

ẢNH HƯỞNG CỦA VIỆC TIẾP XÚC VỚI CHẤT GÂY Ô NHIỄM MÔI TRƯỜNG LÊN SỰ LÃO HÓA SINH SẢN VÀ QUÁ TRÌNH MÃN KINH

TS. Lâm Đỗ Phương Uyên

Đại học Y khoa Phạm Ngọc Thạch

Quá trình chuyển đổi thời kỳ mãn kinh là sự suy giảm dự trữ buồng trứng tự nhiên, được đánh dấu bằng sự cạn kiệt các nang noãn dẫn đến kết thúc cuộc đời sinh sản của người phụ nữ. Trung bình, thời kỳ mãn kinh tự nhiên xảy ra ở độ tuổi 51 và thường xuất hiện sớm ở phụ nữ chưa lập gia đình. Ngoài sự suy giảm dự trữ buồng trứng, quá trình chuyển đổi thời kỳ mãn kinh có liên quan đến sự thay đổi nội tiết tố. Ở phụ nữ tiền mãn kinh, quá trình sản xuất hormone buồng trứng được điều hòa chặt chẽ. Hormone kích thích nang trứng (FSH) và hormone tạo hoàng thể (LH) từ thùy trước tuyến yên tác động lên nang trứng để thúc đẩy quá trình sản xuất estrogen và progesterone của buồng trứng. Những hormone này đi vào tuần hoàn và tác động lên các mô đích, bao gồm cả thùy trước tuyến yên để điều hòa giải phóng LH và FSH. Trong thời kỳ mãn kinh, sự suy giảm các nang trứng kéo theo sự suy giảm sản xuất estrogen và progesterone của buồng trứng, cũng như giảm sản xuất hormone peptide buồng trứng inhibin B (hormone ức chế sản xuất FSH) và hormone anti – Müllerian (AMH, hormone điều chỉnh sự trưởng thành của nang trứng). Bằng chứng gần đây cho thấy việc tiếp xúc với các hóa chất gây rối loạn nội tiết có thể đẩy nhanh quá trình lão hóa sinh sản và góp phần khởi phát thời kỳ mãn kinh sớm, rút ngắn tuổi thọ sinh sản của phụ nữ và đẩy nhanh sự xuất hiện của các triệu chứng

vận mạch liên quan đến thời kỳ mãn kinh. Ngoài ra, mãn kinh sớm có liên quan đến tăng nguy cơ mắc bệnh tim mạch, trầm cảm, loãng xương và tử vong sớm. Việc hiểu biết về tác động bất lợi của các hóa chất này đối với sinh sản nữ sẽ giúp phát triển các chiến lược điều trị và ngăn ngừa lão hóa sinh sản.

CÁC CHẤT PER – VÀ POLYFLUOROALKYL

Các chất per – và polyfluoroalkyl (PFAS) có trong mặt hàng tiêu dùng như thảm, da và quần áo, hàng dệt, giấy và bao bì, sơn phủ, cao su và nhựa. Phần lớn các nghiên cứu đều chỉ ra mối liên hệ mật thiết giữa phơi nhiễm PFAS và mãn kinh sớm. Phụ nữ tiếp xúc thường xuyên với PFAS sẽ mãn kinh sớm hơn phụ nữ ít tiếp xúc. Khi hiện tượng mãn kinh tự nhiên xuất hiện, các dẫn xuất của PFAS, bao gồm PFOA, PFOS, PFNA và PFHxS tăng lên đáng kể. Sự gia tăng bài tiết PFAS chịu sự ảnh hưởng bởi việc ngừng tiết sữa và kinh nguyệt. Đặc biệt, qua các phân tích về nồng độ estradiol cho thấy, nồng độ huyết thanh PFOS tăng tỷ lệ nghịch với nồng độ estradiol ở nhóm tuổi tiền mãn kinh và mãn kinh.

Nghiên cứu của Ding và cộng sự (2020)³ về mối liên quan giữa phơi nhiễm PFAS và thời kỳ mãn kinh (SWAN phát hiện mức độ cao của cả n – PFOS và tổng số đồng phân phân nhánh

của PFOS (Sm – PFOS) có liên quan đến thời kỳ mãn kinh tự nhiên, nồng độ PFOA tăng cao. Trong các phân tích dựa trên nhóm chủng tộc, phụ nữ da trắng có nồng độ PFOA và PFNA cao hơn sẽ mãn kinh tự nhiên sớm hơn, trong khi phụ nữ da đen và phụ nữ châu Á có nồng độ huyết thanh PFOA và PFNA cao hơn không bị mãn kinh sớm. Nhìn chung, cần có thêm nhiều nghiên cứu chứng minh phơi nhiễm PFAS có thể liên quan đến tuổi mãn kinh sớm.

POLYCHLORINATED BIPHENYLS VÀ DIOXIN

Polychlorinated biphenyls (PCB) là hóa chất hữu cơ tổng hợp, clo hóa, được sản xuất rộng rãi cho hàng trăm ứng dụng công nghiệp và thương mại bao gồm thiết bị điện và thủy lực, vật liệu cách nhiệt, chất hóa dẻo trong sơn và nhựa cũng như thuốc nhuộm và bột màu⁸. PCB gây dị tật bẩm sinh, ung thư ở động vật thí nghiệm và bị nghi ngờ gây ung thư, ảnh hưởng xấu đến da và gan ở người². Một số PCB có thời gian bán hủy trên 20 năm và vẫn được tìm thấy trong đất và không khí, dẫn đến sự tích lũy sinh học trong chuỗi thức ăn trên cạn cũng như dưới nước. Các loại thực phẩm như cá, thịt và sữa là nguồn tiếp xúc với PCB ở người. Ngoài chế độ ăn uống, phơi nhiễm PCB có thể xảy ra do hít phải, tiếp xúc qua da, nuốt phải bụi và đất.

Một số nghiên cứu lâm sàng đã điều tra mối liên quan giữa PCB và lão hóa sinh sản. Một nghiên cứu đã báo cáo nồng độ PCBs – dioxin (DL – PCB) trong huyết thanh cao hơn ở phụ nữ bị suy buồng trứng nguyên phát (primary ovarian insufficiency – POI, bệnh phụ khoa có đặc điểm là mãn kinh sớm trước 40 tuổi) so với phụ nữ không mắc bệnh POI⁹. Một nghiên cứu cắt ngang sử dụng dữ liệu của NHANES (từ năm 1999 đến năm 2008) nhận thấy phụ nữ có nồng độ biphenyl polychlorin hóa trong nước tiểu hoặc trong huyết thanh tăng cao có tuổi mãn kinh sớm trung bình 1,9 đến 3,8 năm. Phân tích thứ cấp ở phụ nữ 45 – 55 tuổi cho thấy phụ nữ nhiễm PCB cao sẽ mãn kinh sớm hơn 1,28

đến 6,59 lần, tùy thuộc vào chất đồng loại cụ thể của PCB.

Thời kỳ mãn kinh có liên quan đến sự thay đổi hormone FSH và LH, nghiên cứu kiểm tra nồng độ của các hormone này liên quan đến nồng độ PCB và dioxin. Sử dụng dữ liệu NHANES (từ năm 1999 đến năm 2002), Lambertino và cộng sự năm 2021 phát hiện ra rằng ở phụ nữ sau mãn kinh, việc tăng gấp đôi nồng độ PCB mono – ortho tỷ lệ nghịch có ý nghĩa thống kê với việc giảm nồng độ LH nhưng không ảnh hưởng đến nồng độ FSH⁵. Dioxin có liên quan đến việc giảm nồng độ LH là 11,9%, tuy nhiên vẫn chưa có đủ minh chứng chỉ ra mối quan hệ giữa phơi nhiễm PCB/dioxin và mãn kinh sớm.

THUỐC TRỪ SÂU

Nhiều loại thuốc trừ sâu được sử dụng trong nông nghiệp và tại nhà. Con người tiếp xúc với các hóa chất này thông qua thực phẩm, nước, đất và không khí. Thuốc trừ sâu được nghiên cứu nhiều nhất là 2,2 – bis(p-chlorophenyl) – 1,1,1 – trichloroethane (DDT). Phụ nữ phơi nhiễm thuốc trừ sâu với nồng độ p,p' – DDT cao có nguy cơ mãn kinh sớm hơn trung bình 5,7 năm; và phụ nữ phơi nhiễm nồng độ β – hexachlorocyclohexane (β – HCH) cao sẽ mãn kinh sớm hơn trung bình 3,4 năm so với phụ nữ có nồng độ β – HCH thấp. Ngoài ra, phụ nữ phơi nhiễm với nồng độ trans – nonachlor trong huyết thanh bằng hoặc cao hơn 2,00 ppb có thời kỳ mãn kinh sớm hơn trung bình 5,2 năm so với những phụ nữ nhiễm nồng độ trans – nonachlor thấp. Phụ nữ phơi nhiễm với nồng độ mirex, β – HCH và p,p' – DDE cao có thời kỳ mãn kinh sớm hơn so với phụ nữ phơi nhiễm ở nồng độ thấp. Trong khi đó, nồng độ dieldrin, hexachlorobenzene (HCB) hoặc oxychlordan tăng cao không có sự khác biệt về tuổi mãn kinh so với phụ nữ ở các nhóm tham chiếu phơi nhiễm ở nồng độ thấp⁸.

Khi xem xét tất cả các loại thuốc trừ sâu được phân tích, phụ nữ sử dụng thuốc trừ sâu có hoạt tính ảnh hưởng đến nội tiết tố bị mãn

kinh muộn hơn so với những người không bao giờ sử dụng thuốc trừ sâu. Ngoài ra, người sử dụng atrazine có hiện tượng mãn kinh muộn hơn, trong khi carbaryl, carbon tetrachloride, p,p' – DDT, lindane hoặc mancozeb/maneb chưa thấy gây ảnh hưởng đến tuổi mãn kinh. Các phân tích thứ cấp về phụ nữ ở độ tuổi 45 – 55 chỉ ra rằng phụ nữ có nồng độ mirex trong huyết thanh cao có khả năng mãn kinh cao gấp 3 lần so với phụ nữ có nồng độ mirex thấp hơn. Nồng độ β – HCH hoặc p,p' – DDE tăng cao không làm thay đổi tuổi mãn kinh ở nhóm tuổi 45 – 55. Hơn nữa, phơi nhiễm HCB, heptachlor epoxide, dieldrin và endrin không liên quan đến tuổi mãn kinh⁸. Trong một nghiên cứu kiểm soát bệnh tật ở một nhóm phụ nữ Trung Quốc cho thấy nồng độ p,p' – DDT cao dẫn đến nguy cơ mắc bệnh POI cao hơn 1,54 lần. Nồng độ heptachlor tăng cao có liên quan đến việc tăng 1,27 nguy cơ mắc bệnh POI. Trong khi đó, nồng độ p,p' – DDE, β – HCH, γ – HCH và HCB trong huyết thanh tăng cao không làm tăng tỷ lệ mắc POI⁹.

Nhìn chung, những nghiên cứu này cho thấy rằng một số loại thuốc trừ sâu, chẳng hạn như β – HCH và p,p' – DDE, có liên quan đến thời kỳ khởi phát mãn kinh sớm hơn, tùy thuộc vào tính chất hóa học và cơ chế hoạt động khác nhau của từng loại thuốc trừ sâu.

PHTHALATE

Phthalate là một loại hóa chất được sử dụng làm chất làm dẻo trong các sản phẩm có chứa nhựa polyvinyl clorua, chẳng hạn như hộp đựng thực phẩm và ống y tế, và làm tá dược trong các sản phẩm chăm sóc cá nhân. Đã có một số nghiên cứu cho thấy mối liên quan giữa phơi nhiễm phthalate và lão hóa sinh sản. Phụ nữ có nồng độ 10% chất chuyển hóa di (2 – ethylhexyl) phthalate (DEHP) cao trong nước tiểu trải qua thời kỳ mãn kinh sớm hơn 3,17 – 3,8 năm. Ngoài ra, phthalate có liên quan đến sự thay đổi nồng độ hormone tương ứng với quá trình chuyển đổi thời kỳ mãn kinh. Ở phụ nữ sau mãn kinh, chất chuyển hóa trong nước tiểu DEHP và các chất

thay thế 1,2 – cyclohexane dicarboxylic acid di – isononyl ester (DINCH) và (2 – ethylhexyl) terephthalate (DEHTP) có liên quan đến việc giảm nồng độ hormone steroid⁶. Một số nghiên cứu đo lường các chất chuyển hóa phthalate trong các mẫu nước tiểu đã xác định mối liên hệ giữa việc tiếp xúc phthalate với rối loạn buồng trứng và các triệu chứng của thời kỳ mãn kinh ở phụ nữ trung niên⁸.

Các nghiên cứu về loài gặm nhấm tập trung vào phơi nhiễm DEHP đã cung cấp thêm bằng chứng về sự lão hóa sinh sản do phthalate gây ra. Những con chuột trưởng thành tiếp xúc với DEHP qua đường uống trong 10 ngày sẽ gây gián đoạn chu kỳ động dục và nồng độ chất ức chế B, cũng như làm giảm số lượng nang trứng và lão hóa sinh sản sau 9 tháng dùng thuốc. DEHP và diisononyl phthalate (DiNP) gây giảm số lượng nang nguyên thủy và sơ cấp, làm tăng quá trình tạo nang. Phơi nhiễm DEHP và DiNP ở liều thấp (20 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{ngày}$) làm giảm khả năng sinh sản sau 12 tháng. Phơi nhiễm với liều lượng từ trung bình đến cao của mono (2 – ethylhexyl) phthalate (MEHP), một chất chuyển hóa chính của DEHP, gây lão hóa sinh sản sớm bao gồm động dục kéo dài và thay đổi nồng độ hormone, chuột F1 có nhiều u nang buồng trứng. Ngoài ra, việc tiếp xúc với phthalate ở loài gặm nhấm trưởng thành cũng cho thấy việc tăng tốc quá trình tạo nang lông, thay đổi nồng độ hormone và phá vỡ chu kỳ sinh sản. Nhìn chung, phthalate có thể đẩy nhanh quá trình lão hóa sinh sản và có thể gây trầm trọng thêm các triệu chứng vãn mạch liên quan đến thời kỳ mãn kinh và làm giảm chất lượng cuộc sống của phụ nữ⁸.

BISPHENOL A

Bisphenol A (BPA) là một hóa chất làm dẻo được sử dụng trong bao bì thực phẩm, giấy biên nhận nhiệt và vôi nha khoa. Một số bằng chứng đã chỉ ra rằng BPA gây rối loạn nội tiết ảnh hưởng đến khả năng sinh sản của phụ nữ⁸. Tuy nhiên, có rất ít hiểu biết về mối liên hệ tiềm ẩn giữa BPA và thời kỳ mãn kinh sớm. Cao và cộng

sự (2018)¹ đã tiến hành đo nồng độ BPA trong dịch nang trứng của phụ nữ được chẩn đoán bị giảm dự trữ buồng trứng (DOR) và nhận thấy nồng độ BPA có tương quan nghịch với nồng độ estradiol và AMH trong dịch nang trứng. Ngoài ra, BPA có liên quan tiêu cực đến số lượng nang trứng ở phụ nữ đang điều trị vô sinh và góp phần làm rụng nang trứng nhanh hơn. BPA làm giảm nồng độ estradiol và AMH trong huyết thanh, tương ứng với rối loạn nội tiết tố ở phụ nữ mắc DOR biểu hiện trong dịch nang trứng. Mặc dù mối liên hệ giữa BPA và thời kỳ mãn kinh sớm vẫn chưa rõ ràng, nhưng việc tiếp xúc với BPA thúc đẩy quá trình oxy hóa và viêm nhiễm, hai dấu hiệu của lão hóa sinh sản. Tuy vậy, cần có nhiều nghiên cứu được thực hiện để xác định mối liên hệ rõ ràng hơn giữa BPA, cũng như các hóa chất thay thế BPA như BPS và BPF, với thời kỳ mãn kinh và các cơ chế hoạt động của nó.

KHÓI THUỐC LÁ

Khói thuốc lá đại diện cho một hỗn hợp các hóa chất phức tạp. Khi bị đốt cháy, thuốc lá thải ra khói chứa khoảng 7.000 hợp chất hóa học, bao gồm aldehyde, amin thơm, hydrocarbon thơm, phenol và kim loại nặng. Mặc dù không phải mọi thành phần hóa học trong khói thuốc lá đều là chất gây rối loạn nội tiết, nhưng khói thuốc lá nói chung có thể có tác động sâu sắc đến chức năng nội tiết. Khói thuốc lá có thể có tác động xấu đến khả năng sinh sản bằng cách can thiệp vào sự phát triển của nang noãn, duy trì thai kỳ và ảnh hưởng tiêu cực đến kết quả của công nghệ hỗ trợ sinh sản. Nhiều tài liệu đã chứng minh việc tiêu thụ thuốc lá có liên quan đến thời kỳ mãn kinh sớm ở nhiều nhóm phụ nữ khác nhau trên toàn thế giới. Việc giảm dự trữ buồng trứng và khởi phát thời kỳ mãn kinh ở những phụ nữ hút thuốc lá tăng từ 43 đến 50%¹⁰. Triệu chứng mãn kinh xảy ra sớm hơn khoảng 1 – 2 năm ở những người hiện đang hút thuốc so với những người không hút thuốc.

Đáng chú ý, việc ngừng hút thuốc hơn 10 năm trước khi mãn kinh có thể làm giảm nguy

cơ xuất hiện của thời kỳ mãn kinh sớm. Không rõ liệu hút thuốc thụ động hoặc tiếp xúc với khói thuốc thụ động có thể đẩy nhanh thời kỳ mãn kinh hay không. Một số nghiên cứu báo cáo không có mối liên quan giữa việc tiếp xúc với khói thuốc thụ động ở những người không hút thuốc và thời kỳ mãn kinh sớm. Ngoài những ảnh hưởng trực tiếp đến người hút thuốc, hút thuốc trong thai kỳ có thể ảnh hưởng đến tuổi mãn kinh ở con cái. Con gái tiếp xúc với khói thuốc lá trong tử cung sẽ mãn kinh sớm hơn so với những đứa trẻ không tiếp xúc.

Những thay đổi trong hormone tuyến yên và buồng trứng là một phần nguyên nhân của thời kỳ mãn kinh. Việc hút thuốc có liên quan đến nồng độ FSH tăng cao (cao hơn 23% so với những người không hút thuốc). Tuy nhiên, mức độ FSH tăng lên không được phát hiện ở những người từng hút thuốc so với những người không hút thuốc. Nồng độ estradiol, AMH và chất ức chế B trong huyết thanh ở những người đang hút thuốc thấp hơn so với những người không hút thuốc.

Ngoài ra, hút thuốc lá có liên quan đến các triệu chứng vận mạch của thời kỳ mãn kinh. Hút thuốc có mối tương quan thuận với mức độ nghiêm trọng của các cơn bốc hỏa, với mức độ nghiêm trọng ngày càng tăng khi lượng thuốc lá tiêu thụ mỗi ngày tăng lên. Ngoài ra, những người hút thuốc thụ động sẽ có các cơn bốc hỏa nghiêm trọng hơn so với những người không tiếp xúc. Nồng độ hormone ở những người hút thuốc hiện tại, như tăng androstenedione và giảm tỷ lệ tổng số androgen/tổng số estrogen, thì sự thay đổi về cấu trúc hormone không làm trung gian cho mối liên hệ giữa hút thuốc và sự xuất hiện của các cơn bốc hỏa. Việc bỏ hút thuốc hơn 5 năm trước khi mãn kinh có tỷ lệ mắc, mức độ nghiêm trọng và tần suất bốc hỏa thấp hơn so với những người hút thuốc hiện tại, cho thấy rằng việc bỏ hút thuốc có thể làm dịu quá trình chuyển đổi mãn kinh.

Mặc dù các cơ chế giải thích việc hút thuốc lá có liên quan đến khởi phát sớm thời kỳ mãn

kinh và làm trầm trọng thêm các triệu chứng vện mạch vẫn chưa rõ ràng. Một nghiên cứu lão hóa buồng trứng đã phát hiện ra rằng những người có biểu hiện điểm đa hình đơn nucleotide (SNP) đối với enzyme cytochrom P450 (CYP) CYP3A4*1B hoặc CYP1B1*3 có nguy cơ mãn kinh sớm cao. Các enzyme CYP này có liên quan đến quá trình chuyển hóa estrogen và các biến thể di truyền này có hoạt tính enzyme cao hơn các biến thể hoang dã. Việc kích hoạt quá mức các enzyme này có thể làm giảm nồng độ estrogen vốn đã suy giảm, góp phần làm mất cân bằng hormone tuyến yên và buồng trứng, đồng thời gây ra các triệu chứng vện mạch đặc trưng của thời kỳ mãn kinh. Ngoài ra, các nghiên cứu về loài gặm nhấm đã cung cấp các minh chứng có giá trị về ảnh hưởng của khói thuốc lá đến dự trữ buồng trứng. Nhiều nghiên cứu đã chứng minh rằng khói thuốc lá hoặc thành phần benzo[a]pyrene (BaP) gây ra stress oxy hóa và peroxy hóa lipid, làm giảm biểu hiện buồng trứng của các enzyme chống oxy hóa, dẫn đến tổn thương DNA và rụng nang trứng. Khói thuốc lá cũng gây ra hiện tượng tự thực bào ở các tế bào hạt của buồng trứng bị phơi nhiễm, dẫn đến nang trứng bị phá hủy⁸.

Những nghiên cứu này cho thấy mối liên hệ chặt chẽ giữa hút thuốc lá và khởi phát thời kỳ mãn kinh sớm, cũng như mức độ nghiêm trọng của các triệu chứng vện mạch. Ngoài ra, việc tiếp xúc với khói thuốc thụ động và cả tiếp xúc trong tử cung đều có thể đẩy nhanh thời kỳ mãn kinh. Vì khói thuốc lá là một hỗn hợp phức tạp nên vẫn chưa rõ hóa chất cấu thành nào góp phần gây ra triệu chứng này.

KẾT LUẬN

Các chất gây ô nhiễm môi trường, bao gồm PFAS, PCB, phthalates, bisphenol, thuốc trừ sâu, và khói thuốc lá có thể gây rối loạn nội tiết, ảnh hưởng đến khả năng sinh sản, và trở thành

mối lo ngại đối với sức khỏe cộng đồng. Việc tiếp xúc với các hóa chất này đẩy nhanh quá trình lão hóa sinh sản và dẫn đến khởi phát mãn kinh sớm hơn. Thời kỳ mãn kinh bắt đầu sớm hơn sẽ rút ngắn tuổi thọ sinh sản của phụ nữ, hạn chế khả năng có con và đẩy nhanh sự xuất hiện các biến chứng của mãn kinh, chẳng hạn như bốc hỏa. Hơn nữa, mãn kinh sớm có liên quan đến tăng nguy cơ mắc bệnh tim mạch, trầm cảm, loãng xương và tử vong sớm. Điều quan trọng là phải hiểu làm thế nào các hóa chất này có thể ảnh hưởng đến sức khỏe sinh sản. Do đó, các nghiên cứu sâu hơn cần được tiến hành nhằm xác định cơ chế hoạt động của chúng. Bằng cách nâng cao hiểu biết về tác động của các hóa chất gây rối loạn nội tiết đối với thời kỳ mãn kinh, chúng ta có thể phát triển các chiến lược ngăn ngừa và điều trị thời kỳ mãn kinh sớm do các hóa chất này gây ra.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Cao Y, Qu X, Ming Z, Yao Y, Zhang Y. The correlation between exposure to BPA and the decrease of the ovarian reserve. *Int J Clin Exp Pathol.* 2018;11(7):3375 – 82. [PubMed: 31949714].
2. Christensen K, Carlson LM, Lehmann GM. The role of epidemiology studies in human health risk assessment of polychlorinated biphenyls. *Environ Res.* 2021;194:110662. 10.1016/j.envres.2020.110662.
3. Ding N, Harlow SD, Randolph JF, Calafat AM, Mukherjee B, Batterman S, et al. Associations of perfluoroalkyl substances with incident natural menopause: the study of women's health across the nation. *J Clin Endocrinol Metab.* 2020;105(9):e3169 – 82. 10.1210/clinem/dgaa303.
4. Chow ET, Mahalingaiah S. Cosmetics use and age at menopause: is there a connection? *Fertil Steril.* 2016 Sep 15;106(4):978 – 90. doi: 10.1016/j.fertnstert.2016.08.020. Epub 2016 Aug 18. PMID: 27545020; PMCID: PMC5027605.
5. Lambertino A, Persky V, Freels S, Anderson H, Unterman T, Awadalla S, et al. Associations of PCBs, dioxins and furans with follicle – stimulating hormone and luteinizing hormone in postmenopausal women: National Health and Nutrition Examination Survey 1999 – 2002. *Chemosphere.* 2021;262:128309. 10.1016/j.chemosphere.2020.128309.
6. Long SE, Kahn LG, Trasande L, Jacobson MH. Urinary phthalate metabolites and alternatives and serum sex steroid hormones among pre – and postmenopausal women from NHANES, 2013 – 16. *Sci Total Environ.* 2021;769:144560. 10.1016/j.scitotenv.2020.144560.
7. Marie C, Cabut S, Vendittelli F, Sauviant – Rochat MP. Changes in Cosmetics Use during Pregnancy and Risk Perception by Women. *Int J Environ Res Public Health.* 2016 Mar 30;13(4):383. doi: 10.3390/ijerph13040383. PMID: 27043593; PMCID: PMC4847045.
8. Neff AM, Laws MJ, Warner GR, Flaws JA. The Effects of Environmental Contaminant Exposure on Reproductive Aging and the Menopause Transition. *Curr Environ Health Rep.* 2022 Mar;9(1):53 – 79. doi: 10.1007/s40572 – 022 – 00334 – y. Epub 2022 Feb 1. PMID: 35103957; PMCID: PMC8988816.
9. Pan W, Ye X, Yin S, Ma X, Li C, Zhou J, et al. Selected persistent organic pollutants associated with the risk of primary ovarian insufficiency in women. *Environ Int.* 2019;129:51 – 8. 10.1016/j.envint.2019.05.023.
10. Whitcomb BW, Purdue – Smithe AC, Szegda KL, Boutot ME, Hankinson SE, Manson JE, et al. Cigarette smoking and risk of early natural menopause. *Am J Epidemiol.* 2018;187(4):696 – 704. 10.1093/aje/kwx292.