

# Endokrin Bozucuların Üreme ve Gelişim Toksisitesi Üzerine Etkileri

## Effects of Endocrine Disruptors on Reproductive and Developmental Toxicity

Muazzez TIKIRDIK<sup>1 A,B,C,D,E,F</sup>, Dilek Ulusoy KARATOPUK<sup>2 D,G</sup>

<sup>1</sup> Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi, Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı, Isparta, Türkiye

<sup>2</sup> Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Isparta, Türkiye

### ÖZ

Vücudun fizyolojik ve biyolojik işlevlerinin merkezi olan endokrin sistemin, işlevini bozan ve organizmada ya da bu organizmanın gelecek kuşaklarında olumsuz etkilere neden olan endokrin bozucu maddeler ile ilgili çalışmalar son yıllarda oldukça merak konusu haline gelmiştir. Hayvan modelleri ve insanlar üzerine yapılan araştırmalar, endokrin bozucuların etki ettiği mekanizmaların farklı yollar içerdiğini ortaya koymaktadır. Endokrin bozucular; pestisitler, metaller, plastik şişeler, gıda ambalajları, deterjanlar, kozmetik ürünleri ve günlük hayatta kullanılan birçok materyalin içeriğinde doğal veya sentetik olarak yer almaktadır. Endojen hormonların fonksiyonunu taklit eden, hücrel aktiviteyi manipüle ederek hormon üretimini atıran, azaltan veya bloke edebilen bu maddelerin sinir sistemi, nörodavranış, bağışıklık ve metabolik aktivite gibi birçok temel biyolojik fonksiyona etki ettiğine dair literatürde birçok kanıt bulunmaktadır. Bunun yanı sıra endokrin bozucuların infertilite, hamilelik, fetal gelişim ve kadın üreme sağlığı üzerinde de olumsuz etkilere sahip olduğu bildirilmiştir. Bu çalışmada yaygın olarak üreme ve gelişim toksisitesi ile ilişkilendirilen bisfenol-A (BPA), poliklorlu bifeniller (PCB), dietilstilbestrol (DES), pestisitlerin bir türevi olan diklorodifeniltrikloroetan (DDT), ftalatlar, metaller, etanol ve talidomid gibi endokrin bozucuların etkilerinin ve etki mekanizmalarının gözden geçirilmesi amaçlanmış ve bu maddelere maruziyetin uzun vadede kuşaklar arasında bile bir toksik hasar oluşturma potansiyeline sahip olduğu saptanmıştır.

**Anahtar Kelimeler:** Üreme toksisitesi, Gelişim toksisitesi, Endokrin bozucular.

### ABSTRACT

Studies on endocrine disrupting substances that disrupt the function of the endocrine system, which is the center of the physiological and biological functions of the body, and cause adverse effects on the organism or on the next generations of this organism, have become a subject of interest in recent years. Studies on animal models and humans reveal that the mechanisms by which endocrine disruptors act involve different pathways. Endocrine disruptors; Pesticides, metals, plastic bottles, food packaging, detergents, cosmetic products and many materials used in daily life are natural or synthetic. There is a lot of evidence in the literature that these substances, which mimic the function of endogenous hormones, increase, decrease or block hormone production by manipulating cellular activity, affect many basic biological functions such as the nervous system, neurobehavior, immune and metabolic activity. In addition, endocrine disruptors have been reported to have negative effects on infertility, pregnancy, fetal development and female reproductive health. In this study, the effects and effects of endocrine disruptors such as bisphenol-A (BPA), polychlorinated biphenyls (PCB), diethylstilbestrol (DES), dichlorodiphenyltrichloroethane (DDT), phthalates, metals, ethanol and thalidomide, which are commonly associated with reproductive and developmental toxicity, It was aimed to review the mechanisms of these substances and it was determined that exposure to these substances has the potential to cause toxic damage even between generations in the long term

**Key Words:** Reproductive toxicity, Developmental toxicity, Endocrine disruptors.

**Sorumlu Yazar:** Muazzez TIKIRDIK

Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi, Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı, Isparta, Türkiye  
mtkrdk@gmail.com

Geliş Tarihi: 04.08.2021 – Kabul Tarihi: 30.09.2021

\*Bu çalışma 20-22 Mayıs 2021 tarihinde 4. Uluslararası Tarım, Çevre ve Sağlık Kongresi'nde sözel bildiri olarak sunulmuştur.

Yazar Katkıları: A) Fikir/Kavram, B) Tasarım, C) Veri Toplama ve/veya İşleme, D) Analiz ve/veya Yorum, E) Literatür Taraması, F) Makale Yazımı, G) Eleştirel İnceleme

## 1. GİRİŞ

Dünya Sağlık Örgütü (WHO), bir endokrin bozucuyu, endokrin sistemin fonksiyonunu manipüle eden ve bunun sonucunda sağlıklı bir organizmada veya bu organizmanın gelecek kuşaklarında olumsuz sağlık etkilerine neden olan eksojen bir madde veya karışım olarak tanımlar. Bu kimyasallar genellikle östrojen reseptörü veya steroid reseptörü gibi endojen reseptörlere bağlanarak beyin ve üreme organlarının gelişimini etkiler. Bağışıklık sistemi ve diğer organların normal fonksiyonuna da müdahale edebilir (1). Endokrin bozucular pestisitler, metaller, plastik şişeler, gıda ambalajları, deterjanlar, kozmetik ürünleri ve günlük hayatta kullanılan birçok materyalin içeriğinde doğal veya sentetik olarak yer almaktadır (2). Kimyasal olarak lipofilik bir özellik gösterirken, biyolojik açıdan da metabolize edilmeleri zordur. Bunun nedeni ise dolaylı olarak da olsa besin zincirine katılmalarıdır (3).

Endokrin bozucular, östrojenler, androjenler ve tiroid hormonları gibi doğal hormonları taklit ederek endokrin sistem fonksiyonunun bozulmasına neden olur. Bunun sonucu olarak da doğal hormonların; spesifik membran ve hücre içi reseptörlerle etkileşimleri bloke ya da antagonize olabilir (4). İnfertilite, gebelik süreci, fetal gelişim, kadın ve erkek üreme sağlığı üzerinde endokrin bozucuların olumsuz etkilere sahip olduğu bildirilmiştir. Bazı endokrin bozucular plasental bariyeri geçerek embriyonik gelişimi etkileyebilir. Bunun yanı sıra nöroendokrin sisteme, karaciğer fonksiyonuna ve genital gelişime zarar verebilir. Ayrıca epigenetik mekanizmalar yoluyla kuşaklar arası kalıtımı da etkilediği belirtilmiştir (3).

Doğal hormonları taklit eden endokrin bozucular, hormonlar ile aynı özelliklere sahip değildir. Hormonlar ve endokrin bozucular arasındaki farklılık Tablo 1'deki gibidir (5).

**Tablo 1.** Hormon ve endokrin bozucular arasındaki fark (5).

Hormonlar	Endokrin Bozucular
Bunlar vücut tarafından üretilen ve kan dolaşımı yoluyla hormona yönelik reseptörleri taşıyan ve üzerinde belirli bir düzenleyici etkiye sahip olan hücre ve organlara taşınan kimyasal maddelerdir.	Endokrin sistemin işlevini değiştiren ve sonuç olarak sağlıklı bir organizmada veya onun gelecek kuşaklarında olumsuz etkilere neden olan eksojen maddelerdir.
Belirli reseptörler aracılığıyla hareket ederler ve spesifik fonksiyonları vardır.	Hormon ve diğer reseptörler aracılığıyla hareket ederek anormal işlevler ve etkileşimler gösterirler.
Biyolojik birikim yok	Biyolojik birikim var (besin zinciri)
Doyurulabilir kinetiklerle doğrusal olmayan doz yanıtı	Doyurulabilir kinetiklerle doğrusal olmayan doz yanıtı
<b>Örneğin;</b> steroid hormonları, tiroid hormonları	<b>Örneğin;</b> DES, BPA, fitalatlar vs.

### Endokrin Bozucuların Etki Mekanizmaları

Günümüzde en sık karşılaşılan üreme toksisitesi nedeni infertilitedir. İstatistiksel veriler göz önüne alındığında infertilitenin dünya çapında, çiftlerin %15'ini etkilediği belirtilmiştir (6). Ayrıca yapılan araştırmalar hem erkekler hem de kadınlar arasında üreme sistemi ile ilgili bozuklukların insidansında bir artış olduğunu ortaya çıkarmıştır. Endokrin bozucuların da bu artışa neden olabilecek bir faktör olduğu düşünülmektedir (1-6).

Erkeklerde endokrin bozuculara maruz kalma durumu; testiküler disgenezis sendromu, karakteristik sperm sayılarının azalması ve testis kanseri ile karakterizedir (7). Endokrin bozucuların kadın üreme toksisitesi üzerindeki etkileri ve bununla ilgili olası mekanizmalar ise tablo 2’de açıklanmıştır (8,9).

**Tablo 2.** Endokrin bozucuların kadın üreme toksisitesi üzerindeki etkileri (8,9).

Endokrin Bozucu Madde	Olası Mekanizma	Üreme Toksikitesi
DES	Östrojen reseptörü ekspresyonunun artması	Vajinal adenokarsinom Ektopik (dış) gebelik İnfertilite
DDT	Antiandrojen Aromataz indüksiyonu İnsülin benzeri faktörde azalma	Meme kanseri riski İnfertilite
PCB	Östrojen agonisti Östrojen antagonisti Antiandrojenik aktivite	Östrojen agonisti Östrojen antagonisti Antiandrojenik aktivite
Fitalatlar	Östrojen reseptörü agonisti Östrojen reseptörü antagonisti Antiandrojen sentezinin azalması	Meme dokusunda hücre artışı
BPA	Östrojen reseptörü agonisti Antiandrojen Memedede apoptotik aktivitenin	Meme gelişiminde değişiklik Erken puberte

Dişilerde embriyonik yaşamdan yetişkinliğe geçiş döneminde birçok hormonal süreç aktive edilir veya yeniden etkinleştirilir. Bu nedenle endokrin bozucu maruziyetinin, kadın üreme toksisitesi üzerindeki etkisi, maruziyetin meydana geldiği yaşa veya yaşam evresine bağlı olarak değişiklik gösterebilir (10).

### Endokrin Bozucuların Sınıflandırılması

Üreme ve gelişim toksisitesi ile ilişkili endokrin bozucular başlıca; BPA, PCB, DES, DDT, fitalatlar, metaller, etanol ve talidomid olarak sınıflandırılabilir (11).

#### 1. BPA (Bisfenol A)

Ksenoöstrojenler grubunun en yaygın üyesi olan BPA, ilk olarak 1891’de östrojen replasman tedavisi için bir farmasötik olarak geliştirilmiştir (12). Günümüzde ise özellikle plastik oluşumunda bağlayıcı bir kimyasal olarak tercih edilmektedir. Bunun yanı sıra su şişelerinde ve ambalajlama için kullanılan hazır yiyecek kaplarının iç yüzeyindeki koruyucu maddenin içeriğinde yer almaktadır (13). BPA içeren maddeler ısıyla birlikte yiyeceklere karışabilir ve dolayısıyla yutulabilir (14). Serum, tükürük ve idrar gibi biyolojik sıvılarda BPA maruziyeti tespit edilebileceği bildirilmiştir (15-17). BPA’nın amniyotik sıvıda maternal serumdan beş kat daha fazla miktarda bulunduğu ortaya çıkarılmıştır. Bunun nedeni ise BPA’nın plasenta boyunca aktif taşınmasıdır (18).

In vivo hayvan çalışmaları ve sonrasında yapılan in vitro çalışmalar, BPA'ya maruz kalmanın insan fetal oositlerinde mayotik ilerlemeyi bozduğunu, rekombinasyon düzeylerini artırdığını ve kromozom kongresyon yetmezliğine neden olabilecek epigenetik değişiklikleri indüklediğini göstermektedir (19,20). BPA maruziyeti, artan implantasyon başarısızlığı ve abortus riski ile de ilişkilendirilmektedir (21). Deneysel çalışmalar doğum öncesinde BPA maruziyetinin kadın doğurganlığı üzerindeki nesiller arası etkisine de işaret etmektedir (22).

BPA'nın toksisitesi ve üremeye ilgili malformasyonlar, BPA'nın östrojen reseptörüne bağlanmasının yanı sıra anahtar hücrel sinyalizasyon sisteminin nükleer reseptörden bağımsız aktivasyonu yoluyla aracılık edilen endojen östrojenlerle etkileşime girmesine de bağlanmıştır (23). BPA'ya maruz kalan fare ve primatların, göğüslerinde, rahminde ve yumurtalıklarında çeşitli anormalliklerin meydana geldiği gözlenmiştir. (17,24-26). BPA maruziyeti ile erken doğum arasında bir ilişki olduğuna dair bazı bulgular saptanmıştır. Ancak deneysel hayvan çalışmalarında kesin olarak kanıtlanamamıştır (27).

### *2.PCB (Poliklorlu Bifeniller)*

PCB'ler, plastik, yalıtım, boyalar, kâğıt endüstrisi ve diğer ürünlerde yaygın olarak kullanılan geniş bir kimyasal gruptur. Doğada kolay bir şekilde parçalanamazlar ve özellikle bitkilerde ve suda yaşayan organizmalarda birikirler (28). ABD'de kanserojen, immün baskılayıcı, nörotoksite, tiroid hormon düzeylerini düşürme ve dermatolojik defektlere neden olma gibi maruziyetler sonucunda PCB kullanımı yasaklanmıştır (29). Yüksek düzeyde PCB'ye maruz kalan kadınlarda düzensiz menstrüel döngünün meydana geldiği bildirilmiştir. Buna ilaveten erkeklerde ise testis gelişiminde defekt, sperm morfolojisinde anormallik ve testosteron düzeylerinde azalma gibi bulgular saptanmıştır (30).

PCB'lerin, maternal-fetal sıvı hacmini ve anjiyogenezi düzenleme fonksiyonuna sahip olan, plasental aquaporin 1'i inhibe ederek amniyotik sıvıda artışa ve plasental anomalilere neden olduğu bildirilmiştir (31). Ayrıca PCB'lerin, östrojeni taklit ederek yenidoğanlarda ve çocuklarda cinsel malformasyona, iskelet sistemi defektlerine ve nörodavranışsal ve gelişimsel bozukluklara yol açtığı düşünülmektedir (29).

### *3.DES (Diethylstilbestrol)*

DES, 1940'lı yıllarda östrojeni taklit ederek sentetik olarak üretilen, düşükleri önlemek veya menopoza sürecinde yaşanan sıkıntıların giderilmesiyle amacıyla hormon tedavisinde kullanılan bir ilaçtır. Gebeliğin ilk üç aylık döneminde reçete ile verilmiştir. Fakat 1971'de gebelik döneminde DES kullanan annelerin kız çocuklarında, nadir görülen bir vajinal kanser tipi kaydedilmiştir (32,33). Yapılan araştırmalar ve toplanan bulgular neticesinde DES'in, östrojen reseptörlerine yüksek bir afinite ile bağlanarak rahim ağzı kanserine, rahim malformasyonlarına, endometriozise ve meme kanseri olasılığına neden olduğu saptanmıştır (34). Buradan yola çıkılarak, DES'e bağlı maruziyetlerde üreme toksisitelerinin geliştiği ve çoğu durumda bu maruziyetin yaşam için önemli tıbbi komplikasyonlarla sonuçlandığı vurgulanmıştır (10).

### *4.DDT (Diklorodifeniltrikloroetan)*

Pestisitlerin bir türü olan DDT, birçok ülkede yasaklanana kadar dünya çapında böcek öldürücü olarak kullanılan bir organik kirleticidir. DDT maruziyeti genellikle steroid hormon sentezinin inhibisyonu ve östrojen fonksiyonunun bozulmasıyla sonuçlanmaktadır. Buna bağlı olarak erkeklerde testis gelişimi ve semen kalitesi üzerinde toksisitenin meydana geldiği belirtilmiştir. Kadınlarda ise gebelik sürecinin uzaması, abortus ve konjenital anomaliye sahip çocukların doğma riski ile karakterize olduğu belirtilmiştir (10-19).

### *5.Fitalatlar*

Yaygın olarak esnek plastik ürünlerin içeriğinde bulunan fitalatlar, çevre için oldukça kirletici kimyasallardır (29-33). Yüksek konsantrasyonlarda fitalat maruziyeti ile doğurganlığın azalması, abortus, erken doğum ve kadınlarda düşük kiloya sahip çocuk dünyaya getirme gibi sıkıntılar bağdaştırılmaktadır. Bunun yanı sıra genital malformasyonlar ve erkeklerde fetal testosteron düzeylerinin azalması da fitalat maruziyeti ile pozitif bir korelasyon göstermektedir (17-23).

Erkek ve dişi hayvan modellerinde yapılan çalışmalar fitalatların güçlü üreme teratojenleri olduğunu ortaya çıkarmıştır. Fitalatlar antiandrojenleri taklit ederek testosteron üretimini baskılamaktadır (35). Erkeklerde testis gelişimini etkilediği ve seminifer tübüllerde anormalliklere yol açtığı bildirilmiştir (36,37). Kadınlarda ise oosit gelişimini ve olgunlaşmasını olumsuz etkilediği ve buna bağlı olarak da infertiliteye neden olduğu düşünülmektedir (2).

Fitalatlar gibi endokrin bozuculara maruziyet sonrasında uterus yapısında ve fonksiyonunda değişimler gözlenmiş ve bunun implantasyonda anormalliklere ve tekrarlayan düşüklere yol açabileceği vurgulanmıştır (38). Hayvanlar üzerinde yapılan in vitro çalışmalar, fitalatların folikül büyümesi ve estradiol üretiminde inhibe edici etkiye sahip olduğunu ve üremede toksik etki yarattığını göstermiştir (39).

### *6.Metaller*

Doğada maruz kalınan birçok metal çeşidi vardır. Fakat endokrin bozucu olarak en iyi bilinen metal, kurşundur. Kurşunun üreme ve gelişim üzerindeki toksik etkileri iyi bir şekilde literatürde belgelenmiştir. Kurşun, testosteron seviyelerinde bir azalmaya neden olarak testis yapısındaki vasküler sisteme zarar verir. Ayrıca gelişim çağındaki çocuklarda kurşun maruziyeti ciddi nörolojik defektlerle sonuçlanmaktadır (40).

Üreme ve gelişim toksisitesi üzerindeki etkiler bakımından endokrin bozucu özelliğe sahip olan diğer metaller ise arsenik, cıva, kadmiyum ve kromdur. Bunların çoğu erkek üreme sistemini etkileyerek testis yapısındaki vasküler sistemi bozar. Bu tip ağır metallerin çoğunun yumuşak dokularda ve kemikte birikerek organ hasarına yol açtığı bilinmektedir (41).

### *7.Etanol*

Etanol de endokrin bozucu özellik gösterir. Fazla miktarda alkol alımıyla birlikte üreme fonksiyonu için kritik olan LH (lüteinleştirici hormon) ve FSH (folikül uyarıcı hormon) hormon seviyeleri azalır. Erkeklerde, Leydig ve Sertoli hücre fonksiyonu üzerinde olumsuz etkiye sahiptir. Ayrıca testosteron seviyesinin düşmesine ve sperm olgunlaşmasının azalmasına neden olmaktadır (42).

Kadınlarda ise erken yaşlarda alkol kullanımının büyüme ve puberte döneminde olumsuz etkilere neden olduğu ve kemik gelişiminde defektler üzerinde etkili olduğu bildirilmiştir. Bunun yanı sıra menstrüel döngüyü değiştirdiği ve infertiliteye neden olduğu da saptanmıştır (29). Alkolün fetüste daha fazla yoğunlaşması nedeniyle oksijenin hayati organlara ulaşmasını engelleyerek fiziksel ve zihinsel anormalliklere neden olduğu için, gebelik sürecinde alkol kullanımı oldukça risklidir (43).

### 8. Talidomid

Talidomid, 1950'li yıllarda Avrupa'da hamile kadınlar için ilk aylık gebelik sürecinde bulantı önleyici bir ilaç olarak kullanılmıştır (44). Fakat üç ay gibi kısa bir dönemde kullanılmasına rağmen oldukça ciddi kalıcı malformasyonlara neden olmuştur. Talidomid kullanan annelerin çocuklarında konjenital anomaliler meydana gelmiştir. Bu nedenle tüm dünyada talidomid kullanımı yasaklanmıştır (45).

## 2. SONUÇ

Günlük hayatı kolaylaştırmak amacıyla farkında olmadan içeriğinde endokrin bozucuların yer aldığı birçok ürün kullanılmaktadır. Endokrin bozucular, endokrin sisteminin stabilitesine zarar veren ve hem çevre hem de canlılar üzerinde kalıcı hasara neden olan eksojen maddelerdir. Endokrin bozucuların zararlı etkilerine direkt olarak maruz kalınmasa bile, besin zinciri aracılığıyla dolaylı olarak bir maruziyet söz konusudur. Endokrin bozucuların kadın ve erkek üreme sisteminde toksisiteye neden olduğu bugüne kadar yapılan bilimsel çalışmalar ile ortaya koyulmuştur. Üreme toksisitesinin yanı sıra fetal dönemde endokrin bozuculara maruz kalmanın yenidoğanlar üzerinde de kalıcı toksik hasarlar ile karakterize olduğu belirtilmiştir. BPA, PCB, DES, DDT, ftalatlar, metaller, etanol ve talidomid gibi üreme toksisitesi üzerindeki etkileri araştırılan endokrin bozucu maddelere maruziyet üreme ve gelişim toksisitesi, epigenetik, fizyolojik ve çevresel birçok faktör ile bağlantılıdır. Bu maruziyet kısa vadede herhangi bir toksisite meydana getirmese bile uzun vadede kuşaklar arasında bile bir toksik hasar oluşturma potansiyeline sahiptir.

### Çıkar Çatışması

Bu çalışmada yazarlar arasında çıkar çatışması yoktur.

## KAYNAKLAR

1. Şirin, B., Ersoy, S., Pala, E. (2019). Suriyeli geçici sığınmacılar ve Türkiye Cumhuriyeti vatandaşlarının gebelik ve doğum sonuçlarının karşılaştırılması: 3. basamak bir hastanede yapılmış vaka kontrol çalışması. *Smyrna Tıp Dergisi*, 25-32.
2. Bjorvang, R. D., Damdimopoulou, P. (2020). Persistent environmental endocrine-disrupting chemicals in ovarian follicular fluid and in vitro fertilization treatment outcome in women. *Upsala J. Med. Sci*, 125(2), 85-94.
3. Rolfo, A., Nuzzo A. M., De Amicis, R., Moretti, L., Bertoli, S., Leone, A. (2020). Fetal–maternal exposure to endocrine disruptors: correlation with diet intake and pregnancy outcomes. *Nutrients*, 12(6), 8-19.
4. Tang, Z. R., Xu, X. L., Deng, S. L., Lian, Z. X., Yu, K. (2020). Oestrogenic endocrine

- disruptors in the placenta and the fetus. *Int. J. Mol. Sci*, 21(4), 2-16.
5. Monneret, C. (2017). What is an endocrine disruptor? *C. R. Biol*, 340(2017), 403–405.
  6. Bergman, A., Heindel, J. J., Jobling, S., Kidd, K. A., Zoeller, T. (2012). State of the science of endocrine disrupting chemicals. WHO Library.
  7. WHO/UNEP. State of the Science of Endocrine Disrupting Chemicals-2012; World Health Organisation: Geneva, Switzerland, 2013.
  8. Toppari, J., Virtanen, H. E., Main, K. M., Skakkebaek, N. E. (2010). Cryptorchidism and hypospadias as a sign of testicular dysgenesis syndrome (TDS): Environmental connection. *Birth Defects Res. A Clin. Mol. Teratol*, 88, 910–919.
  9. 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(4), 293–342.
  10. Lucaccioni, L., Trevisani, V., Marrozzini, L., Bertoni, N., Predieri, B., Lugli, L., et al. (2020). Endocrine-disrupting chemicals and their effects during female puberty: A review of current evidence. *Int J Mol Sci*, 21(6), 3-12.
  11. Duursen, M., Boberg, J., Christiansen, S., Connolly, L., Damdimopoulou, P., Filis, P., et al. (2020). Safeguarding female reproductive health against endocrine disrupting chemicals-the FREIA project. *Int. J. Mol. Sci*, 21(9), 2-13.
  12. Vandenberg, L. N., Hauser, R., Marcus, M., Olea, N., Welshons, W. V. (2007). Human exposure to bisphenol A (BPA). *Reprod Toxicol*, 24(2), 139-177.
  13. Dodds, E. C., Lawson, W. (1936). Synthetic estrogenic agents without the phenanthrene nucleus (Letter). *Nature*, 137(3476), 996.
  14. Krishnan, A. V., Stathis, P., Permuth, S. F., Tokes, L., Feldman, D. (1993). Bisphenol-A: an estrogenic substance is released from polycarbonate flasks during autoclaving. *Endocrinology*, 132(6), 2279-2286.
  15. Le, H. H., Carlson, E. M., Chua, J. P., Belcher, S. M. (2008). Bisphenol A is released from polycarbonate drinking bottles and mimics the neurotoxic actions of estrogen in developing cerebellar neurons. *Toxicol Lett*, 176(2), 149-156.
  16. Calafat, M., Kuklenyik, Z., Reidy, J. A., Caudill, S. P., Ekong, J., Needham, L. L. (2005). Urinary concentrations of bisphenol A and 4-nonylphenol in a human reference population. *Environ Health Perspect*, 113(4), 391-395.
  17. Welshons, W. V. (2007). Human exposure to bisphenol A (BPA). *Reprod Toxicol*, 24(2), 139-177.
  18. Bouskine, M., Nebout, F., Brucker-Davis, M., Benahmed, P. (2009). Low doses of bisphenol A promote human seminoma cell proliferation by activating PKA and PKG via a membrane G-protein-coupled estrogen receptor. *Environ Health Perspect*, 117(7), 1053-1058.
  19. 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. *Hum Reprod*, 17(11), 2839-2841.
  20. Brieno-Enriquez, M. A., Reig-Viader, R., Cabero, L., et al. (2012). Gene expression is altered after bisphenol A exposure in human fetal oocytes in vitro. *Mol Hum Reprod*, 18(4), 171–183.
  21. Trapphoff, T., Heiligentag, M., El Hajj, N., Haaf, T., Eichenlaub-Ritter, U. (2013). Chronic exposure to a low concentration of bisphenol A during follicle culture affects the epigenetic status of germinal vesicles and metaphase II oocytes. *Fertil Steril*, 100(6), 1758–1767.
  22. Ehrlich, S., Williams, P. L., Missmer, S. A., et al. (2012). Urinary bisphenol A concentrations and implantation failure among women undergoing in vitro fertilization. *Environ Health Perspect*, 120(7), 978–983.

23. Ziv-Gal, A., Wang, W., Zhou, C., Flaws, J. A. (2015). The effects of in utero bisphenol A exposure on reproductive capacity in several generations of mice. *Toxicol Appl Pharmacol*, 284, 354–362.
24. Wetherill, Y. B., Akingbemi, B. T., Kanno, J., McLachlan, J. A., Nadal, A., Sonnenschein, C., et al. (2007). In vitro molecular mechanisms of bisphenol A action. *Reprod Toxicol*, 24(2), 178-198.
25. Markey, M., Luque, E. H., Munoz De Toro, M., Sonnenschein, C., Soto, A. M. (2001). In utero exposure to bisphenol A alters the development and tissue organization of the mouse mammary gland. *Biol Reprod*, 65(4), 1215-1223.
26. Munoz De Toro, M., Markey, C. M., Wadia, P. R., Luque, E. H., Rubin, B. S., Sonnenschein, C., et al. (2005). Perinatal exposure to bisphenol-A alters peripubertal mammary gland development in mice. *Endocrinology*, 146(9), 4138-4147.
27. Maffini, M. V., Rubin, B. S., Sonnenschein, C., Soto, A. M. (2006). Endocrine disruptors and reproductive health: the case of bisphenol-A. *Mol Cell Endocrinol*, 254, 179-186.
28. Cantonwine, D., Meeker, J. D., Hu, H. Sánchez, B. N., Lamadrid-Figueroa, H., Mercado-García, A., et al. (2010). Bisphenol A exposure in Mexico City and risk of prematurity: a pilot nested case control study. *Environ Health*, 9(1),1-7.
29. McLachlan, R., Anawalt, B. (2017). Endocrinology of male reproduction. (Erişim tarihi: 28.06.2021).
30. Sutherland, V. (2020). Introduction to reproductive and developmental toxicology. Division of the National Toxicology Program, National Institute of Environmental Health Sciences, Research Triangle Park, NC, United States. 207-220.
31. Rebar, R., McGee, E. A. (2017). Endocrinology of female reproduction. (Erişim tarihi: 28.06.2021).
32. Tewari, N., Kalkunte, S., Murray, D. W., Sharma, S. (2009). The water channel aquaporin 1 is a novel molecular target of polychlorinated biphenyls for *in utero* anomalies. *J Biol Chem*, 284(22), 15224-15232.
33. Smith, K. W., Souter, I., Dimitriadis, I., et al. (2013). Urinary paraben concentrations and ovarian aging among women from a fertility center. *Environ Health Perspect*, 121(11-12), 1299–1305.
34. Conlon, J. L. (2017). Diethylstilbestrol: Potential health risks for women exposed in utero and their offspring. *JAAPA*, 30(2), 49–52.
35. Titus, L., Hatch, E. E., Drake, K. M., Parker, S. E., Hyer, M., Palmer, J. R., et al. (2019). Reproductive and hormone-related outcomes in women whose mothers were exposed in utero to diethylstilbestrol (DES): a report from the US national cancer institute DES third generation study. *Reprod. Toxicol*, 84, 32–38.
36. Stroheker, T., Cabaton, N., Nourdin, G., Regnier, J. F., Lhuguenot, J. C., Chagnon, M. C. (2005). Evaluation of antiandrogenic activity of di- (2-ethylhexyl) phthalate. *Toxicology*, 208(1), 115-21.
37. Kleymenova, E., Swanson, C., Boekelheide, K., Gaido, K. W. (2005). Exposure *in utero* to di (n-butyl) phthalate alters the vimentin cytoskeleton of fetal rat Sertoli cells and disrupts Sertoli cell-gonocyte contact. *Biol Reprod*, 73(3), 482-90.
38. Boekelheide, K., Kleymenova, E., Liu, K., Swanson, C., Gaido, K. W. (2009). Dose-dependent effects on cell proliferation, seminiferous tubules, and male germ cells in the fetal rat testis following exposure to di (n-butyl) phthalate. *Microsc Res Tech*, 72(8), 629-638.
39. Chang, C. C., Hsieh, Y. Y., Hsu, K. H., Tsai, H. D., Lin, W. H., Lin, C. S. (2010). Deleterious effects of arsenic, benomyl and carbendazim on human endometrial cell proliferation in vitro. *Taiwan J Obstet Gynecol*, 49(4), 449–454.



40. Peretz, J., Gupta, R. K., Singh, J., Hernández-Ochoa, I., Flaws, J. A. (2011). Bisphenol A impairs follicle growth, inhibits steroidogenesis, and downregulates rate-limiting enzymes in the estradiol biosynthesis pathway. *Toxicol Sci*, 119(1), 209–217.
41. Badr, F. M., El-Habit, O. (2018). Heavy metal toxicity affecting fertility and reproduction of males. In: Suresh Sikka S, Hellstrom W, editors. Bioenvironmental issues affecting men's reproductive and sexual health. 293-304.
42. Rzymiski, P., Tomczyk, K., Rzymiski, P., Poniedziałek, B., Opala, T., Wilczak, M. (2015). Impact of heavy metals on the female reproductive system. *Ann Agric Environ Med*, 22(2), 259-264.
43. Gude, D. (2012). Alcohol and fertility. *J Hum Reprod Sci*, 5(2), 226-228.
44. Goldberg, J. M., Falcone, T. (1999). Effect of diethylstilbestrol on reproductive function. *Fertil Steril*, 72(1), 1-7.
45. Mellin, G. W., Katzenstein, M. (1962). The saga of thalidomide: neuropathy to embryopathy, with case reports of congenital anomalies. *N Engl J Med*, 267, 1184-1192.