilla-Banks, E. (2009). Prenatal exposure to bisphenol A at environmentally relevant doses adversely affects the murine female reproductive tract later in life. *Environmental Health Perspectives*, 117:879–885.

206. Richardson MC, Guo M, Fauser BC, Macklon NS. (2014). Environmental and developmental origins of ovarian reserve. *Hum Reprod Update*. 20:353–369.

207. Xu, J., Osuga, Y., Yano, T., Morita, Y., Tang, X., Fujiwara, T., Tsutsumi, O. (2002). Bisphenol A induces apoptosis and G2-to-M arrest of ovarian granulosa cells. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 292:456–462.

208. Huo X, Chen D, He Y, Zhu W, Zhou W, Zhang J. (2015). Bisphenol-A and female infertility: a possible role of gene-environment interactions. *Int J Environ Res Public Health* 12:11101–11116.

209. Zhou W, et al. (2008). Effect of bisphenol a on steroid hormone production in rat ovarian theca-interstitial and granulosa cells. *Mol Cell Endocrinol*. 283:8–12.

210. Richter CA, Birnbaum LS, Farabollini F, Newbold RR, Rubin BS, Talsness CE, Vandenberg JG, Walser-Kuntz DR, Vom Saal FS (2007). In vivo effects of bisphenol A in laboratory rodent studies. *Reprod Toxicol* 24:199–224.

211. Takai Y, Tsutsumi O, Ikezuki Y, Kamei Y, Osuga Y, Yano T, et al. (2001). Preimplantation exposure to bisphenol A advances postnatal development. *Reprod Toxicol*. 15:71–74.

212. Tsutsui T, Tamura Y, Yagi E, Hasegawa K, Takahashi M, Maizumi N, et al. (1998). Bisphenol-A induces cellular transformation, aneuploidy and DNA adduct formation in cultured Syrian hamster embryo cells. *Int J Cancer*. 75:290–294.

213. Wetherill YB, Akingbemi BT, Kanno J, McLachlan JA, Nadal A, Sonnenschein C, Watson CS, Zoeller RT, Belcher SM (2007). In vitro molecular mechanisms of bisphenol A action. *Reprod Toxicol* 24(2):178–198.

214. Monje L, Varayoud J, Munoz-de-toro M, Luque EH, Ramos JG (2010). Exposure of neonatal female rats to bisphenol A disrupts hypothalamic LHRH pre-mRNA processing and estrogen receptor alpha expression in nuclei controlling estrous cyclicity. *Reprod Toxicol* 30:625–634.
215. Patisaul HB, Fortino AE, Polston EK (2006). Neonatal ginestein or bisphenol-A exposure alters sexual differentiation of the AVPV. *Neurotoxicol Teratol* 28:111–118.
216. Rubin BS, Lenkowski JR, Schaeberle CM, Vandenberg LN, Ronsheim PM, Soto AM (2006). Evidence of altered brain sexual differentiation in mice exposed perinatally to low environmentally relevant levels of bisphenol A. *Endocrinology* 147:3681–3691.
217. Souter I, Smith KW, Dimitriadis I, Ehrlich S, Williams PL, Calafat AM, et al. (2013). The association of bisphenol-A urinary concentrations with antral follicle counts and other measures of ovarian reserve in women undergoing infertility treatments. *Reprod Toxicol*. 42:224–231.
218. Sugiura-Ogasawara M, Ozaki Y, Sonta S-i, Makino T, Suzumori K. (2005). Exposure to Bisphenol A Is Associated with Recurrent Miscarriage. *Hum Reprod* 20:2325 – 2329.
219. Gray LE Jr, Ostby J, Furr J, Price M, Veeramachaneni DN, Parks L. (2000). Perinatal exposure to the phthalates di (2-ethylhexyl) phthalate, BBP, and DINP, but not DEP, DMP, or DOTP, alters sexual differentiation of the male rat. *Toxicol Sci* 58:350–365.
220. Du YY, et al. (2016). Follicular fluid and urinary concentrations of phthalate metabolites among infertile women and associations with in vitro fertilization parameters. *Reprod Toxicol*. 61:142–150.
221. Qiao L, Zheng L, Cai D. (2010). Study on the levels of the bisphenol a, octylphenol, 4- nonylphenol in serum of precocious girls. *Wei Sheng Yan Jiu*. 39:9–12.
222. Leonardi A, et al. (2017). The Effect of Bisphenol A on Puberty: A Critical Review of the Medical Literature. *Int J Environ Res Public Health*. 14(9):1044
223. Ehrlich S, et al. (2012). Urinary bisphenol a concentrations and early reproductive health outcomes among women undergoing IVF. *Hum Reprod*. 27(12):3583–3592.
224. Mok-Lin E, et al. (2010). Urinary bisphenol a concentrations and ovarian response among women undergoing IVF. *Int J Androl*. 33:385–393.
225. Li N, Liu T, Zhou L, He J, Ye L. (2012). Di-(2-ethylhexyl) phthalate reduces progesterone levels and induces apoptosis of ovarian granulosa cell in adult female ICR mice. *Environ Toxicol Pharmacol*. 34:869–875.

226. Sen N, Liu X, Craig ZR. (2015). Short term exposure to di-n-butyl phthalate (DBP) disrupts ovarian function in young CD-1 mice. *Reprod Toxicol.* 53:15–22.
227. Hannon PR, Niermann S, Flaws JA. (2016). Acute exposure to Di (2-eEthylhexyl) phthalate in adulthood causes adverse reproductive outcomes later in life and accelerates reproductive aging in female mice. *Toxicol Sci.* 150:97–108.
228. Rochester JR. (2013). Bisphenol A and human health: a review of the literature. *Reprod Toxicol.* 42:132–155.
229. Li Y, Zhang W, Liu J, Wang W, Li H, Zhu J, et al. (2014). Prepubertal bisphenol A exposure interferes with ovarian follicle development and its relevant gene expression. *Reprod Toxicol.* 44:33–40.
230. Hauser R, Gaskins AJ, Souter I, Smith KW, Dodge LE, Ehrlich S, et al. (2016). Urinary Phthalate Metabolite Concentrations and Reproductive Outcomes among Women Undergoing in Vitro Fertilization: Results from the EARTH Study. *Environ Health Perspect.* 124(6):831–839.
231. Gerhard I, Daniel V, Link S, Monga B, Runnebaum B. (1998). Chlorinated hydrocarbons in women with repeated miscarriages. *Environ Health Perspect* 106:675–681.
232. Korrick SA, Chen C, Damokosh AI, Ni J, Liu X, Cho SI, Altshul L, Ryan L, Xu X. (2001). Association of DDT with spontaneous abortion: a case-control study. *Ann Epidemiol* 11:491–496.
233. Safe SH. (1994). Polychlorinated Biphenyls (PCBs): Environmental Impact, Biochemical and Toxic Responses, and Implications for Risk Assessment. *Crit Rev Toxicol* 24:87–149.
234. Vorkamp K. (2016). An overlooked environmental issue? A review of the inadvertent formation of PCB-11 and other PCB congeners and their occurrence in consumer products and in the environment. *Sci Total Environ.* 541:1463–1476.
235. McFarland VA, Clarke JU. (1989). Environmental Occurrence, Abundance, and Potential Toxicity of Polychlorinated Biphenyl Congeners: Considerations for a Congener-Specific Analysis. *Environ Health Perspect* 81:225–239.
236. Reijnders PJH. (1986). Reproductive Failure in Common Seals Feeding on Fish From Polluted Coastal Waters. *Nature* 324:456–457.
237. Buck GM, Vena JE, Schisterman EF, et al. (2000). Parental Consumption of Contaminated Sport Fish from Lake Ontario and Predicted Fecundability. *Epidemiology* 11:388–393.
238. Buck G, Tee G, Fitzgerald E, et al. (2003). Maternal Fish Consumption and Infant Birth Size and Gestation: New York State Angler Cohort Study. *Environ Health* 2:7.

239. Rylander L, Strömberg U, Hagmar L. (1996). Dietary Intake of Fish Contaminated with Persistent Organochlorine Compounds in Relation to Low Birthweight. *Scand J Work Environ Health* 22:260 – 266.
240. Buck GM, Sever LE, Mendola P, Zielesny M, Vena JE. (1997). Consumption of Contaminated Sport Fish from Lake Ontario and Time-to-Pregnancy: New York State Angler Cohort. *Am J Epidemiol* 146:949–954.
241. Axmon A, Rylander L, Strömberg U, Hagmar L. (2002). Female Fertility in Relation to the Consumption of Fish Contaminated with Persistent Organochlorine Compounds. *Scand J Work Environ Health* 28:124–132.
242. Buck GM, Mendola P, Vena JE, et al. (1999). Paternal Lake Ontario Fish Consumption and Risk of Conception Delay, New York State Angler Cohort. *Environ Res* 80:13–8.
243. Dar E, Kanarek MS, Anderson HA, Sonzogni WC. (1992). Fish Consumption and Reproductive Outcomes in Green Bay, Wisconsin. *Environ Res* 59:189–201.
244. Mendola P, Buck GM, Vena JE, Zielesny M, Sever LE. (1995). Consumption of PCB-Contaminated Sport Fish and Risk of Spontaneous Fetal Death. *Environ Health Perspect* 103(5):498–502.
245. Sugiura-Ogasawara M, Ozaki Y, Sonta S-i, Makino T, Suzumori K. PCBs, (2003). Hexachlorobenzene and DDE are Not Associated with Recurrent Miscarriage. *Am J Reprod Immunol* 50:485–489.
246. Pocar P, Brevini TA, Fischer B, Gandolfi F. (2003). The impact of endocrine disruptors on oocyte competence. *Reproduction*. 125:313–325.
247. Shirota M, Mukai M, Sakurada Y, Doyama A, Inoue K, Haishima A, et al. (2006). Effects of vertically transferred 3,3',4,4',5-pentachlorobiphenyl (PCB-126) on the reproductive development of female rats. *J Reprod Dev*. 52:751–761.
248. Pocar P, Fiandanese N, Secchi C, Berrini A, Fischer B, Schmidt JS, et al. (2012). Effects of polychlorinated biphenyls in CD-1 mice: reproductive toxicity and intergenerational transmission. *Toxicol Sci*. 126:213–226.
249. Barsotti DA, Marlar RJ, Allen JR. (1976). Reproductive Dysfunction in Rhesus Monkeys Exposed to Low Levels of Polychlorinated Biphenyls (Aroclor 1248). *Food Cosmet Toxicol* 14:99–103.
250. Brezner E, Terkel J, Perry AS. (1984). The Effect of Aroclor 1254 (PCB) on the Physiology of Reproduction in the Female Rat-I. *Comp Biochem Physiol C* 77:65–70.
251. Jonsson HTJ, Keil JE, Gaddy RG, Loadholt CB, Hennigar GR, Walker EMJ. (1975). Prolonged Ingestion of Commercial DDT and PCB; Effects on Progesterone Levels and Reproduction in the Mature Female Rat. *Arch Environ Contam Toxicol* 3:479–490.

252. Müller WF , Hobson W , Fuller GB , Knauf W , Coulston F , Korte F . (1978). Endocrine Effects of Chlorinated Hydrocarbons in Rhesus Monkeys. *Ecotoxicol Environ Saf* 2:161 – 172.
253. Kholkute SD, Dukelow WR. (1997). Effects of Polychlorinated Biphenyl (PCB) Mixtures on In Vitro Fertilization in the Mouse. *Bull Environ Contam Toxicol* 59:531–536.
254. Kholkute SD, Rodriguez J, Dukelow WR. (1994). Reproductive Toxicity of Aroclor-1254: Effects on Oocyte, Spermatozoa, In Vitro Fertilization, and Embryo Development in the Mouse. *Reprod Toxicol* 8:487– 493.
255. Kholkute SD, Rodriguez J, Dukelow WR. (1994). Effects of Polychlorinated Biphenyls (PCBs) on In Vitro Fertilization in the Mouse. *Reprod Toxicol* 8:69–73.
256. Pocar P, Perazzoli F, Luciano AM, Gandolfi F. (2001). In Vitro reproductive Toxicity of Polychlorinated Biphenyls: Effects on Oocyte Maturation and Developmental Competence in Cattle. *Mol Reprod Dev* 58:411–416.
257. Huang A, Lin S, Inglis R, Powell D, Chou K. (1998). Pre- and Postnatal Exposure to 3,3',4,4'-Tetrachlorobiphenyl: II. Effects on the Reproductive Capacity and Fertilizing Ability of Eggs in Female Mice. *Arch Environ Contam Toxicol* 34:209–214.
258. Campagna C, Sirard M-A, Ayotte P, Bailey JL. (2001). Impaired Maturation, Fertilization, and Embryonic Development of Porcine Oocytes Following Exposure to an Environmentally Relevant Organochlorine Mixture. *Biol Reprod* 65:554–560.
259. Kutz FW, Wood PH, Bottimore DP. (1991). Organochlorine Pesticides and Polychlorinated Biphenyls in Human Adipose Tissue. *Rev Environ Contam Toxicol* 120:1–82.
260. Ye, M., Beach, J., Martin, J.W., Senthilselvan, A., (2017). Pesticide exposures and respiratory health in general populations. *J. Environ. Sci.* 51:361–370.
261. Wendo, C. (2004). Uganda considers DDT to protect homes from malaria. Health officials claim DDE will help save money, but critics warn of environmental costs. *Lancet*, 363:1376.
262. Galand, P., Mairesse, N., Degraef, C., & Rooryck, J. (1987). o,pDDT (1,1,1-trichloro-2(p-chlorophenyl) 2-(o-chlorophenyl) ethane is a purely estrogenic agonist in the rat uterus in vivo and in vitro. *Biochemical Pharmacology*, 36:397–400.
263. Lundholm, C.E. (1988). The effects of DDE, PCB and chlordane on the binding of progesterone to its cytoplasmic receptor in the eggshell gland mucosa of birds and the endometrium of mammalian uterus. *Comparative Biochemistry & Physiology*, 89:361–368.

264. Jonsson, H., Keil, J., Gaddy, R., Loadholt, C., Hennigar, G., & Walker, E. (1975). Prolonged ingestion of commercial DDT and PCB; effects on progesterone levels and reproduction in the mature female rat. *Archives of Environmental Contamination and Toxicology*, 3:479–490.
265. Venkatesan MI, de Leon RP, van Geen A, Luoma SN. (1999). Chlorinated Hydrocarbon Pesticides and Polychlorinated Biphenyls in Sediment Cores from San Francisco Bay. *Mar Chem* 64:85–97.
266. Anderson HA, Falk C, Hanrahan L, et al. (1998). Profiles of Great Lakes Critical Pollutants: A Sentinel Analysis of Human Blood and Urine. The Great Lakes Consortium. *Environ Health Perspect* 106:279–289.
267. Kearney JP, Cole DC, Ferron LA, Weber J-P. (1999). Blood PCB, p,p'-DDE, and Mirex Levels in Great Lakes Fish and Waterfowl Consumers in Two Ontario Communities. *Environ Res* 80:138–149.
268. Kosatsky T, Przybysz R, Shatenstein B, Weber J-P, Armstrong B. (1999). Fish Consumption and Contaminant Exposure among Montreal-Area Sportfishers: Pilot Study. *Environ Res* 80:150–158.
269. Turyk M, Anderson HA, Hanrahan LP, et al. (2006). Relationship of Serum Levels of Individual PCB, Dioxin, and Furan Congeners and DDE with Great Lakes Sport-Caught Fish Consumption. *Environ Res* 100:173–183.
270. James RA, Hertz-Picciotto I, Willman E, Keller JA, Charles MJ. (2002). Determinants of Serum Polychlorinated Biphenyls and Organochlorine Pesticides Measured in Women from the Child Health and Development Study Cohort, 1963–1967. *Environ Health Perspect* 110:617–624.
271. O'Leary JA, Davies JE, Feldman M. (1970). Spontaneous Abortion and Human Pesticide Residues of DDT and DDE. *Am J Obstet Gynecol* 108:1291–1292.
272. Fuortes L, Clark MK, Kirchner HL, Smith EM. (1997). Association between female infertility and agricultural work history. *Am J Ind Med* 31:445–451.
273. de Cock J, Westveer K, Heederik D, te Velde E, van Kooij R. (1994). Time to pregnancy and occupational exposure to pesticides in fruit growers in The Netherlands. *Occup Environ Med* 51:693–699.
274. Longnecker MP, Klebanoff MA, Dunson DB, et al. Maternal Serum (2005). Level of the DDT Metabolite DDE in Relation to Fetal Loss in Previous Pregnancies. *Environ Res* 97:127–133.
275. Venners SA, Korrick S, Xu X, et al. (2005). Preconception Serum DDT and Pregnancy Loss: A Prospective Study Using a Biomarker of Pregnancy. *Am J Epidemiol* 162:709–716.
276. Sharma, T., Banerjee, BD., Mustafa., Guleria, K., Ahmed, RS., Tripathi, AK., (2013). Gene environment interaction in preterm delivery with

special reference to organochlorine pesticide: a case control study. *Int. J. Biochem. Mol. Biol.* 4:209-214.

277. Cocco P, Fadda D, Ibba A, et al. (2005). Reproductive outcomes in DDT applicators. *Environ Res* 98:120–126.

278. Law DCG, Klebanoff MA, Brock JW, Dunson DB, Longnecker MP. (2005). Maternal Serum Levels of Polychlorinated Biphenyls and 1, 1-Dichloro-2, 2-bis (p-chlorophenyl) ethylene (DDE) and Time to Pregnancy. *Am J Epidemiol* 162:523–532.

279. Weiss JM, Bauer O, Blüthgen A, et al. (2006). Distribution of Persistent Organochlorine Contaminants in Infertile Patients from Tanzania and Germany. *J Assist Reprod Genet* 23:393–399.

280. Cohn BA, Cirillo PM, Wolff MS, et al. (2003). DDT and DDE Exposure in Mothers and Time to Pregnancy in Daughters. *The Lancet* 361:2205–2206.

281. Chedrese JP, Falter F. (2001). The Diverse Mechanism of Action of Dichlorodiphenyldichloroethylene (DDE) and Methoxy chlor in Ovarian Cells In Vitro. *Reprod Toxicol* 15:693–698.

282. Crellin NK, Kang HG, Swan CL, Chedrese PJ. (2001). Inhibition of Basal and Stimulated Progesterone Synthesis By Dichlorodiphenyldichloroethylene and Methoxychlor in a Stable Pig Granulosa Cell Line. *Reproduction* 121:485–492.

283. Whitworth, K.W., Baird, D.D., Steiner, A.Z., Bornman, R.M.S., Travlos, G.S., Wilson, R.E., & Longnecker, M.P. (2015). AntiMullerian hormone and lifestyle, reproductive, and environmental factors among women in rural South Africa. *Epidemiology*, 26:429–435.

284. Meeker, J.D., Maity, A., Missmer, S.A., Williams, P.L., Mahalingaiah, S., Ehrlich, S., ... Hauser, R. (2011). Serum concentrations of polychlorinated biphenyls in relation to in vitro fertilization outcomes. *Environmental Health Perspectives*, 119:1010–1016.

285. Petro, E.M., Leroy, J.L., Covaci, A., Fransen, E., De Neubourg, D., Dirtu, A.C., ... Bols, P.E. (2012). Endocrine-disrupting chemicals in human follicular fluid impair in vitro oocyte developmental competence. *Human Reproduction*, 27:1025–1033.

286. Perry, M.J., Ouyang, F., Korrick, S.A., Venners, S.A., Chen, C., Xu, X., et al., (2006). A prospective study of serum DDT and progesterone and estrogen levels across the menstrual cycle in nulliparous women of reproductive age. *Am. J. Epidemiol.* 164:1056–1064.

287. Windham, G.C., Lee, D., Mitchell, P., Anderson, M., Petreas, M., Lasley, B., (2005). Exposure to organochlorine compounds and effects on ovarian function. *Epidemiology* 16:182–190.

288. Gajalakshmi GK, Jha P, Ranson K, Nguyen S. (2000). Global patterns of smoking, and smoking-attributable mortality. In P Jha & F Chalouka

- (επιμ.), Tobacco Control in Developing Countries. Oxford: Oxford Medical Publications: 11–40.
289. Brunnemann KD, Hoffmann D. (1991). Analytical Studies on Tobacco-Specific N-Nitrosamines in Tobacco and Tobacco Smoke. *Crit Rev Toxicol* 21:235–240.
290. Bartsch H, Nair U, Risch A, Rojas M, Wikman H, Alexandrov K. (2000). Genetic Polymorphism of CYP Genes, Alone or in Combination, as a Risk Modifier of Tobacco-related Cancers. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 9:3–28.
291. Bolumar F, Olsen J, Rebagliato M, et al. (2000). Body Mass Index and Delayed Conception: A European Multicenter Study on Infertility and Subfecundity. *Am J Epidemiol* 151:1072–1079.
292. Curtis KM, Savitz DA, Arbuckle TE. (1997). Effects of Cigarette Smoking, Caffeine Consumption, and Alcohol Intake on Fecundability. *Am J Epidemiol* 146:32–41.
293. Hull MGR, North K, Taylor H, Farrow A, Ford WC. (2000). Delayed Conception and Active and Passive Smoking. *Fertil Steril* 74:725–733.
294. Spinelli A, Figa-Talamanca I, Osborn J. (1997). Time to Pregnancy and Occupation In A Group of Italian Women. *Int J Epidemiol* 26:601–609.
295. Zenzes MT, Reed TE, Casper RF. (1997). Effects of Cigarette Smoking and Age on the Maturation of Human Oocytes. *Hum Reprod* 12:1736–1741.
296. Zenzes MT, Wang P, Casper RF. (1995). Cigarette Smoking May Affect Meiotic Maturation of Human Oocytes. *Hum Reprod* 10:3213–3217.
297. Soares SR, Simon C, Remohi J, Pellicer A. (2007). Cigarette Smoking Affects Uterine Receptiveness. *Hum Reprod* 22:543–547.
298. Sobinoff AP, Beckett EL, Jarnicki AG, Sutherland JM, McCluskey A, Hansbro PM, et al. (2013). Scrambled and fried: cigarette smoke exposure causes antral follicle destruction and oocyte dysfunction through oxidative stress. *Toxicol Appl Pharmacol*. 271:156–167.
299. Augood C, Duckitt K, Templeton AA. (1998). Smoking and Female Infertility: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Hum Reprod* 13:1532–1539.
300. Ness RB, Grisso JA, Hirschinger N, et al. (1999). Cocaine and Tobacco Use and the Risk of Spontaneous Abortion. *N Engl J Med* 340:333–339.
301. Winter E, Wang J, Davies MJ, Norman R. (2002). Early Pregnancy Loss Following Assisted Reproductive Technology Treatment. *Hum Reprod* 17:3220–3223.
302. Nielsen A, Hannibal CG, Lindekilde BE, et al. (2006). Maternal Smoking Predicts the Risk of Spontaneous Abortion. *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica* 85:1057–1065.

303. Rasch V. (2003). Cigarette, Alcohol, and Caffeine Consumption: Risk Factors for Spontaneous Abortion. *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica* 82:182–188.
304. Windham GC, Swan SH, Fenster L. (1992). Parental Cigarette Smoking and the Risk of Spontaneous Abortion. *Am J Epidemiol* 135:1394–1403.
305. Camlin NJ, McLaughlin EA, Holt JE. (2014). Through the smoke: use of in vivo and in vitro cigarette smoking models to elucidate its effect on female fertility. *Toxicol Appl Pharmacol.* 281:266–275.
306. Kilic S, Yuksel B, Lortlar N, Sertyel S, Aksu T, Batioglu S. (2012). Environmental tobacco smoke exposure during intrauterine period promotes granulosa cell apoptosis: a prospective, randomized study. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 25:1904–1908.
307. Gannon AM, Stampfli MR, Foster WG. (2012). Cigarette smoke exposure leads to follicle loss via an alternative ovarian cell death pathway in a mouse model. *Toxicol Sci.* 125:274–284.
308. Jurisicova A, Taniuchi A, Li H, Shang Y, Antenos M, Detmar J, et al. (2007). Maternal exposure to polycyclic aromatic hydrocarbons diminishes murine ovarian reserve via induction of Harakiri. *J Clin Invest.* 117:3971–3978.
309. Paixao LL, Gaspar-Reis RP, Gonzalez GP, Santos AS, Santana AC, Santos RM, et al. (2012). Cigarette smoke impairs granulosa cell proliferation and oocyte growth after exposure cessation in young Swiss mice: an experimental study. *J Ovarian Res.* 5:25.
310. Hombach-Klonisch S, Pocar P, Kietz S, Klonisch T. (2005). Molecular actions of polyhalogenated arylhydrocarbons (PAHs) in female reproduction. *Curr Med Chem.* 12:599–616.
311. Matikainen T, Perez GI, Jurisicova A, et al. (2001). Aromatic Hydrocarbon Receptor-Driven Bax Gene Expression is Required for Premature Ovarian Failure Caused by Biohazardous Environmental Chemicals. *Nat Genet* 28:355–360.
312. Matzuk MM. (2001). Eggs in the Balance. *Nat Genet* 28:300–301.
313. Caserta D, Bordi G, Di Segni N, D'Ambrosio A, Mallozzi M, Moscarini M. (2013). The influence of cigarette smoking on a population of infertile men and women. *Arch Gynecol Obstet.* 287:813–818.
314. Chang SH, Kim CS, Lee KS, Kim H, Yim SV, Lim YJ, et al. (2007). Premenopausal factors influencing premature ovarian failure and early menopause. *Maturitas.* 58:19–30.
315. Freour T, Masson D, Mirallie S, Jean M, Bach K, Dejoie T, et al. (2008). Active smoking compromises IVF outcome and affects ovarian reserve. *Reprod Biomed Online.* 16:96–102.

316. Kinney A, Kline J, Kelly A, Reuss ML, Levin B. (2007). Smoking, alcohol and caffeine in relation to ovarian age during the reproductive years. *Hum Reprod.* 22:1175–1185.
317. Sallmén, M., Lindbohm, M.L., Kyyrönen, P., Nykyri, E., Anttila, A., Taskinen, H., et al., (1995). Reduced fertility among women exposed to organic solvents. *Am. J. Ind. Med.* 27:699–713.
318. Smith, E.M., Hammonds-Ehlers, M., Clark, M.K., Kirchner, H.L., Fuortes, L., (1997). Occupational exposures and risk of female infertility. *J. Occup. Environ. Med.* 39:138–147.
319. Multigner L, Catala M, Cordier S, Delaforge M, Fenaux P, Garnier R, Rico-Lattes I, Vasseur P. (2005). The INSERM expert review on glycol ethers: findings and recommendations. *Toxicol Lett* 156:29–37.
320. Foster PM, Lloyd SC, Blackburn DM. (1987). Comparison of the in vivo and in vitro testicular effects produced by methoxy-, ethoxy-and N-butoxy acetic acids in the rat. *Toxicology* 43:17–30.
321. Hsieh G, Wang J, Cheng T, Chen P. (2005). Prolonged menstrual cycles in female workers exposed to ethylene glycol ethers in the semiconductor manufacturing industry. *Occup Environ Med* 62:510–516.
322. Correa A, Gray RH, Cohen R, Rothman N, Shah F, Seacat H, Com M. (1996). Ethylene glycol ethers and risks of spontaneous abortion and subfertility. *Am J Epidemiol* 143:707–717.
323. Eskenazi, B., Gold, E.B., Samuels, S.J., Wight, S., Lasley, B.L., Hammond, S.K., et al., (1995). Prospective assessment of fecundability of female semiconductor workers. *Am. J. Ind. Med.* 28:817–831.
324. Garlandezec R, Warembourg C, Monfort C, Labat L, Pulkkinen J, Bonvallet N, Multigner L, Chevrier C, Cordier S. (2013). Urinary glycol ether metabolites in women and time to pregnancy: the PELAGIE cohort. *Environ Health Perspect* 121: 1167–1173.
325. Hoyer, P.B., Devine, P.J., Hu, X., Thompson, K.E., Sipes, I.G., (2001). Ovarian toxicity of 4-vinylcyclohexene diepoxide: a mechanistic model. *Toxicol. Pathol.* 29:91–99.
326. Takai, Y., Canning, J., Perez, G.I., Pru, J.K., Schlezinger, J.J., Sherr, D. H., (2003). Bax, caspase-2, and caspase-3 are required for ovarian follicle loss caused by 4-vinylcyclohexene diepoxide exposure of female mice in vivo. *Endocrinology* 144:69.
327. Boekelheide, K., Darney, S.P., Daston, G.P., David, R.M., Luderer, U., Olshan, A.F., et al., (2004). NTP-CERHR expert panel report on the reproductive and developmental toxicity of 2-bromopropane. *Reprod. Toxicol.* 18:189–217.

328. Koh, J.M., Kim, C.H., Hong, S.K., Lee, K.U., Kim, Y.T., Kim, O.J., et al., (1998). Primary ovarian failure caused by a solvent containing 2-bromopropane. *Eur. J. Endocrinol.* 138:554–556.
329. Kim, D., Kang, M.Y., Choi, S., Park, J., Lee, H.J., Kim, E.A., (2016.) Reproductive disorders among cosmetologists and hairdressers: a meta-analysis. *Int. Arch. Occup. Environ. Health* 89:739–775.
330. Baste, V., Moen, B.E., Riise, T., Hollund, B.E., Øyen, N., (2008). Infertility and spontaneous abortion among female hairdressers: the Hordaland health study. *J. Occup. Environ. Med.* 50:1371–1377.
331. Xu, X., Cho, S.I., Sammel, M., You, L., Cui, S., et al., (1998). Association of petrochemical exposure with spontaneous abortion. *Occup. Environ. Med.* 55:31–36.
332. Ekpenyong, C.E., Davies, K., Daniel, N., (2013). Effects of gasoline inhalation on menstrual characteristics and the hormonal profile of female petrol pump workers. *J. Environ. Prot.* 4:65–73.
333. Gold EB and Tomich E. (1994). Occupational hazards to fertility and pregnancy outcome. *Occup Med* 9(3):435–469.
334. Gardella JR and Hill JA. (2000). Environmental toxins associated with recurrent pregnancy loss. *Semin Reprod Med* 8(4):407–424.
335. Foster WG. (2003). Environmental toxicants and human fertility. *Minerva Ginecol* 55(5):451–457.
336. Kumar S. (2004). Occupational exposure associated with reproductive dysfunction. *J Occup Health* 46:1–19.
337. Al-Saleh I, Coskun S, Mashhour A, et al. (2007). Exposure to Heavy Metals (Lead, Cadmium and Mercury) and Its Effect on the Outcome of In-Vitro Fertilization Treatment. *Int J Hyg Environ Health* 211:560–579.
338. Zenzes MT, Krishnan S, Krishnan B, Zhang H, Casper RF. (1995). Cadmium Accumulation in Follicular Fluid of Women in In Vitro Fertilization-Embryo Transfer Is Higher In Smokers. *Fertil Steril* 64:599–603.
339. Sengupta P and Banerjee R. (2014). Environmental toxins: alarming impacts of pesticides on male fertility. *Hum Exp Toxicol* 33:1017–1039.
340. Amaya, E., Gil, F., Freire, C., Olmedo, P., Fernández-Rodríguez, M., Fernández, M.F., et al., (2013). Placental concentrations of heavy metals in a mother-child cohort. *Environ. Res.* 120:63–70.
341. Chang, S.H., Cheng, B.H., Lee, S.L., Chuang, H.Y., Yang, C.Y., Sung, F.C., et al., (2006). Low blood lead concentration in association with infertility in women. *Environ. Res.* 101:380–386.
342. Sengupta P. (2013). The laboratory rat: relating its age with humans. *Int J Prev Med* 4:624–630.
343. WHO. (1990). Environmental health criteria 3: lead. Geneva: 160.

344. Wide M. (1983). Reproductive and developmental toxicity of metals. In: Clarkson TW, Nordberg GF and Sager PR (επιμ.) New York: Plenum Press: 343–356.
345. Wide M and Wide L. (1980). Estradiol receptor activity in uteri of pregnant mice given lead before implantation. *Fertil Steril* 34:503–508.
346. Kimmel CA, Grant LD, Sloan CS, et al. (1980). Chronic low-level lead toxicity in the rat. *Toxicol Appl Pharmacol* 56:28–41.
347. Nordstrom S, Beckman L and Nordenson I. (1978). Occupational and environmental risks in and around a smelter in northern Sweden. *Hereditas* 88:43–46.
348. Murphy MJ, Graziano JH, Popovac D, et al. (1990). Past pregnancy outcomes among women living in the vicinity of a lead smelter in Kosovo, Yugoslavia. *Am J Public Health* 80:33–35.
349. Sengupta P. (2013). Potential health impacts of hard water. *Int J Prev Med* 4:866–875.
350. Gerhard I, Waibel S, Daniel V, et al. (1998). Impact of heavy metals on hormonal and immunological factors in women with repeated miscarriages. *Hum Reprod Update* 4:301–309.
351. Apostoli P and Catalani S. (2011). Metal ions affecting reproduction and development. *Met Ions Life Sci* 8:263–303.
352. Tang, N., Zhu, Z.Q., (2003). Adverse reproductive effects in female workers of lead battery plants. *Int. J. Occup. Med. Environ. Health* 16:359–361.
353. Tanrıkut, E., Karaer, A., Celik, O., Celik, E., Otlu, B., Yilmaz, E., et al., (2014). Role of endometrial concentrations of heavy metals (cadmium, lead, mercury and arsenic) in the aetiology of unexplained infertility. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 179:187–190.
354. Mahaffey KR. (2000). Recent Advances in Recognition of LowLevel Methylmercury Poisoning. *Curr Opin Neurol* 13:699–707.
355. Hightower JM, Moore D. (2003). Mercury Levels In High-End Consumers of Fish. *Environ Health Perspect* 111:604–608.
356. Ericson, A., Kallen, B., (1989). Pregnancy outcome in women working as dentists, dental assistants or dental technicians. *Int. Arch. Occup. Environ. Health* 61:329–333.
357. Myers, G.J., Marsh, D.O., Davidson, P.W., Cox, C., Shamlaye, C.F., Tanner, M., et al., (1995). Main neurodevelopmental study of Seychellois children following in utero exposure to methylmercury from a maternal fish diet: outcome at six months. *Neurotoxicology* 16:653–664.
358. Liu, J., Goyer, R.A., Waalkes, M.P., (2008). Toxic effects of metals. *Casarett and Doull's Toxicology - The Basic Science of Poisons*. McGraw-Hill: 931–979.

359. Burbacher TM, Shen DD, Liberato N, et al. (2005). Comparison of blood and brain mercury levels in infant monkeys exposed to methylmercury or vaccines containing thimerosal. *Environ Health Perspect* 113:1015–1021.
360. Mottet NK, Shaw CM and Burbacher TM. (1985). Health risks from increases in methylmercury exposure. *Environ Health Perspect* 63:133–140.
361. Stadnicka A. (1980). Localization of mercury in the rat ovary after oral administration of mercuric chloride. *Acta Histochem* 67:227–233.
362. Lamperti AA and Printz RH. (1974). Localization, accumulation, and toxic effects of mercuric chloride on the reproductive axis of the female hamster. *Biol Reprod* 11:180–186.
363. Lamperti AA and Niewenhuis R. (1976). The effects of mercury on the structure and function of the hypothalamo-pituitary axis in the hamster. *Cell Tissue Res* 170:315–324.
364. Sikorski R, Jiszkiwicz T, Pasckowski T, et al. (1987). Women in dental surgeries: reproductive hazards in occupational exposure to metallic mercury. *Int Arch Occup Environ Health* 59:551–557.
365. Rowland AS, Baird DD, Weinberg CR, et al. (1994). The effects of occupational exposure to mercury vapour on the fertility of female dental assistants. *Occup Environ Med* 51:28–34.
366. Choy, C.M., Lam, C.W., Cheung, L.T., Briton-Jones, C.M., Cheung, L.P., Haines, C.J., (2002). Infertility, blood mercury concentrations and dietary seafood consumption: a case-control study. *BJOG* 109:1121–1125.
367. Newbigging, AM., Yan, X., Le, X.G., (2015). Cadmium in soybeans and the relevance to human exposure. *J. Environ. Sci.* 37:157-162.
368. Saksena SK. (1997). Cadmium: its effects on ovulation, egg transport and pregnancy in the rabbit. *Contraception* 26:181–192.
369. Baranski B. (1987). Effect of cadmium on prenatal development and on tissue cadmium, copper, and zinc concentrations in rats. *Environ Res* 42:54–62.
370. Gallagher, C.M., Moonga, B.S., Kovach, J.S., (2010). Cadmium, follicle-stimulating hormone, and effects on bone in women age 42 –60 years, NHANES III. *Environ. Res.* 110:105–111.
371. Levin, A.A., Miller, R.K., (1981). Fetal toxicity of cadmium in the rat: decreased utero-placental blood flow. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 58:297–306.
372. Paksy K, Rajczy K, Forgacs Z, et al. (1997). Effect of cadmium on morphology and steroidogenesis of cultured human ovarian granulosa cells. *J Appl Toxicol* 17:321–327.
373. Rajapakse N, Silva E, Kortenkamp A. (2002). Combining xenoestrogens at levels below individual no-observed-effect concentrations

dramatically enhances steroid hormone action. *Environ Health Perspect* 110:917–921.

374. Sumpter JP, Johnson AC. (2005). Lessons from endocrine disruption and their application to other issues concerning trace organics in the aquatic environment. *Environ Sci Technol* 39:4321–4332.