

Okolišni uzroci primarne ovarijske insuficijencije

Miodrag Beneš

Zavod za Javno zdravstvo Virovitičko-podravške županije

Sažetak

Primarna ovarijska insuficijencija (POI) je medicinska i biološka dijagnoza postavljena kod mlađih žena, koja mijenja njihovu kvalitetu života i plodnost. Prijavljeni su genetski, jatrogeni, imunološki, metabolički i infektivni uzroci. Onečišćenje zraka ima negativni utjecaj na gametogenezu muškaraca i žena. Ovi utjecaji utječu na broj gameta, ali i na kvalitetu na genetskoj i epigenetskoj razini. Također utječu i na razvoj embrija.

Okolišni zagađivači mogu utjecati na funkciju jajnika na tri načina koji mogu biti istovremeno prisutni:

- endokrina disrupcija, indukcija oksidativnog stresa i epigenetske modifikacije,
- endocrine disrupting chemicals (EDCs): EDCs su definirani kao „egzogeni kemikaliji” ili kombinacija kemikalija koje utječu na bilo koji način na djelovanje hormona,
- indukcija oksidativnog stresa se događa kada su preopterećeni stanični mehanizmi koji reguliraju razinu reaktivnih oblika kisika (reactive oxygen species (ROS)) i javlja se poremećaj ravnoteže ROS-a.

Epigenetske modifikacije u DNA metilaciji mijenjaju funkciju jajnika i ako su te promjene stabilne promovirati će transgeneracijsko nasljeđivanje promijenjene funkcije jajnika. Metode liječenja su: nadomjesna hormonska terapija, kontracepcija, očuvanje plodnosti, skrining i psihološka potpora. Korištene baze podataka u radu: PubMed, Pub Chem, The Comparative Toxicogenomics Database i Google Scholar. Republika Hrvatska treba se uključiti u praćenje specifičnih javnozdravstvenih reproduktivnih indikatora.

Uvod

Prema Europskom društvu za humanu reprodukciju primarna ovarijska insuficijencija (POI) je medicinska i biološka dijagnoza postavljena kod mlađih žena, koja mijenja njihovu kvalitetu života i plodnost.

POI može nastati zbog deplecije ovarijskih folikula, ubrzanog oštećenja folikula ili disfunkcije folikula koje dovodi do smanjenja estrogena. U većine žena dijagnoza se postavi 5 godina nakon pojave simptoma.

POI se javlja u 1 % ženske populacije mlađe od 40 godina i dovodi do problema reprodukcije, ranih simptoma menopauze i ostalih komorbiditeta.

Pojam se odnosi na stanje kada su ovariji izgubili njihove germinativne i hormonalne funkcije zbog iscrpljenja broja folikula prije tipične dobi za fiziološku menopauzu.

POI se definira kao amenoreja (4 mjeseca ili više) prije 40 godine u žena, praćena porastom serumskog FSH na razinu menopauzalnog (obično preko 40 IU/l, dobivenog u razmaku od jednog mjeseca) i estradiola koji je ispod 50 pg/ml (što signalizira hipoestrogenizam).

Žene koje boluju od primarne ovarijske insuficijencije mogu imati značajne psihološke poremećaje.

Etiologija

Etiologije POI su nedovoljno definirane jer je u 75 % slučajeva uzrok neodređen.

Manja mogućnost začeća i stope fertiliteta, endometriozna i poremećaji menstruacije su primijećeni u područjima s većim onečišćenjem zraka.

Prijavljeni su genetski, jatrogeni, imunološki, metabolički i infektivni uzroci.

Onečišćenje zraka ima negativni utjecaj na gametogenezu muškaraca i žena. Ovi utjecaji utječu na broj gameta, ali i na kvalitetu na genetskoj i epigenetskoj razini. Također utječu i na razvoj embrija.

Studije su pokazale utjecaj na razvoj fetusa sa češćim pobačajima. Individualnu ulogu zagađivača je teško odrediti jer su subjekti u epidemiološkim studijama često bili izloženi nekoliko zagađivača istovremeno. Fiziopatologija koja dovodi do promijenjene plodnosti slabo se razumije. Poremećaji hormona, indukcija oksidativnog stresa, alteracije stanične DNA i epigenetske alteracije su četiri mehanizma opisani u literaturi koji objašnjavaju negativni učinak zagađivača, koji vjerojatno djeluju u kombinaciji.

Pušenje je najčešće proučavani toksin koji mijenja funkciju ovarija ubrzavajući folikularnu atrofiju i atreziju kroz ubranu apoptozu u primordijalnim germinativnim stanicama.

Policiklički aromatski hidrokarboni (PAHs), toksične kemikalije u duhanu, induciraju aromatski hidrokarbonski receptor (AHR) i putem Bax-a uzrokuju ekspresiju u jajnim stanicama, praćene apoptozom.

Mehanizmi

Okolišni zagađivači mogu utjecati na funkciju jajnika na tri načina koji mogu biti istovremeno prisutni:

Endokrina disrupcija, indukcija oksidativnog stresa i epigenetske modifikacije.

Endokrini disruptori

(Endocrine disrupting chemicals (EDCs)): ECDs su definirani kao „egzogeni kemikaliji” ili kombinacija kemikalija koje utječu na bilo koji način na djelovanje hormona.

Primjeri endokrinih disruptora su:

Steroidi (engl. Ethinylestradiol, 17 β -Estradiol, Estrone, Mestranol, Diethylstilbestrol,

Alkilfenoli (engl. Nonylphenol, Nonylphenol ethoxylate, Octylphenol, Octylphenol ethoxylate

Polyaromatic hydrocarbons ; Polychlorinated biphenyls, Flame retardants, PAH,

Oksigenirani sastojci (engl. Phthalates, Bisphenol A)

Pesticidi (engl. Atrazine, Endosulfan, Lindane, Hexachlorobenzene, Pentachlorophenol...),

Dioksini i furani.

Dioksini su dugotrajni organski zagađivači (persistent organic pollutants (POPs)), što znači da trebaju dugo vremena da se razgrade kada su u okolišu.

Vrlo su štetni i mogu uzrokovati rak, probleme u reprodukciji i razvoju, oštećenja imunološkog sustava i mogu utjecati na hormone.

Nalaze se širom svijeta u okolišu i nakupljaju se u hrani, koncentrirajući se većinom u masnom tkivu životinja.

Više od 90 % uobičajene izloženosti ljudi dioksinima procjenjuje da je uneseno životinjskom mašću, mliječnim proizvodima, ribama i školjkama.

Furan je prozirna, zapaljiva tekućina cikličnog etera sa eteričnim mirisom. Furan se koristi kao posrednik u produkciji tetrahidrofurana, pirola i tiofena. Izloženosti inhalacijom uzrokuje iritaciju očiju, kože i središnjeg živčanog sustava. Furan je mutagen u životinjama i vjerojatno kancerogen za ljude temeljem dokaza jer se pokazao kancerogenim u eksperimentima na životinjama.

Bisfenol A (BPA) je bisfenol koji je 4,4'-metandil di fenol u kojem vodici metilena su zamijenjeni dvama metilnim grupama. Ima ulogu ksenoestrogena, okolišnog zagađivača, ksenobiotika i endokrinog disruptora.

BPA ima različite učinke na ovarij npr. izloženost Bisphenolu A je asocirana sa gubitkom folikula.

Uzrokuje manji broj antralnih folikula, smanjeno preživljenje oocite i čak značajni gubitak primordijalnih folikula tako što smanjuje folikularne rezerve u F3 generacija ženki eksperimentalnih životinja.

Ftalati su molekule koje se trenutno koriste u proizvodnji plastike za široki spektar industrijskih primjena.

Ftalati sa višom molekularnom težinom (di(2-ethylhexyl) phthalate [DEHP], di-isononyl phthalate [DiNP]), koriste se kao plasticizeri u proizvodnji fleksibilnog vinila (kao polivinil klorida (PVC)), koji se koristi u potrošačkim proizvodima (odjeća, dječje igračke, kućne potreštine), oblozi za pod i zid, prehrambene i medicinske potrebe. Proizvode se obilno jer daju materijalu fleksibilnost i pokretljivost. Ftalati sa niskom molekularnom težinom (npr. diethyl phthalate [DEP] and dibutyl phthalate [DBP]) koriste se u proizvodima za osobnu skrb (kozmetici).

Ftalati oštećuju ovarijsku funkciju i utječu na ovarijsku rezervu djelujući na različite stadije folikulogeneze.

Također, određeni autori tvrde da ftalati, osim što su štetni za jajnike, imaju i transgeneracijski efekt, dok drugi tvrde da čak imaju i multigeneracijski efekt. Multigeneracijski efekt je objašnjen sa učinkom ftalata na DNA metilaciju utisnutih gena, ne samo u fetalnim ovarijskim jajnim stanicama nego također u F1 i F2 potomcima.

Hrvatski stručnjaci također smatraju da bi se dobila preciznija procjena izloženosti, nužno je osigurati stalni monitoring, koji će uključivati praćenje i tih ostalih izvora izloženosti ftalatima. U tu svrhu, a opet po uzoru na neke druge zemlje Europske unije, potrebno je provesti biomonitoring, odnosno praćenje ftalata i njihovih metabolita kod ljudi u uzorcima bioloških tekućina (urin, serum i sl.), osobito kod posebno osjetljivih populacijskih skupina poput djece, trudnica i bolesnika na dugotrajnoj skrbi.

Indukcija oksidativnog stresa

Događa se kada su preopterećeni stanični mehanizmi koji reguliraju razinu reaktivnih oblika kisika (reactive oxygen species (ROS)) i javlja se poremećaj ravnoteže ROS-a. Akumulacija ROS-a može oštetiti ovarijsku funkciju.

Epigenetske modifikacije

Izloženost okolišnim zagađivačima vodi do modifikacije u DNA metilaciji koja mijenja funkciju jajnika i ako su te promjene stabilne promovirati će transgeneracijsko nasljeđivanje promijenjene funkcije jajnika.

Analizom literature, autori su analizirali 140 kemikalija od kojih je 20 postalo sumnjivo za induciranje primarne ovarijske insuficijencije. Od njih 20, 18 je djelovalo kroz povećanje atrezije folikula među kojima su 3 metala (kadmij, olovo i krom), 12 sintetskih organskih molekula (4 pesticida, 3 otapala, 5 sastojaka koji se koriste u industrijskoj kemiji) i 3 koja pripadaju obitelji policikličkih aromatskim ugljikovodicima (engl. polycyclic aromatic hydrocarbons (PAH)). Dvije sintetske organske molekule metoksiklor i bisfenol A djelovali su putem „folicular recrutment“-a.

Izloženost jednom zagađivaču može imati drugačije učinke ovisno o dozi i izloženosti. Vabre i suradnici navode u svom radu da su istraživanja pokazala da prenatalna izloženost BPA utječe na formiranje primordijalnih folikula u fetalnom ovariju, neonatalna izloženost utječe na aktivaciju rasta folikula iz bazena primordijalnih folikula dok izloženost prije puberteta povećava atreziju rastućih folikula.

Gorivo biodizela može osloboditi nitro-PAH i oksidirane lipide za koje se zna da su štetni nastankom takozvanog „DNA aduct“-a.

Manja mogućnost začeća i stope fertiliteta, endometriozna i poremećaji menstruacije su primijećeni u područjima s većim onečišćenjem zraka.

Promatranja su pokazala da izloženost štetnim molekulama u naših predaka je rizičan čimbenik koji mora biti razmatran u etiologiji ovarijskih bolesti.

Starenje kao posljedica upale

Određeni autori opisuju još jedan mehanizam oštećenja jajnika, tzv. starenje kao posljedica upale (engl. inflammatory aging (inflam -aging)). Posljednjih godina studije su pokazale da je inflam - aging usko povezano sa POI. Dodatno, biopsije ovarija pacijenata sa POI su pokazale infiltraciju limfocita i ostale imunološke odgovore ovarija.

Prema Comparative Toxicogenomics Database najznačajnije kemikalije asocirane sa POI koje koreliraju sa POI su: chromium hexavalent ion, Potassium Dichromate, Cyclophosphamide, 9,10-Dimethyl-1,2-benzanthracene i Benzo(a)pyrene.

Izloženost ftalatima postiže se kroz oralnu ingestiju, inhalaciju i kontakt kožom.

Ftalati su grupa endokrinih disruptora koji utječu na dva ključna procesa jajnika; folikulogenezu i steroidogenezu. To je zabrinjavajući javnozdravstveni problem jer se oni koriste svugdje i naširoko što pridonosi sveprisutnoj izloženosti ljudi tom spoju. Pokazalo se da utječu na funkciju jajnika i razvoja jajne stanice, ciljaju specifične vrste folikula, utječu na razvoj folikula i oštećuju funkcionalnost folikula i žutog tijela.

Određene studije demonstriraju klinički značajnu povezanost između količine endokrinih disruptora i vremena pojavljivanja menopauze u poprečno presječnim studijama sa velikim brojem žena. Devet

polikloriranih bifenila (engl. Polychlorinated Biphenyls (PCBs)), tri pesticida, furan i dva ftalata su značajno povezani sa ranijom pojavom menopauze u najmanje jednoj analizi.

U Republici Hrvatskoj provedeno je istraživanje prisutnosti ftalata u prehrambenim proizvodima. Istraživanje je provedeno na ukupno 43 uzorka prehrambenih proizvoda te je kod 14 uzoraka (32,6 %) utvrđena prisutnost barem jednog, od ukupno 7, ispitivanih ftalata. Potrebno je istaknuti da je di-(2-etilheksil) ftalat (DEHP) utvrđen u 16,3 % uzoraka, što ukazuje na činjenicu da više od polovice uzoraka, u kojima je zabilježena prisutnost ftalata, sadrže DEHP.

S obzirom da su ftalati sveprisutni u današnjem okolišu neki stručnjaci savjetuju da nije dostatno samo kontroliranje količine ftalata u proizvodima, nego i promjena u životnom stilu i prehrambenim navikama za smanjenje izlaganju ftalatima.

Zaključno

Važno je promicati svijest o neplodnosti i uputiti zdravstvene profesionalce na javnozdravstveni problem neplodnosti i prijevremene ovarijske insuficijencije i dostupne smjernice za zdravstvene stručnjake. Rano otkrivanje bolesti i multidisciplinarni pristup u liječenju veoma je bitan.

U njemu sudjeluju liječnici obiteljske medicine, endokrinolozi, onkolozi, genetičari, pedijatri i internisti. Kako bi zdravstvena skrb bila što bolja donesene su smjernice za primarnu, sekundarnu i tercijarnu zdravstvenu skrb i prvenstveno za ginekologe.

Potrebna je razvoja sistema koji nadzire reproduktivno zdravlje i reproduktivne zdravstvene indikatore. Razvijena su 23 potencijalna indikatora temeljena na težini dokaza i njihovoj povezanosti sa endokrinim disruptorima.

Želja autora ovoga rada je da se i Republika Hrvatska uključi u praćenje tih javnozdravstvenih reproduktivnih indikatora.

Navedene molekule koje se sumnjiče za POI moraju biti kontrolirane u radnim uvjetima, u hrani i okolišu. Također je potrebno pronaći sigurnu alternativu.

Prevenција izlaganju i smanje dostupnosti je ključno. S obzirom da svaki proizvod ima na sebi deklarirane molekule i doze te znakove opasnosti važno je naglasiti i sigurne uporabne procese za taj proizvod jer često miješanjem dvaju proizvoda nastaju nove molekule koje su opasne za čovjeka.

Kao što vidimo iz navedenih citata i radova u ovom radu, zbog djelovanja svih navedenih molekula u mnogim njihovim kombinacijama tijekom raznih obrada (fizičke, kemijske, biološke) pri mnogim različiti uvjetima proizvodnje (pH - vrijednost, temperatura...) i vrste izloženosti (inhalacija, ingestija, kontakt) izuzetno je važno znati specifičan učinak tih molekula na pojedine organske sustave i funkcije. Najveći problem je što se mehanizmi privremene ovarijske insuficijencije tek počinju otkrivati, a psihološki, biološki i ekonomski utjecaj neplodnosti je velik. S obzirom na što veću izloženost okolišnim uzročnicima POI-a možemo očekivati u budućnosti da će prevalencija POI u budućnosti biti i veća.

S obzirom na staranje stanovništva Republike Hrvatske i Europske Unije moramo čuvati funkciju jajnika i plodnost žena kontrolom okolišnih čimbenika putem institucija i mreža javnozdravstvene skrbi.

Literatura

1. Eshre Guideline Group on Premature ovarian insufficiency, Webber L, Davies M, Anderson R, Bartlett J, Braat D, et al. ESHRE Guideline: management of women with premature ovarian insufficiency. *Hum Reprod.* 2016;31:926–37.
2. Vilodre LC, Kohek MB, Spritzer PM. Screening of follicle-stimulating hormone receptor gene in women with premature ovarian failure in southern Brazil and associations with phenotype. *Journal of endocrinological investigation.* 2008 Jun 1;31(6):552-7.
3. Nelson LM. Clinical practice. Primary ovarian insufficiency. *N Engl J Med.* 2009;360(6):606-14.
4. Schoemaker J, Drexhage H, Hoek A. Premature ovarian failure and ovarian autoimmunity. *Endocrine reviews.* 1997 Jan 1.
5. Jin M, Yu YQ, Huang HF. An update on primary ovarian insufficiency. *Sci China Life Sci* 2012; 55 : 677-86.
6. van der Stege JG, Groen H, van Zadelhoff SJ, Lambalk CB, Braat DD, van Kasteren YM, van Santbrink EJ, Apperloo MJ, Schultz WC, Hoek A. Decreased androgen concentrations and diminished general and sexual well-being in women with premature ovarian failure. *Menopause.* 2008 Jan 1;15(1):23-31.
7. Beck-Peccoz P, Persani L. Premature ovarian failure. *Orphanet J Rare Dis.* 2006;1:9.
8. Goswami D, Conway GS. Premature ovarian failure. *Horm Res.* 2007;68:196–202.
9. Menezo Y, Dale B, Elder K. The negative impact of the environment on methylation/epigenetic marking in gametes and embryos: A plea for action to protect the fertility of future generations. *Molecular Reproduction and Development.* 2019 Oct;86(10):1273-82.
10. Qin Y, Jiao X, Simpson JL, Chen ZJ. Genetics of primary ovarian insufficiency: new developments and opportunities. *Hum Reprod Update.* 2015;21:787–808.
11. Iorio R, Castellucci A, Ventriglia G, Teoli F, Cellini V, Macchiarelli G, et al. Ovarian toxicity: from environmental exposure to chemotherapy. *Curr Pharm Des.* 2014;20:5388–97
12. Dragojevic-Dikic S, Vasiljevic M, Nikolic B, Pazin V, Tasic L, Jurisic A, et al. Premature ovarian failure: immunological aspects and therapeutic strategies. *Vojnosanit Pregl.* 2013;70:1051–5.
13. Jin M, Yu Y, Huang H. An update on primary ovarian insufficiency. *Sci China Life Sci.* 2012;55:677–86.
14. Santulli P, de Villardi D, Gayet V, Lafay Pillet MC, Marcellin L, Blanchet V, et al. Decreased ovarian reserve in HIV-infected women. *AIDS.* 2016;30:1083–8.
15. Cramer DW, Welch WR, Cassells S, Scully RE. Mumps, menarche, menopause, and ovarian cancer. *Am J Obstet Gynecol.* 1983;147:1–6.
16. Vabre P, Gatimel N, Moreau J, Gayrard V, Picard-Hagen N, Parinaud J, Leandri RD. Environmental pollutants, a possible etiology for premature ovarian insufficiency: a narrative review of animal and human data. *Environmental Health.* 2017 Dec 1;16(1):37.
17. Carré J, Gatimel N, Moreau J, Parinaud J, Léandri R. Does air pollution play a role in infertility?: a systematic review. *Environmental Health.* 2017 Dec;16(1):82.
18. Carré J, Gatimel N, Moreau J, Parinaud J, Léandri R. Does air pollution play a role in infertility?: a systematic review. *Environmental Health.* 2017 Dec;16(1):82.
19. Dechanet C, Brunet C, Anahory T, Hamamah S, Hedon B, Dechaud H. Effects of cigarette smoking on female reproduction: from oocyte to embryo (Part I). *Gynecologie, obstetrique & fertilité.* 2011 Oct;39(10):559-66.
20. Chapman C, Cree L, Shelling AN. The genetics of premature ovarian failure: current perspectives. *International journal of women's health.* 2015;7:799.
21. Vabre P, Gatimel N, Moreau J, Gayrard V, Picard-Hagen N, Parinaud J, Leandri RD. Environmental pollutants, a possible etiology for premature ovarian insufficiency: a narrative review of animal and human data. *Environmental Health.* 2017 Dec 1;16(1):37.
22. Vabre P, Gatimel N, Moreau J, Gayrard V, Picard-Hagen N, Parinaud J, Leandri RD. Environmental pollutants, a possible etiology for premature ovarian insufficiency: a narrative review of animal and human data. *Environmental Health.* 2017 Dec 1;16(1):37.

23. Costa EM, Spritzer PM, Hohl A, Bachega TA. Effects of endocrine disruptors in the development of the female reproductive tract. *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia*. 2014 Mar;58(2):153-61.
24. Learn about Dioxin | US EPA [Internet]. US EPA. 2020 [cited 13 October 2020]. Available from: <https://www.epa.gov/dioxin/learn-about-dioxin>
25. 4. Furan [Internet]. Pubchem.ncbi.nlm.nih.gov. 2020 [cited 13 October 2020]. Available from: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/furan>
26. Bisphenol A [Internet]. Pubchem.ncbi.nlm.nih.gov. 2020 [cited 21 October 2020]. Available from: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/bisphenol-A>
27. Souter, I.; Smith, K.W.; Dimitriadis, I.; Ehrlich, S.; Williams, P.L.; Calafat, A.M.; Hauser, R. The association of bisphenol-A urinary concentrations with antral follicle counts and other measures of ovarian reserve in women undergoing infertility treatments. *Reprod. Toxicol.* 2013, 42, 224–231.
28. Souter, I.; Smith, K.W.; Dimitriadis, I.; Ehrlich, S.; Williams, P.L.; Calafat, A.M.; Hauser, R. The association of bisphenol-A urinary concentrations with antral follicle counts and other measures of ovarian reserve in women undergoing infertility treatments. *Reprod. Toxicol.* 2013, 42, 224–231.
29. Brieno-Enriquez, M.A.; Robles, P.; Camats-Tarruella, N.; Garcia-Cruz, R.; Roig, I.; Cabero, L.; Martinez, F.; Caldes, M.G. Human meiotic progression and recombination are affected by bisphenol A exposure during in vitro human oocyte development. *Hum. Reprod.* 2011, 26, 2807–2818.
30. Manikkam, M.; Tracey, R.; Guerrero-Bosagna, C.; Skinner, M.K. Plastics derived endocrine disruptors (BPA, DEHP and DBP) induce epigenetic transgenerational inheritance of obesity, reproductive disease and sperm epimutations. *PLoS ONE* 2013, 8, doi:10.1371/journal.pone.0055387.
31. Vabre P, Gatimel N, Moreau J, Gayrard V, Picard-Hagen N, Parinaud J, Leandri RD. Environmental pollutants, a possible etiology for premature ovarian insufficiency: a narrative review of animal and human data. *Environmental Health*. 2017 Dec 1;16(1):37.
32. Hannon PR, Flaws JA. The effects of phthalates on the ovary. *Frontiers in endocrinology*. 2015 Feb 2;6:8.
33. Zhang XF, Zhang T, Han Z, Liu JC, Liu YP, Ma JY, et al. Transgenerational inheritance of ovarian development deficiency induced by maternal diethylhexyl phthalate exposure. *Reprod Fertil Dev*. 2015;27:1213–21.
34. Li L, Zhang T, Qin XS, Ge W, Ma HG, Sun LL, et al. Exposure to diethylhexyl phthalate (DEHP) results in a heritable modification of imprint genes DNA methylation in mouse oocytes. *Mol Biol Rep*. 2014;41:1227–35.
35. Puntarić D, Bošnić J, Šercer M, Šćetar M, Dimitrov N. Znanstveno mišljenje o prisutnosti ftalata u hrani. Hrvatska agencija za hranu.
36. Vabre P, Gatimel N, Moreau J, Gayrard V, Picard-Hagen N, Parinaud J, Leandri RD. Environmental pollutants, a possible etiology for premature ovarian insufficiency: a narrative review of animal and human data. *Environmental Health*. 2017 Dec 1;16(1):37.
37. Uzumcu M, Zama AM, Oruc E. Epigenetic mechanisms in the actions of endocrine-disrupting chemicals: gonadal effects and role in female reproduction. *Reprod Domest Anim*. 2012;47 Suppl 4:338–47.
38. Manikkam M, Guerrero-Bosagna C, Tracey R, Haque MM, Skinner MK. Transgenerational actions of environmental compounds on reproductive disease and identification of epigenetic biomarkers of ancestral exposures. *PLoS One*. 2012;7:e31901.
39. Beranger R, Hoffmann P, Christin-Maitre S, Bonnetterre V. Occupational exposures to chemicals as a possible etiology in premature ovarian failure: a critical analysis of the literature. *Reprod Toxicol*. 2012;33:269–79.
40. Vabre P, Gatimel N, Moreau J, Gayrard V, Picard-Hagen N, Parinaud J, Leandri RD. Environmental pollutants, a possible etiology for premature ovarian insufficiency: a narrative review of animal and human data. *Environmental Health*. 2017 Dec 1;16(1):37.

41. Vabre P, Gatimel N, Moreau J, Gayrard V, Picard-Hagen N, Parinaud J, Leandri RD. Environmental pollutants, a possible etiology for premature ovarian insufficiency: a narrative review of animal and human data. *Environmental Health*. 2017 Dec 1;16(1):37.
42. Zhang HQ, Zhang XF, Zhang LJ, Chao HH, Pan B, Feng YM, et al. Fetal exposure to bisphenol A affects the primordial follicle formation by inhibiting the meiotic progression of oocytes. *Mol Biol Rep*. 2012;39:5651–7.
43. Rodriguez HA, Santambrosio N, Santamaria CG, Munoz-de-Toro M, Luque EH. Neonatal exposure to bisphenol A reduces the pool of primordial follicles in the rat ovary. *Reprod Toxicol*. 2010;30:550–7.
44. Li Y, Zhang W, Liu J, Wang W, Li H, Zhu J, et al. Prepubertal bisphenol A exposure interferes with ovarian follicle development and its relevant gene expression. *Reprod Toxicol*. 2014;44:33–40.
45. Ross JA, Nelson GB, Mutlu E, Warren SH, Gilmour MI, DeMarini DM. DNA adducts induced by in vitro activation of extracts of diesel and biodiesel exhaust particles. *Inhalation toxicology*. 2015 Sep 19;27(11):576-84.
46. Menezo Y, Dale B, Elder K. The negative impact of the environment on methylation/epigenetic marking in gametes and embryos: A plea for action to protect the fertility of future generations. *Molecular Reproduction and Development*. 2019 Oct;86(10):1273-82.
47. Nilsson E, Klukovich R, Sadler-Riggelman I, Beck D, Xie Y, Yan W, Skinner MK. Environmental toxicant induced epigenetic transgenerational inheritance of ovarian pathology and granulosa cell epigenome and transcriptome alterations: ancestral origins of polycystic ovarian syndrome and primary ovarian insufficiency. *Epigenetics*. 2018 Aug 3;13(8):875-95.
48. A. Sen, V. A. Kushnir, D. H. Barad, and N. Gleicher, “Endocrine autoimmune diseases and female infertility,” *Nature Reviews Endocrinology*, vol. 10, no. 1, pp. 37–50, 2014.
49. L. R. Sammaritano, “Menopause in patients with autoimmune diseases,” *Autoimmunity Reviews*, vol. 11, no. 6-7, pp. A430– A436, 2012.
50. J. Petrikova and I. Lazurova, “Ovarian failure and polycystic ovary syndrome,” *Autoimmunity Reviews*, vol. 11, no. 6-7, pp. A471–A478, 2012.
51. H. J. A. Carp, C. Selmi, and Y. Shoenfeld, “The autoimmune bases of infertility and pregnancy loss,” *Journal of Autoimmunity*, vol. 38, no. 2-3, pp. J266–J274, 2012.
52. G. Reato, L. Morlin, S. Chen et al., “Premature ovarian failure in patients with autoimmune Addison's disease: clinical, genetic, and immunological evaluation,” *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, vol. 96, no. 8, pp. E1255– E1261, 2011.
53. 2. The Comparative Toxicogenomics Database | CTD [Internet]. Ctdbase.org. 2020 [cited 13 October 2020]. Available from: <http://ctdbase.org/>
54. Banu SK, Stanley JA, Sivakumar KK, Arosh JA, Barhoumi R, Burghardt RC. Identifying a novel role for X-prolyl aminopeptidase (Xpnpep) 2 in CrVI-induced adverse effects on germ cell nest breakdown and follicle development in rats. *Biology of reproduction*. 2015 Mar 1;92(3):67-1.
55. Stanley JA, Arosh JA, Burghardt RC, Banu SK. A fetal whole ovarian culture model for the evaluation of CrVI-induced developmental toxicity during germ cell nest breakdown. *Toxicology and applied pharmacology*. 2015 Nov 15;289(1):58-69.
56. Takada K, Arefayene M, Desta Z, Yarboro CH, Boumpas DT, Balow JE, Flockhart DA, Illei GG. Cytochrome P450 pharmacogenetics as a predictor of toxicity and clinical response to pulse cyclophosphamide in lupus nephritis. *Arthritis & Rheumatism: Official Journal of the American College of Rheumatology*. 2004 Jul;50(7):2202-10.
57. Sobinoff AP, Mahony M, Nixon B, Roman SD, McLaughlin EA. Understanding the Villain: DMBA-induced preantral ovotoxicity involves selective follicular destruction and primordial follicle activation through PI3K/Akt and mTOR signaling. *Toxicological Sciences*. 2011 Oct 1;123(2):563-75.
58. Lim J, Ortiz L, Nakamura BN, Hoang YD, Banuelos J, Flores VN, Chan JY, Luderer U. Effects of deletion of the transcription factor Nrf2 and benzo [a] pyrene treatment on ovarian follicles and ovarian surface epithelial cells in mice. *Reproductive Toxicology*. 2015 Dec 1;58:24-32.

59. Lim J, Lawson GW, Nakamura BN, Ortiz L, Hur JA, Kavanagh TJ, Luderer U. Glutathione-deficient mice have increased sensitivity to transplacental benzo [a] pyrene-induced premature ovarian failure and ovarian tumorigenesis. *Cancer research*. 2013 Jan 15;73(2):908-17.
60. Hannon PR, Flaws JA. The effects of phthalates on the ovary. *Frontiers in endocrinology*. 2015 Feb 2;6:8.
61. Hannon PR, Flaws JA. The effects of phthalates on the ovary. *Frontiers in endocrinology*. 2015 Feb 2;6:8.
62. Grindler NM, Allsworth JE, Macones GA, Kannan K, Roehl KA, Cooper AR. Persistent organic pollutants and early menopause in US women. *PloS one*. 2015 Jan 28;10(1):e0116057.
63. Puntarić D, Bošnjir J, Šercer M, Ščetar M, Dimitrov N. Znanstveno mišljenje o prisutnosti ftalata u hrani. Hrvatska agencija za hranu.
64. Pavlovic N, Vitale K, Miskulin I, Pavlovic O, Miskulin M. Foodstuff Storage and Phthalates: Effects on Human Health. *Agriculturae Conspectus Scientificus*. 2018 Nov 9;83(4):277-84.
65. Cox L, Liu JH. Primary ovarian insufficiency: an update. *International journal of women's health*. 2014;6:235.
66. PubMed [Internet]. PubMed. 2020 [cited 13 October 2020]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/>
67. 2. The Comparative Toxicogenomics Database | CTD [Internet]. Ctdbase.org. 2020 [cited 13 October 2020]. Available from: <http://ctdbase.org/>
68. [Internet]. 2020 [cited 20 October 2020]. Available from: <https://scholar.google.com/>