

Sigara ve İnfertilite

CIGARETTE AND INFERTILITY

Doğan ÖZYURT, Elvan OK

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Histoloji-Embriyoloji Anabilim Dalı

ÖZET

Sigaranın genel vücut sağlığını olumsuz yönde etkilediğini gösteren çok sayıda makale yayınlanmıştır. Son yıllarda gelişen in vitro fertilizasyon teknikleri uygulanırken, diğer çevresel toksik maddeler yanında sigara da sorgulanmaktadır. Bu çalışmalarda görülmüştür ki; sigara kadın ve erkek üreme sistemleri için potansiyel bir tehlikedir. Sigaranın içerdiği çok sayıda toksik madde, tam aydınlatılmayan mekanizmalarla, abortuslardan erken yaşta menapoza, impotanstan erkek bebek doğumunun azalmasına kadar birçok genital problemlerden sorumlu gibi görünmektedir.

Anahtar Sözcükler: Sigara, sigara içme, infertilite

SUMMARY

In many reports have published that cigarette has a negative effect on general human health. Beside the other environmental toxicants, cigarette is also examined while applying the recently developed in vitro fertilization techniques. In these studies, it is demonstrated that cigarette is potentially dangerous for female and male reproductive systems. Many toxicants that cigarette contains seem to be responsible, through some unexplained mechanisms, for a number of genital problems from abortion to early menopause, from impotence to decrease in male baby births.

Key words: Cigarette, smoking, infertility

Doğan ÖZYURT

Dokuz Eylül Üniversitesi

Tıp Fakültesi

Histoloji-Embriyoloji A. D.

İnciraltı İZMİR

Tel: 277 77 77/4552

e. mail: dogan.ozyurt@deu.edu.tr

Dünyada giderek artan olumsuz çevre koşullarının insan sağlığını tehdit ettiği bilinen bir gerçektir. Bunun yanında sigara tüketimi tüm gelişmiş ülkelerde bile giderek artmaktadır. Bugün Amerika'da sigara içme oranı erişkin nüfusun yaklaşık %35'ini oluşturmaktadır. Ülkemizde de durum farklı değildir. Gelecekte gelişmiş ülkelerdeki nüfusun 1/5'i sigarayla bağlantılı hastalıklar nedeniyle ölecektir (1-3).

Sigara, çoğu toksik etkili yüzlerce maddeyi içerir. Bunlar; nikotin, karbon monoksit ve bilinen karsinojen ve mutajen maddelerden radyoaktif polonyum, benzo(a)piren, naftalen, metnaftalen gibi maddelerdir (3-6). Bu maddeler başta akciğer kanseri ve koroner kalp hastalıkları olmak üzere, larinks, özofagus, mesane ve pankreas kanserlerinin gelişiminden de sorumlu tutulmaktadır (6,7).

Sigaranın genel sağlık üzerine yaptığı olumsuz etkilerini araştıran binlerce çalışma vardır. Halen de bu çalışmalar sürdürülmektedir. Aktif sigara içiciliği yanında pasif içiciliğin de önem kazandığı günümüzde, yardımcı üreme tekniklerinin ortaya çıkmasıyla sigaranın, kadın ve erkek üreme sistemine yaptığı olumsuz etkiler ayrıntılı bir şekilde gündeme gelmektedir. Bu makalenin amacı; soruna insanların daha hassas oldukları bir açıdan bakarak sigaranın kadın ve erkekte üreme sistemine yaptığı olumsuz etkileri açıklamaktır.

SİĞARANIN KADIN GENİTAL SİSTEM ÜZERİNE ETKİSİ

Son yıllarda yardımcı üreme tekniklerinin gelişimine paralel olarak in vitro fertilizasyon için başvuran kadınların da daha ayrıntılı olarak incelenmeleri gündeme gelmiştir. Bu amaçla da birçok araştırma yapıla-

maktadır. Bu verilere göre, sigaranın çeşitli mekanizmalarla menstrüel sıklusa, oosit gelişimi ve canlılığına, tubal fonksiyonlara, embriyonun transferi ve implantasyonuna, menopoza yaşının başlangıcına ve hormonal değişiklikler sonucu dolaylı olarak kemik metabolizmasına olumsuz etkileri olduğu gözlenmektedir.

Kadında gonadotropik hormonların salgılanması, endometrial ve ovarial siklusların düzenli olması, fertilizasyon ve implantasyon bir dizi karmaşık olaylar zinciridir. Sigara bu birbiriyle bağlantılı olayları doğrudan ya da dolaylı yollarla etkiler. Buna ilişkin çalışmalar somut veriler sunmaktadır.

Günde 16'dan fazla sigara içen kadınlarda infertilite oranı %21 iken, içmeyenlerde bu oran %14'tür (7). Sigara ile infertilite arasındaki ilişki, günlük tüketim yanı sıra, sigara içme alışkanlığı olan kadınların yaşam tarzları, seksüel partner sayıları ve genital enfeksiyon sıklığı yönünden de değerlendirilmelidir (8). Sigaranın tuba uterina fonksiyonunu da olumsuz etkilediği düşünülmektedir. Bu etkilenmeyi içerdiği nikotinin adrenal ve noradrenal salgısını arttırmasına bağlamak mümkündür. Değişen hormonal denge, blastosistın transportunda gecikmeye yol açabilir. Bu durumda ektopik tubal gebelik olasılığı artar. Yapılan çalışmalarda, sigara içenlerde ektopik tubal gebelik içmeyenlere göre daha fazladır.

Burada göz önüne alınması gereken nokta, sigaranın hücresele ve humoral immunitiyi olumsuz etkilemesinden dolayı tuba uterina enfeksiyonların daha fazla olabileceğinin düşünülmesidir (9,10).

Sigara içenlerin ovarial sikluslarındaki hormon düzeyleri araştırılmış, folliküler faz östrojenlerinde belirgin bir değişiklik olmadığı halde, luteal faz östrojenlerinin önemli oranda azaldığı saptanmıştır (11). Benzer şekilde hayvan çalışmalarında, nikotinin doza göre değişen oranda gonadotropik hormonun salgılanmasına ve siklus değişikliklerine neden olduğu saptanmıştır (12,13). Bu hormonal değişikliklerin ve sigaradaki toksik maddelerin doğrudan etkisiyle oosit ve follikül hasarı oluşabilmektedir (14).

Düzenli ve uzun süre sigara içen kadınların luteal

faz östrojenlerinin belirgin biçimde azalması, hipermenore, sekonder amenore gibi menstrüasyon düzensizliklerine neden olabilir. Ayrıca 40-50 yaş arasında menstrüasyon düzeninin sıkça bozulmasından sorumlu tutulabilir. Bundan başka sigara içenlerde 30-39 yaşları arasında histerektomi geçirme oranı içmeyenlerden daha fazla, hamilelik oranı ise daha azdır. Bu etki sigara dozuyla da yakın ilişkilidir (15). Endometrial kanser riski ve osteoporoz gelişiminden de hormon değişiklikleri sorumlu tutulabilir (11).

Deneyel hayvan çalışmalarında dişi ratlar üzerinde sigaranın hipotalamohipofizer sistem üzerine etkileri incelenmiş; sonuçta sigaranın içerdiği nikotin ve diğer toksik maddelerin gonadotropinlerin salgılanma siklusunu etkilediği gözlenmiştir (12,13). Pro-östrustaki ratlarda da doza göre değişen oranlarda luteinizan hormonun salgılanmasını azalttığı hatta tamamen durdurduğu görülmüştür. Benzer etki prolaktin salgılanmasında da gözlenmiştir (12,14).

İn vitro fertilizasyon için başvuran hastalardan günde 1 paket sigara içenlerin östrojen düzeyleri ve sağlıklı yumurta sayıları düşük bulunmuştur. Aynı hastalar gebelik oranı yönünden incelendiğinde ise, ilginç sonuçlar elde edilmiştir. Sigara içen grupta gebelik oranı %33 olurken, içmeyen grupta bu oran %57 olarak saptanmıştır (16).

Tüm otörlerin ortak görüşü, sigaranın potansiyel bir üreme sistemi toksini olduğu yönündedir.

SİGARANIN ERKEK ÜREME SİSTEMİ ÜZERİNE ETKİLERİ

Sigaranın genel sağlık üzerine olan etkilerini inceleyen binlerce araştırma yapılmıştır. Infertilite çalışmaları sırasında sigaranın, diğer çevresel toksik ajanlar gibi erkek üreme sistemi üzerine olumsuz etkilerde bulunduğu gözlenmiştir. Bunlar; sperm konsantrasyonunda azalma, sperm vitalitesi ve motilitesinde azalma, anormal spermatozoon üretimine yol açma, Y kromozom anomalisine bağlı daha az erkek çocuk sahibi olma ve impotans gibi olumsuz etkilerdir.

Sigaranın ve özellikle de içerdiği nikotinin hipotalamohipofizer ve testiküler hormon dengesini etki-

leyerek, LH, testosteron, ACTH, STH, TSH ve prolaktin konsantrasyonları üzerine akut veya kronik olumsuz etkilerinin olduğunu destekleyen bol miktarda deneysel çalışmalar vardır.

Elde edilen verilere göre, sigaranın sperm parametrelerini üç yolla etkilediğine inanılır. Bunlardan birincisi Leydig hücre hasarına neden olup, testiküler dokularda testosteron konsantrasyonunda azalmaya yol açması, bunun sonucunda da spermatogeneziste bir bozulmaya neden olmasıdır. İkincisi sigaranın içerdiği karbon monoksit ve özellikle de nikotin gibi uçucu bileşenlerin hızla absorbe edilip dolaşıma katılması yoluyla testiküler doku üzerine doğrudan olumsuz etkisidir. Üçüncüsü ise, nikotinin böbreküstü bezi medullasından yüksek oranda salgılandığı katekolaminlerin spermatogenezisi etkilemesidir.

Erkek ve kadın infertilitesi araştırmaları sırasında sigaranın ve diğer bazı kimyasal maddelerin erkek üreme sistemi üzerine olumsuz etki ettiği gözlenmiştir (17,18). Abortus gibi sorunlar başta olmak üzere birçok problemin kadın kökenli olduğu kabul edilmesine rağmen, bugün için bu sorunların erkek kökenli de olabileceği kabul edilmektedir.

Sperm konsantrasyonu ve motilitesi yönünden sigara içen erkekler içmeyenlerle karşılaştırıldığında, ortalama sperm konsantrasyonu sigara içenlerde içmeyenlerden %15-22 daha az bulunmuştur. Sperm motilitesi ise %20 azalmış olarak saptanmıştır (1,19,20). Sperm morfolojisi yönünden, bazı kaynaklar desteklemese de genel olarak morfolojinin de olumsuz etkilendiği gözlenir. Sigara içenlerde normal morfolojik yapının %17 oranında azaldığı saptanmıştır (19,21,22). Son yıllarda spermiumun ultrastrüktürel incelemelerinde, sperm aksonemünün mikrotübüllerindeki düzenlenişte ciddi değişiklikler saptanmıştır. Bu değişiklik sperm motilitesini olumsuz etkilemektedir (23). Yine son yıllarda sigara içenlerde seminal sıvı azalması nedeniyle vitalitesinin olumsuz etkilendiğini gösteren yayınlar vardır (1,24).

Sigaranın sperm sayısına etkisinin incelendiği varikoselli hastalar üzerinde yapılan çalışmalar oldukça ilginçtir. Sigara içen varikoselli erkeklerde oligozoos-

permi görülme sıklığı; sigara içmeyen varikosellilere göre 10 kat, varikoseli olmayan sigara içenlere göre 5 kat fazladır (25).

Son yıllarda sigaranın, cinsel dürtü üzerine etkisi olup olmadığı da sorgulanmaktadır. Kadınlarda menopoza yaşının olumsuz yönde etkilendiğini gösteren yayınlar yanında, erkekte impotansa neden olup olmadığını inceleyen çalışmalar da vardır. Bu çalışmalardan birinde aylık cinsel ilişki sayısı ve karşı cinsin seksüel doyum dereceleri irdelenmiştir. 29 yaşındaki kadınlarla evli olan ve ortalama 11, 6 yıldır günde en az 30 sigara içen 31 yaşındaki erkekler, yine aynı yaşta kadınlarla evli ve sigara içmeyen 33 yaşındaki erkeklerle karşılaştırılmışlardır. Sigara içmeyen 132 erkekteki aylık performans $11,6 \pm 2,7$ kez iken; sigara içen 158 erkekte bu sayı aylık $5,7 \pm 1,8$ kezdir. Aynı erkeklerin eşlerinin seksüel doyum yönünden karşılaştırılması yapılmış ve 1'den 10'a kadar skorlama ile gösterilmiştir. Bu skorlamaya göre, sigara içmeyen erkeklerin eşlerinde $8,7 \pm 1,1$ sayısı elde edilirken, sigara içen erkeklerin eşlerinde $5,2 \pm 1$ skorlaması bulunmuştur (7).

Sigaranın cinsel istek ve doyum üzerine yaptığı bu olumsuz etki, hormonal yolla üreme sisteminin doğrudan etkilemesinden kaynaklanmış olabileceği gibi, genel vücut sağlığını olumsuz etkilenmesinden de kaynaklanıyor olabilir.

Çalışma koşullarının infertiliteye olan etkileri araştırılırken ilginç veriler elde edilmiştir. Organik solventlerle ilişkili işi olan erkeklerin eşlerinde spontan abortus riskinin daha yüksek olduğu, germ hücre mutasyonuna bağlı konjenital malformasyonlu doğumların arttığı gözlenmiştir (26-29). Burada temel sorun, spermatogenez sırasında hücrelerin, mutajen ve karsinojen maddelere karşı daha hassas olmalarıdır (30). Sigaranın da içerdiği maddeler yönünden ve özellikle de polisiklik aromatik hidrokarbonlar nedeniyle DNA yapısını bozduğunu gösteren kanıtlar vardır. Yoğun sigaraya maruz kalmanın insanda ve kemirgenlerde DNA mutasyonuna neden olduğu düşünülmektedir (14,31,32).

Olumsuz çevre koşullarından kromozomsal etkilenenin en ilginç olanlarından biri de doğacak be-

bebeklerin cinsiyetidir. Son 10-15 yıldır gelişmiş ülkelerde doğan bebeklerde erkek bebek sayısı kız bebeklere göre azalma eğilimi göstermektedir. Bu durumun sigara ile olan ilişkisi incelenmiş ve bu amaçla 12000 yeni doğan bebeğin cinsiyeti ile, anne ve babasının sigara içme alışkanlığı araştırılmıştır. Günde en az 20 sigara içenlerde erkek bebek/kız bebek oranı 0,82 iken, içmeyenlerde bu oran 1, 21 bulunmuştur (33). Bu bulgunun açıklaması, Y kromozomunun çevresel toksik etkilere ve sigaraya X kromozomundan daha duyarlı olduğudur.

Ekonomik ve sosyal gerekçeler yüzünden kısa sürede önlenemeyen olumsuz çevre koşulları yanı sıra, tamamen bireysel bir tercih olan sigara dünyada önlenbilir hastalık nedenlerinde ilk sırayı almaktadır. Genel sağlığı ciddi boyutta tehdit ettiği gerçeğiyle birlikte, görüldüğü gibi kadın ve erkek üreme sistemi üzerine de çok toksik bir maddedir. Kadınlarda oosit gelişimine, tuba uterinanın fonksiyonuna, fertilize olmuş oositin uterusu implantasyonuna ve fetüs gelişimine, kadın menopoz yaşına etki edebilmekte, osteoporoz ve genital malignitelere neden olabilmektedir. Erkeklerde ise; tüm sperm parametrelerine etkili olup, sperm kalite ve kantitesini bozmakta ve infertilitede önemli bir rol üstlenmektedir. Y kromozomuna etki ederek doğacak bebeğin erkek bebek olmamasına dahi neden olabilmektedir. İmpotansa yol açabileceği de kanıtlanmaya çalışılan sigara, hem genel sağlık açısından hem de infertilite olgularından sorumlu olabileceğinden hemen terk edilmesi gereken en yaygın ve tehlikeli bağımlılıktır.

KAYNAKLAR

1. Panayiotis M, Juan R, Panayota N et al. Effects of seminal plasma from cigarette smokers on sperm viability and longevity. *Fertility and Sterility* 1998;69:425-429.
2. Peto R, Lopez AD, Borcham J et al. Mortality from tobacco in developed countries; Indirect estimation from national vital statistics. *Lancet* 1992;339:1268.
3. Zavos PM. Cigarette smoking and human reproduction: Effects on female and male fecundity. *Infertility* 1989;12:35-46.
4. Stilman JR. Smoking and reproduction. *Fertil Steril* 1986; 46:545-566.
5. Kulikauskas, Blaustein D, Ablin RJ. Cigarette smoking and its possible effects on sperm. *Fertil Steril* 1985; 44:526-528.
6. Doll RR, Peto K, Wheatley RG et al. Mortality in relation to smoking: 40 years observation on male British doctors. *Br Med J* 1994;309:901-911.
7. Zavos PM, Zarmakoipis PN. Impact of cigarette smoking on human reproduction: Its effects on male and female fecundity. *Technology* 1999;6:9-16.
8. Malcolm S, Stephard RJ. Personality and sexual behaviour of the adolescent smoker. *Am J Drug Alcohol Abuse* 1978;5:87.
9. Burton RC. Smoking, immunity and cancer. *Med J Aust* 1983;5:411.
10. Lodrup Carles KC, Jaakkola JJ et al. In utero exposure to cigarette smoking influences lung function at birth. *Eur Respir J* 1997;10:1774-1779.
11. Stilman JR, Rosenberg HJ, Sachs PB. Smoking and reproduction. *Fertil Steril* 1986;46:545.
12. Blake CA, Norman RL, Scaramuzzi RJ et al. Inhibition of the proestrous surge or prolactin in the rat by nicotine. *Endocrinol* 1973;92:1334.
13. Mc Lean BK, Rubel A, Nikitovitchwiner MB. The differential effects of exposure to tobacco smoke on the secretion of luteinizing hormone and prolactin in the proestrous rat. *Endocrinol* 1977;100:1566.
14. Matisson DR. The effects of smoking on fertility from gametogenesis to implantation. *Environ Res* 1982; 28:410.
15. Mac Mahon B, Trichopoulos D, Cole P et al. Cigarette smoking and urinary estrogens. *N Eng J Med* 1982;307:1062.
16. Peterson CM, Jones KP, Carell D et al. Pregnancy rates in smokers versus nonsmokers undergoing in vitro fertilization. *Fertil Steril* 1991;147.
17. American Thoracic Society. Cigarette smoking and health. *AM J Respir Crit Care Med* 1996; 153:861-865.
18. Trummer H, habermann H, Haas J et al. The impact of cigarette smoking on human semen parameters and hormones. *Hum Reprod* 2002;17,6:1554-1559.
19. Evans JH, Fletcher J, Torrance M et al. Sperm abnor-

- malities and cigarette smoking. *Lancet* 1981;1:27.
20. Spira A. Consumption of tobacco and characteristics of sperm. *Institut National de la sante et de la Recherche Medicale* 1981;363.
 21. Karagounis CS, Papanikolaou NA, Zavos PM. Semen parameters compared between smoking and non-smoking men: Smoking intensity and semen parameters. *Infertility* 1985;8:373.
 22. Godfrey B. Sperm morphology in smokers. *Lancet* 1981;1:948.
 23. Zavos PM, Correa JR, Karagounis CS et al. An electron microscope study of the acrosomal ultrastructure in human spermatozoon from male smokers and non smokers. *Fertil Steril* 1998; 69:103.
 24. Zavos PM, Correa JR, Antypas S et al. The effects of seminal plasma from cigarette smokers on sperm viability and longevity. *Fertil Steril* 1998;69:109.
 25. Klaiber EL, Broverman DM, Pokoly TB et al. Interrelationships of cigarette smoking testicular varicoceles and seminal fluid indexes. *Fertil Steril* 1987;47:481.
 26. Shen HM, Chua SF, Ong CN. Evaluation of oxidative DNA damage in human sperm and its association with male infertility. *J Androl* 1999;20:718-723.
 27. Olsen GW, Bonder KM, Ramlow JM et al. Have sperm counts been reduced 50 percent in 50 years? A statistical model revisited. *Fertil Steril* 1995;63:887-893.
 28. Savitz DA, Sonnenfeld NL, Olsham AF. Review of epidemiologic studies of paternal occupational exposure and spontaneous abortion. *Am J Ind Med* 1994;25:361-383.
 29. Shelby MD. Mechanisms of male-mediated developmental toxicity: evidence for genetic versus non-genetic mechanisms. *Toxicologist* 1993;13:28-41.
 30. Ravenholt RT. Circulating mutagens from smoking. *N Eng J Med* 1982;307:312.
 31. Lambert B, Lindblod A, Nordenskjold M et al. Increased frequency of sister chromatid exchanges in cigarette smokers. *Hereditas* 1988;147.
 32. Everson RB, Randerath E, Santella RM et al. Detection of smoking-related covalent DNA adducts in human placenta. *Science* 1986;231:54.
 33. Stephenson J. More Smokes= Fewer Sons? *Jama* 2002; 287:18.