

Sigaranın Üreme Fonksiyonlarına Etkisi

Effect of Cigarette Smoking on Reproductive Functions: Review

Dr. Füsün TERZİOĞLU,^a
Dr. Rukiye TÜRK,^a
Dr. Çiğdem YÜCEL^a

^aHemşirelik Bölümü,
Doğum ve Kadın Sağlığı Hemşireliği AD,
Hacettepe Üniversitesi
Sağlık Bilimleri Fakültesi, ANKARA

Geliş Tarihi/Received: 10.09.2008
Kabul Tarihi/Accepted: 31.10.2008

Yazışma Adresi/Correspondence:
Dr. Füsün TERZİOĞLU
Hacettepe Üniversitesi
Sağlık Bilimleri Fakültesi,
Hemşirelik Bölümü,
Doğum ve Kadın Sağlığı Hemşireliği AD,
ANKARA
fusun@hacettepe.edu.tr

ÖZET Günlük içilen sigara miktarı ve sigara içme süresi doğurganlığı ve üreme yeteneğini doğrudan etkilemekte ve yardımcı üreme tekniklerinin tedavi sürecini ve sonuçlarını negatif olarak etkilemektedir. Literatür araştırması, sigaranın üreme üzerine etkilerini inceleyen 1980-2008 yıllarına ait makaleler incelenerek gerçekleştirilmiştir. Sigara içen ve içmeyen kadınların karşılaştırıldığı çalışmalarda; sigara içen kadınlarda infertilite görülme oranının %13 oranında daha yüksek, doğurganlığın düşük ve gebe kalma süresinin yaklaşık 3-12 ay daha uzun sürede gerçekleştiği belirlenmiştir. Sigara dumanındaki kimyasal maddeler, üreme fonksiyonlarının azalmasına ve foliküler tükenmenin hızlanmasına neden olmaktadır. Nikotinin, overlerden atılan ovumun uterusu doğru ilerlemesini önlediği ya da kadının ovumunda genetik anomalilere eğilimi ve düşük riskini artırdığı, menopozun yaklaşık iki-dört yıl daha erken olduğu bilinmektedir. Sigara içme, erkeklerde de üreme fonksiyonlarının olumsuz yönde etkilenmesine neden olmaktadır. Spermdeki genetik hasara, sigara dumanının içeriğinde bulunan bileşenlerin DNA'ya direkt bağlanması sonucu hücre DNA'sını bozması neden olmaktadır. Ayrıca sigara erkeklerde seminal plazma kotin konsantrasyonunu yükseltebilmektedir. Sigara içme süresinin uzaması, yardımcı üreme tedavisi ile gebelik olasılığını iki kat azaltmaktadır. Kadının sigara içtiği her yıl, yardımcı üreme tedavisinin %9 oranında başarısız olma olasılığını artırmaktadır. Sigara kullanımı, üreme sağlığına zarar vermesinin yanı sıra infertilite sorununa yol açmakta ve yardımcı üreme teknikleri tedavi sürecinde başarı şansını da azaltmaktadır. Bu açıdan üreme çağındaki bireylerin sigaranın üreme fonksiyonlarına yönelik risklerin farkında olmalarının, yaşam biçimine ilişkin davranış tercihlerini yeniden gözden geçirmele- rinde yardımcı olacağı düşünülmektedir.

Anahtar Kelimeler: Sigara içimi; üreme sağlığı; infertilite; yardımcı üreme teknikleri

ABSTRACT The amount and the duration of cigarette smoking have a direct influence on fecundity and reproductive capacity, and negatively affect the treatment process and outcomes of the assisted reproduction techniques. A literature search was performed to review the articles on the effects of smoking on fertility in Medline from years 1980 to 2008. Studies comparing smokers vs. non-smokers have determined that women who smoke have 13% greater incidence of infertility, decreased fecundity and have 3-12 months longer time delay to conception. Many known constituent toxins in cigarette smoke have been detected in ovarian tissues or follicular fluid in women who smoke. Nicotine is known to prevent the progress of the ovum from the ovary to uterus and increase the likelihood of genetic anomalies in the egg, resulting in difficulties in conception, increasing the risk of miscarriage and leading to menopause approximately 2-4 years earlier. Smoking also affects reproductive functions negatively in men. Compounds in cigarette smoke cause genetic damage in sperm by directly binding and disrupting the cellular DNA. Moreover, Smoking in men may increase cotinin concentration in seminal plasma. Prolonged smoking decreases the probability of a successful pregnancy after assisted reproduction techniques by half. The failure rate increases by 9% for each smoking year in women. Smoking is not only harmful to the reproductive health, but also causes infertility and reduces the success rate of assisted reproduction techniques. Therefore, awareness of the reproductive risks of smoking would be expected to facilitate reconsideration of healthier lifestyle choices by individuals in reproductive age.

Key Words: Smoking; reproductive medicine; infertility; reproductive techniques, assisted

Sigara içimi, günümüzde en önemli önlenebilir ölüm nedenidir. Dünya genelinde 1.3 milyar sigara içicisi bulunmakta ve her yıl 5.4 milyon insan sigara nedeni ile yaşamını yitirmektedir. 2030 yılına kadar bu sayının 8 milyona ulaşacağı ve tütün kullanımına bağlı ölümlerin %80'inden fazlasının gelişmekte olan ülkelerde olduğu tahmin edilmektedir.¹

Gelişmekte olan ülkeler arasında olan ülkemizde sigara içimi önemli bir sağlık sorunudur. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ)'nün (2008) raporuna göre; ülkemizde 15 yaş üzeri yetişkin nüfusun %35.5 (erkeklerde %51.6, kadınlarda %19.2)'i sigara içmekte² ve Türkiye sigara kullanan insanların 2/3'ünün yaşadığı 10 ülke arasında bulunmaktadır.^{1,2}

Sigara içiminin, özellikle akciğer kanseri başta olmak üzere diğer kanser çeşitleri, solunum hastalıkları, kalp ve damar hastalıkları gibi 20'ye yakın ölümcül hastalık ve yaklaşık 50 kadar ölümlerle sonuçlanmayan kronik hastalıkla ilişkili olduğu belirtilmektedir.³ Aynı zamanda; sigara içiminin genel sağlık üzerine olan tehlikeli etkilerinin yanında, tüketilen sigara miktarına bağlı olarak hem kadın hem de erkek üreme sağlığı üzerine olumsuz etkileri bulunmaktadır.⁴ Pasif sigara dumanına maruz kalan bireylerde de bu olumsuz etkilere rastlanmaktadır.⁵

■ SİGARAYA İÇMENİN KADIN ÜREME SAĞLIĞI ÜZERİNE ETKİLERİ

Sigara içiminin geçmişten günümüze kadar erkek davranışı olarak algılanması nedeni ile bütün toplumlarda sigara içme sıklığı her yaş grubundaki erkeklerde kadınlara göre daha fazladır. Ancak gelişmekte olan ülkelerde, özellikle genç kızlar ve kadınlar arasında sigara içme alışkanlığının giderek yaygınlaşmakta olduğu da bir gerçektir.⁶ DSÖ verilerine (2005) göre, gelişmiş ülkelerde kadınların %9'u sigara içerken, gelişmekte olan ülkelerde bu oranın %22 olduğu rapor edilmektedir. Gelişmekte olan ülke statüsünde olan ülkemizde de benzer şekilde yıllar içerisinde kadınların sigara içme sayısında artış olduğu bilinmektedir.⁷

Sigara içen ya da sigara dumanına maruz kalan kadınlar kanserler, kalp ya da akciğer hasta-

lıkları açısından risk altında bulunmaktadır. Bunun yanı sıra; sigara içiminin kadın üreme sağlığına ilişkin olumsuz etkileri de önem taşımaktadır.⁶ Sigara kadın üreme sağlığı ve fonksiyonlarını %39 düşük, %30 osteoporoz, %27 ektopik gebelik, %22 infertilite ve %17 erken menopoza neden olarak olumsuz yönde etkilemektedir.⁸ Bunların yanı sıra sigara içimi; serviks, meme, endometriyum ve vulva kanseri; menstrual siklusla ilgili sorunlar, fetal gelişim geriliği ve malformasyonlar ve laktasyon dönemi ile ilgili olumsuzluklara da yol açmaktadır.⁴

SİGARAYA VE KANSER

DSÖ verilerine göre; dünya ülkelerinin birçoğunda en çok rastlanan ve en fazla ölüme yol açan nedenler arasında ilk sırada akciğer kanseri yer almaktadır. Akciğer kanserinin başlıca nedeni sigaradır ve tüm akciğer kanserlerinin %80-90'ı tek başına sigaraya bağlı gelişmektedir.⁹ Akciğer kanserinden başka sigara içen kadınlarda ağız, farenks, larenks, mesane ve pankreas kanserleri de sık görülmektedir.⁴

Sigara içimi serviks ve meme kanseri riskini arttırmaktadır. Serviks kanseri, dünyada her yıl 500 bin kadının yakalandığı ve kadınlarda ölüme neden olan en önemli kanserlerden biridir. "Human Papilloma Virus (HPV)" ile enfekte olan kadınlar arasında yapılan çalışmalar, sigara içen kadınların preinvaziv ve invaziv servikal kanser gelişimi yönünden yüksek risk altında olduklarını ortaya koymuştur. Sigaranın içeriğinde bulunan nikotin ve kanserojen maddeler, sigara içenlerin servikal mukuslarında belirlenmiştir. Ayrıca; sigaranın servikste lokal immün yanıtı azalttığı belirtilmektedir. Sigaranın bırakılması, prekanseröz lezyonların küçülmesine neden olmaktadır.¹⁰ Yapılan bir çalışmada; servikal intraepitelyal neoplazi (CIN) tedavisi gören sigara içen kadınlarda içmeyenlere göre tedavinin başarısız olma riskinin üç kat daha fazla olduğu belirtilmektedir.¹¹

Dünyada meme kanseri, kadın ölümleri arasında birinci sırada yer almaktadır. Aktif ve pasif sigara içiminin kadınlarda meme kanseri riskini içmeyen kadınlara göre artırdığı belirtilmektedir.¹² Japonya'da yapılan bir çalışma; aktif ve pasif sigara içiminin premenopozal kadınlarda meme kanseri

riskini artırdığını göstermektedir. Sigaranın bırakılması meme kanseri riskini azaltmaktadır.¹³

Sigara içimi ile endometriyal kanser riski arasında bir ilişki kurulamamıştır. Ancak yapılan bir vaka-kontrol çalışmasında, ilginç bir şekilde sigara içimi ile endometriyal kanser arasında ters bir ilişki olduğu gözlenmiştir. Bu etkinin postmenopozal dönemdeki kadınlarda daha fazla oranda görüldüğü belirlenmiştir.¹⁴

SİGARA VE MENSTRUAL SİKLUŞ

Menstrual siklus ile ilgili yaşanan problemlerin araştırılması ve tanımlanması güç olsa da; yapılan sınırlı sayıda çalışma, sigara içiminin menstrual siklusu etkileyebileceğini göstermektedir.⁴ Ancak sigaranın menstrual siklusu üzerine etkisinin hangi yollarla gerçekleştiği tam olarak açıklanamamıştır. Sigaranın cinsiyet hormonlarında değişime yol açtığı düşünülmektedir.⁴ Sigara içen kadınlarda estrogen düzeyinin azalması; disfonksiyonel uterus kanamaları, oligomenore, amenore ve polimenore gibi sorunlara yol açabilmektedir.⁵ Sigara içimi ile menstrual siklus düzensizliği ve polimenore arasında bir ilişki olduğu belirtilmektedir. Sigara içen kadınlarda (günde 20 adet) içmeyenlere göre neredeyse foliküler fazın tüümüyle kısalmasına bağlı olarak menstrual siklus sürelerinin kısaldığı belirtilmektedir.¹⁵

DSÖ verilerine (2001) göre; sigara içen kadınların içmeyen kadınlara göre %50 daha fazla dismenore yaşadıkları ve bu şikâyetlerin içilen sigara miktarı ve süresine bağlı olarak arttığı (günde 10 adet sigara içen kadınlarda içmeyenlere göre iki kat, dokuz yıl ve daha uzun süre sigara içenlerde 3.5 kat daha fazla) belirtilmektedir. Aynı zamanda, sigara içimi dismenore sürecini de etkilemekte ve sigara içen kadınların içmeyen kadınlara göre yarım gün daha fazla dismenore periyoduna maruz kaldıkları belirtilmektedir.¹⁴ Vicdan ve ark.nın yapmış oldukları çalışmada ise, sigara içenlerde dismenore oranının (%21.6) içmeyenlere göre (%13.5) daha fazla olduğu ve aralarındaki farkın istatistiksel olarak da önemli olduğu belirlenmiştir.¹⁶

SİGARA VE FERTİLİTE

Herhangi bir korunma yöntemi kullanmayan ve düzenli cinsel ilişkide bulunan 10 çiftten sekizi 12 ay,

dokuzu ise 18 ay içinde gebe kalabilmektedir. Buna karşılık, sigara içen kadınlarda gebe kalma süresi daha uzun sürmekte ve bu süre tüketilen sigara miktarına bağlı olarak %10-40 oranında artmaktadır.⁴

Bir günde inhale edilen sigara dumanının başlangıç eşiği farklı olmakla birlikte, mutajenler olarak bilinen 30'dan fazla kimyasal ajan içerdiği ve bu kanserojenlerin doğrudan kadın ve erkek germ hücrelerine etki ederek insan embriyosuna zarar verdiği belirtilmektedir. Sigaranın gamet kalitesine olumsuz etkisi nedeni ile fertilizasyon azalmakta ya da erken dönemde abortusa neden olabilmektedir.¹⁷

Sigarada var olan maddelerin, overler ve testisler üzerine toksik etkileri bulunmaktadır. Aktif olarak sigara içen ya da sigara dumanına pasif olarak maruz kalan kadınlarda benzopireni, kadmiyum ve nikotinin metaboliti olan kotin, ovarian foliküle ulaşmakta ve oositin fertilizasyon yeteneğini azaltmaktadır.¹⁸

Sigara içme, folikül stimüle edici hormon (FSH) düzeylerindeki artış ve estrogen düzeylerindeki azalma ile bağlantılıdır.¹⁹⁻²¹ Kinney ve ark.nın yapmış oldukları çalışmada, sigara içmenin FSH düzeylerini etkilediği, ancak estradiol, inhibin B ve antral folikül sayısı (AFC) düzeyini etkilemediği belirlenmiştir.²² Sigara ve inhibin B arasındaki ilişkiyi inceleyen diğer iki çalışmada; Freeman ve ark. estradiol ve inhibin B değişkenleri arasında herhangi bir ilişki olmadığını gösterirken, Lambert-Messerlian ve Harlow'un çalışmasında sigara içenlerde inhibin B düzeyinin azaldığı gösterilmiştir.^{23,24} Antral folikülün üretimi olan inhibin B düzeyindeki azalma, AFC'de azalmaya yol açmaktadır. Sonuç olarak; sigara, endokrin fonksiyonlarının değişmesine, FSH düzeyinin artmasına, oositlerin sayısında azalmaya ve hatta AFC'de değişme olmasa bile inhibin B üretiminin azalmasına yol açabilmektedir.

Barbieri ve ark., yılda 10 paketten fazla sigara içme öyküsü olan kadınlarda, testosteron ve serbest androjen düzeylerinin arttığını belirtmişlerdir. Aynı çalışmada, sigara içme süresinin artmasının oosit sayısında azalmaya neden olduğu da saptanmıştır.²⁵

SİGARA VE İNFERTİLİTE

İnfertilite, 12 ay herhangi bir korunma yöntemi kullanmadan düzenli cinsel ilişkide bulunulmasına rağmen gebeliğin gerçekleşmemesi olarak tanımlanmaktadır. Mevcut biyolojik, deneysel ve epidemiyolojik veriler, infertilitenin %13'üne sigara içmenin neden olduğunu göstermektedir.^{8,21} Sigara içen kadınlarda infertilite olasılığı içmeyenlere göre yaklaşık 10 kat daha fazladır.²¹ Bu durum, hem ilk kez gebe kalmaya çalışan hem de daha önce gebe kalmış kadınlar için geçerlidir.

Sigara ve Yardımcı Üreme Teknikleri

Sigara içimi, yardımcı üreme teknikleri yöntemlerinin uygulanması sürecinde fertilizasyon, implantasyon ve gebelik şansını azaltabilmektedir. Aynı zamanda, in vitro fertilizasyon (IVF) ve gamete intrafallopian transfer (GIFT) yöntemlerinin başarı oranlarında da önemli rol oynayabilmektedir.

Neal ve ark. tarafından IVF ve intrasitoplazmik sperm enjeksiyonu (ICSI) uygulanan 225 kadın üzerinde yapılan bir çalışmada, sigara içmeyenler ile sigara dumanına pasif maruz kalanlar arasında implantasyon ve gebelik oranlarında önemli oranda farklılıklar gösterilmiştir.²⁶ Barbieri ve ark.; IVF uygulanan sigara içme öyküsü olan (> 10 paket/yıl) kadınların testosteron konsantrasyonlarında artış olduğunu belirlemişlerdir.²⁷ Klo-noff-Cohen ve ark.; IVF ya da GIFT uygulanan sigara içen çiftleri sigara içmeyenlerle karşılaştırıldıklarında, 35 yaş üzeri kadınlarda gebe kalma riskini %4.64 olarak saptamışlardır.²⁸

Yapılan bir meta analiz çalışmasında; ilk IVF girişiminden sonra, sigara içmeyen kadınlarda gebelik oranlarının (%21) sigara içen kadınlardan (%14) önemli oranda daha yüksek olduğu belirlenmiştir. Sigara içen kadınların gebe kalabilmek için içmeyen kadınlara göre yaklaşık iki kat daha fazla IVF siklusuna ihtiyaç duydukları belirtilmiştir.²⁹ Benzer şekilde, Klo-noff-Cohen ve ark.nın çalışmasında, uzun süredir sigara içen 221 kadının %47'sinde ve içmeyenler arasında IVF ve GIFT'in başarı oranları sırasıyla %44 ve %24 olarak belirlenmiştir.²⁸

Fertilite tedavi sonuçları, bireylerin geçmişte sigara içme durumlarından da olumsuz etki-

lenmektedir. Çiftlerden herhangi birinin ya da her ikisinin daha önce sigara içmiş olması durumunda gebe kalamama riski, hiç içmeyen çiftlere göre 2.41 kez daha fazladır. Çiftlerin sigara içme süresinin uzaması, gebelik sonucunun negatif olma olasılığını artırmaktadır. Sigara içme süresinin beş yıldan daha uzun olması, gebe kalamama riskini 4.27 kez artırmaktadır. Sigara içen kadınlardan oosit elde etme şansı içmeyen kadınlara göre %40 daha azdır. Benzer şekilde sigara içen erkeklerde de IVF'in başarı şansı %46'dan daha azdır.²⁸

GEBELİK VE SİGARA

Kadınlardaki sigara bağımlılığı genellikle gebelik sürecinde de devam edebilmektedir. Gebelikte sigara içimi, anne ve fetusun sağlığını olumsuz yönde etkilemektedir. Perera ve ark.nın çalışmasında; sigaranın metabolitlerinin fetal kanda annenin kanından daha yüksek konsantrasyonlarda bulunduğu belirlenmiştir.³⁰ Gebelikte sigara içilmesi; fetal gelişimin yavaşlamasına, fetal anomalilere, fetal kayıplara, ablasyo plasenta ve plasenta previa, erken membran rüptürüne, prematüre doğuma, düşük doğum ağırlıklı bebek doğumuna ve doğumdan sonra ani bebek ölüm sendromuna neden olmaktadır.^{4,31}

Sigaranın gebelik üzerine etkilerinin altında yatan mekanizmalar tam olarak anlaşılmasına rağmen, birçok majör sürecin ilişkili olduğu gösterilmiştir. Bunlar;

1- Sigarada bulunan nikotinin vazokonstriktif etkisi ile plasental fonksiyonun bozulmasına ve bebeğe giden besin ile oksijen miktarının azalmasına neden olmaktadır.

2- Sigara dumanında bulunan karbonmonoksit, maternal dolaşımda oksijenle yer değiştirmek ve fetal oksijen miktarını azaltmaktadır.

3- Sigara içimi embriyonun büyüme ve gelişimi ile plasentanın oluşumunda önemli rol oynayan vaskülarizasyon sürecini yavaşlatmakta ya da durdurmaktadır.^{4,32}

Uterusa olan oksijen yetersizliği, ablasyo plasenta ya da plasenta previa gibi plasental sorunlara neden olabilmektedir. Bu sorunlara bağlı olarak fe-

tus gebeliğin 24. haftasından sonra kaybedilebilmektedir. Oksijen yetersizliğine bağlı gelişen bir başka etki ise fetal beyin gelişiminin etkilenmesidir. Buna bağlı olarak bebek doğumdan sonra ilk dört hafta içerisinde “ani bebek ölümü sendromu” nedeni ile kaybedilebilmektedir. Sigaranın vazokonstriktif etkisi sonucu, erken membran rüptürü gelişebilmektedir.³¹ Erken membran rüptürü ve sigara içimine bağlı olarak gelişen dolaşımdaki katekolamin düzeyinin artması ise erken doğum eylemine yol açmaktadır.⁴

Gamatogenesis süreci, sigara dumanından zarar görebilmektedir. Overlerde diploid oositlerin oranındaki artış, günlük içilen sigara sayısı ile ilişkilidir ve sigara içme insanda miyotik iğın fonksiyonunu bozabilmektedir.¹⁷ Ayrıca sigara, gamette DNA hasarına neden olabilmekte ya da gebelikte düşük olasılığını artırmaktadır.²¹ Ebeveynleri sigara içen çocuklarda doğum defektlerindeki artma daha fazla rapor edilmektedir.³³

Bununla birlikte, erkeklerin sigara içmesi gebelik sürecini etkilemektedir. Yapılan bir çalışmada, Çinli 526 tekstil işçisi üzerinde gebelik kayıpları ve baba adayının sigara içmesi arasındaki ilişki araştırılmış ve eşı günde 20 sigaradan daha fazla sigara içen kadınlarda, düşük riskinin arttığı belirlenmiştir.³⁴

Gebelik ve Pasif Sigara Dumanına Maruz Kalma

Sigara dumanına pasif olarak maruz kalanlar, aktif içicilerden %30-44 oranında etkilenmekte ve sigaranın metabolitleri fetal serum ile amniyotik sıvıda belirlenmektedir.³⁵ Böylece sigara dumanına pasif maruz kalanlar da potansiyel olarak üreme fonksiyonlarını ve fetusun gelişmesini olumsuz yönde etkilemektedir.

Kharrazi ve ark.nın yaptığı çalışmada; sigara içmeyen ancak sigara dumanına pasif maruz kalan 3 bin kadın arasında yapılan prenatal tarama programında, maternal serum kotin düzeyleri yüksek olan kadınlarda düşük doğum ağırlığı, preterm eylem ve fetal ölüm oranlarında artış olduğu vurgulanmıştır.³⁶ Sigara dumanına maruz kalan annelerin yaklaşık %20’sinin bebeklerinde düşük doğum ağırlığı görülmektedir. İngiltere’de yapılan bir araştırmada; gebelikte sigara dumanına pasif olarak ma-

ruz kalan annelerin bebeklerinin kilosu diğerlerine göre 40-70 g daha düşük olduğu belirtilmektedir. Sigara dumanına maruz kalınan süre arttıkça olumsuz etkiler de o oranda artmaktadır.⁴

Ektopik Gebelik ve Sigara

Ektopik gebelik; embriyonun uterus dışında bir yere yerleşmesi olarak tanımlanmaktadır. Yerleşme, en sık fallop tüplerinde (%90-95) görülmektedir.⁴ Ektopik gebelik tüm gebeliklerin %1-2’sinde görülmektedir ve ilk üç ayda maternal morbidite ve mortaliteye neden olmaktadır.³⁷

Ektopik gebelik için çeşitli risk faktörleri tanımlanmıştır. Bu risk faktörlerinden biri de sigara dır. Sigara, tubal motiliteyi azaltmaktadır. Nikotin ise, tüplerdeki silial hareketleri yavaşlatmakta, implantasyon ve blastosist formasyonundaki ovumun uterus içine geçişini geciktirmektedir. Ayrıca sigara, ektopik gebeliğin risk faktörlerinden olan PID ve tubal infeksiyon sıklığının artmasına da neden olabilmektedir.³⁸ Bouyer ve ark. ve Karaer ve ark.nın çalışmaları; sigara içimi ile ektopik gebelik arasındaki ilişkinin doz-etkili bir ilişki olduğu, sigaranın bırakılması ile riskin yarıya düştüğü belirtilmektedir.^{39,40}

Spontan Abortus ve Sigara

Sigara içimi gebeliğin 20. haftasından önce (abortus gelişme) riskini artırabilmektedir. “Royal College of Physicians (RCP)” sigaranın abortus riskini %25 oranında artırdığını bildirmektedir. Kanada’da 60 bin kadın üzerinde yapılan bir çalışmada, içilen sigara sayısı arttıkça abortus riskinin de arttığı, yani alınan sigaranın dozu ile düşük arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir ilişkinin olduğu belirtilmektedir.⁴ Wisborg ve ark.nın 24.608 gebe kadını içeren çalışmalarında ise sigara içimi ile birinci ve ikinci trimester abortusları arasında bir ilişki saptanmamıştır.⁴¹

Kadının sigara içmesine bağlı olarak gelişen abortus, kromozomal bozukluğa bağlı olarak gelişen spontan abortus ile aynı anlama gelmemektedir. Cnattingius; sigara içiminin kromozomal bozukluğu olan fetusun kaybını etkilemediğini, ancak genetik açıdan normal olan fetusun kaybedilme oranında artış olduğunu belirtmiştir.^{32,42}

Intrauterin Gelişme Geriliği, Düşük Doğum Ağırlığı ve Sigara

DSÖ, yenidoğanın kilosunun 2500 g'ın altında olmasını düşük doğum ağırlığı olarak tanımlamaktadır. Düşük doğum ağırlığı, intrauterin gelişme geriliği ya da erken doğum eylemine bağlı olarak gelişebilmektedir.⁴

Tamim ve ark.nın çalışmasında; sigara içiminin sezaryen doğum, düşük doğum ağırlığı ve intrauterin gelişme geriliği ile ilişkili olduğu belirlenmiştir. Günde 11 ve daha fazla sigara içen kadınlarda, düşük doğum ağırlıklı bebek sahibi olma riskinin 1.6 kat, birinci trimesterde sigara içen kadınlarda ise bu riskin iki kat daha fazla olduğu belirtilmektedir. Aynı zamanda, içilen sigara sayısının artması ile birlikte doğum ağırlığında bir azalma olduğu ifade edilmiştir. Gebeliğin birinci trimesterinden itibaren sigara içilmesinin doğum ağırlığında 95 g'lık bir azalmaya neden olduğu belirlenirken, gebeliğin ikinci ve üçüncü trimesterinde sigara içimine başlanması ile doğum ağırlığı arasında istatistiksel açıdan önemli bir ilişki bulunmamıştır.⁴³

Perinatal Ölüm ve Sigara

Perinatal dönem, gebeliğin 22. haftasında (154 gün) başlar ve doğum sonu yedinci günde sona erer. Bu dönemdeki intrauterin ölümler ve yenidoğan ölümleri perinatal ölüm olarak adlandırılmaktadır.⁴⁴

Literatürde, gebelik süresince sigara içiminin perinatal ölüm riskini arttırdığı vurgulanmaktadır. Raymond ve ark.nın İsviçre'de 600 binden fazla gebe ile yaptıkları çalışmada; sigara içen kadınlarda gebeliğin 24. haftasından sonra intrauterin ölüm riskinin içmeyenlere göre %40 oranında yükseldiği belirtilmektedir.^{36,45} Salihu ve ark.nın 3.004.616 tekiz gebeliği içeren retrospektif araştırmalarında; sigara içen gebelerde yenidoğan mortalite oranlarının, içilen sigara sayısına bağlı olarak %40 daha fazla olduğu belirlenmiştir. Sigaranın infant mortalitesini artırmasındaki temel faktör, preterm doğumdan ziyade intrauterin gelişme gerilikleridir. Yenidoğan ölümlerinin yaklaşık %5'inin maternal sigara içimi ile ilişkili olduğu tahmin edilmektedir.⁴⁶

Plasental Komplikasyonlar ve Sigara

Gebelik süresince sigara içimi, fetusun gelişimi için oksijen ve besin desteği sağlayan plasenta ile ilgili sorunların oluşmasına yol açmaktadır. Demir ve ark.nın çalışmasında gebelik döneminde sigara içilmesinin;

1- Plasental bariyerde ileri derecede harabiyete ve bölgesel nekroza sebep olduğu, bunun sonucunda ablatio plasenta gelişebileceği,

2- Plasental bariyerin bozulmasının anne-bebek arasında gaz alışverişini engelleyerek plasental perfüzyonu bozacağı ve düşük doğum ağırlıklı bebeğe neden olabileceği belirtilmektedir.⁴⁷

Plasenta ile ilgili sorunlar, bebek ve annede mortalite ve morbiditeye neden olabilmekte ve plasental problemlerle karşılaşma riskini yaklaşık olarak ikiye katlamaktadır.^{9,48} Plasental problemler, en fazla oranda plasenta previa ve ablasio plasentaya bağlı olarak gelişmektedir.^{31,50} Plasenta previa ve ablasio plasenta, sigara içimi ile ilişkili olan fetal ve neonatal ölümlerin yarısına yakın bir kısmından sorumludur. Plasental problemlerin gelişme riski, içilen sigara miktarına bağlı olarak artmaktadır. Geniş prospektif bir çalışmada; sigarayı bırakan gebelerde sigara içmeye devam edenlere göre ablasio plasenta sıklığının %23, plasenta previa sıklığının da %33 azaldığı belirlenmiştir.⁴⁸

Prematüre Doğum ve Sigara

Sigara içimi, prematürite insidansını artırmaktadır.⁴⁹ Özellikle son trimesterdeki sigara içimi prematüre doğum ile istatistiksel açıdan anlamlı düzeyde ilişkilidir.³⁶ Gebeliğin 37. haftasından önce doğan prematüre bebekler, morbidite ve mortalite açısından risk altındadır.⁴ Burguet ve ark.nın çalışmasında; preterm doğumun ana mekanizmaları gestasyonel hipertansiyon, antepartum kanama, erken membran rüptürü, spontan preterm eylem ve diğer nedenler olarak sınıflandırılmıştır. Bu çalışmada, maternal sigara içiminin gestasyonel hipertansiyon riskini azalttığı, erken doğum riskini ise arttırdığı belirlenmiştir.⁵¹ Sigara içenlerde, gebeliğin 37. haftasından önce membran rüptürü riski, içmeyenlere göre iki-üç kat daha fazladır.⁴

Preeklamsi ve Sigara

Preeklamsi, gebelerde yüksek kan basıncı, ödem ve proteinüri ile seyreden bir gebelik komplikasyonudur. Preeklamsi fetusun gelişiminin yavaşlamasına yol açarken, şiddetli olduğu durumlarda anne ve fetusun ölümüne neden olabilmektedir. Parazzini ve ark.nın çalışmasında; sigara içiminin preeklamsi gelişimini %30-50 oranında azalttığı belirtilmesine karşın, bu duruma yol açan nedenler tam olarak bilinmemektedir.^{32,52} Ancak preeklamsi durumu geliştikten sonra, sigara içen gebelerde ablasio plasenta, intrauterin gelişme geriliği ve fetal ölüm gibi daha ciddi sorunların ortaya çıkma riskinin sigara içmeyen gebelere göre oldukça yüksek olduğu belirtilmektedir.⁵³

Fetal Malformasyon ve Sigara

Literatürde, gebelik esnasında sigara içiminin fetal malformasyon riskini arttırdığı vurgulanmaktadır.⁴ Gebelik sırasında sigara içimi, fetal malformasyonların tümünden sorumlu olmamakla birlikte, yarık dudak-damak gibi belirli bazı doğum defektlerinin artmasına neden olmaktadır.^{31,54} Lammer ve ark., maternal sigara içimine bağlı olarak fetusta sigara dumani bileşenlerinin faz II detoksifikasyonunda rol alan bir enzim olan NAT1'in polimorfik varyantlarının orofasiyal yarıkların artışına neden olabileceğini göstermişlerdir.⁵⁵

Gebelikte Sigara İçiminin Bırakılması

Sigaranın bırakılması, sigaranın gebelik üzerine olan olumsuz etkilerini azaltmaktadır. Gebeliğin ilk üç ayında sigara içiminin bırakılması, plasental problemleri azaltmaktadır. Gebelikten önce sigaranın bırakılması erken doğum riskini azaltmaktadır.⁴

Gebelikten önce ya da gebelik sırasında sigaranın bırakılması yenidoğanda düşük doğum ağırlığını, morbidite ve mortaliteyi önemli ölçüde azaltmaktadır. Ahlsten ve ark.nın çalışmasında; gebeliğin ilk üç ayında sigarayı bırakan kadınların bebeklerinde, ortalama doğum ağırlığı ve doğumdan birkaç hafta sonra morbidite ve mortalite riskinin içmeyen kadınların bebekleri ile aynı düzeyde olduğu belirlenmiştir. Gebelikte sigarayı bırakan kadınların bebeklerinin %8.8'i yaşamlarının ilk haftalarında hastanede bakım alma ihtiyacı duyar-

ken, içmeye devam eden annelerde bu oran %11.4'e yükselmektedir.^{32,56}

EMZİRME VE SİGARA

Emzirmenin hem anne hem de bebek sağlığı üzerine önemli yararları bulunmaktadır. Sigara ise emzirmeyi olumsuz yönde etkilemektedir.⁵⁷ Bazı kadınlar, sigaranın emzirme üzerine olumsuz etkilerini bilmesine karşın prenatal ve postnatal dönemde sigara içmeye devam edebilmektedirler. Baykan ve ark.nın çalışmasında, genç yaşta kadınların sigaranın emzirme üzerine olumsuz etkilerinin diğer yaşta kadınlara göre daha fazla farkında oldukları ve aralarındaki farkın istatistiksel açıdan önemli olduğu belirlenmiştir ($p < 0.05$).⁵⁸ Sigarada bulunan kimyasal maddeler anne sütü ile bebeğe geçmektedir.³¹ Sigaranın içeriğinde bulunan nikotin, prolaktin üretimini baskılamaktadır. Sigara içen annelerde, prolaktin üretiminin azalmasına bağlı olarak süt yapımı azalmakta ve emzirme daha erken zamanda sonlandırılmaktadır.⁵⁷ Ayrıca sigara, anne sütünde bulunan C vitamini miktarını azaltmaktadır.

Sigara içen annelerin iştahsızlığa bağlı olarak yeterince beslenememesi bebeğin de yeterince beslenememesine neden olmaktadır.³¹ Sigara içen annelerin bebeklerini sigara içmeyenlere göre %60 daha erken dönemde emzirmeden kestikleri belirlenmiştir.⁵⁹ İçilen sigara sayısının artması, emzirmenin daha erken dönemde bırakılmasına neden olmaktadır.⁶⁰

ORAL KONTRASEPTİFLER VE SİGARA

Sigara içimi, damarsal yapıyı olumsuz yönde etkileyerek kalp hastalığı ve felç gelişimine neden olabilmektedir. Sigara içen kadınların, estrogen içeren doğum kontrol hapları (kombine haplar) kullanması ise bu riskleri daha fazla artırmaktadır.⁴ DSÖ'nün çalışmasında, sigara içen ve oral kontraseptif kullanan kadınların içmeyen ve oral kontraseptif kullanan kadınlara göre yaklaşık 20 kat daha fazla kalp krizi ve yedi kat daha fazla felç geçirme riskine sahip olduğu belirtilmektedir.⁶¹ Gürbay ve ark.nın makalesinde sigara içen ve kombine oral kontraseptif kullanan kadınlarda içilen sigara miktarına bağlı olarak enfarktüs riskinin arttığı vurgu-

lanmakta ve 35 yaşın üzerindeki sigara içen kadınlarda oral kontraseptif kullanılmaması önerilmektedir.⁶²

Doğum kontrol hapı kullanımında başarısızlık yaşama ve istenmeyen gebelik oluşumu nadiren görülebilen bir durumdur. Sparrow; sigara içiminin kombine oral kontraseptiflerin başarısızlık riskini iki kat artırdığını belirtmektedir.⁶³

CİNSİYET HORMONLARI VE SİGARA

Sigara içimi, hem kadında hem de erkekte cinsiyet hormonlarının metabolizmasını değiştirebilmektedir. Sigara içimi, estrogen metabolizmasını etkileyerek kandan daha hızlı temizlenen ve daha az aktif olan estrogen yapımını ya da androjen üretimini arttırabilmektedir. Kadın ve erkeklerin vücutlarındaki yağ dağılımı kısmen de olsa cinsiyet hormonları tarafından belirlenmektedir. Erkek cinsiyet hormonları yağların karın bölgesinde depolanmasını sağlarken, kadın cinsiyet hormonları yağların kalça bölgesinde depolanmasını sağlamaktadır. Testosteron düzeyi yüksek olan kadınların vücutlarının yağlanma biçimi de erkek tipinde olmaktadır. Estrogen düzeyi düşük olan kadınlarda ise, erken menopoz gelişme riski artmaktadır.⁴ Bu bulgular ışığında sigara içiminin kadınlarda antiestrogenik etki yarattığı düşünülmektedir.

MENOPOZ VE SİGARA

Bir kız çocuğu dünyaya geldiğinde overlerinde yaklaşık 400 bin kadar olgunlaşmamış folikül bulunmaktadır. Bu foliküllerden biri her ay olgunlaşarak fallop tüpüne geçmektedir. Sigara içimi ise kadınlarda;

- 1- Oosit fonksiyonuna zarar vermekte,
- 2- Ovarian rezervleri tüketmekte ve
- 3- Estrogen hormonu seviyesindeki önemli azalma nedeni ile erken menopoza neden olabilmektedir.¹⁷

Whiteman ve ark.nın çalışmasında; günde 14 ve daha fazla sayıda sigara içen kadınların hiç sigara içmemiş kadınlara göre menopoza 2.8 yıl daha erken girdikleri, 1-13 adet sigara içen ve sigara içmeyi bırakanların ise menopoza hiç sigara içmeyen kadınlarla aynı yaşta girdikleri belirtilmektedir.⁶⁴

Özdemir ve ark.nın çalışmasında ise sigara içen ya da içmeyi bırakan kadınların hiç içmemiş kadınlara göre daha erken menopoza girdikleri belirtilmektedir.⁶⁵ Menopoz belirtileri açısından da benzer sonuçlar ile karşılaşılmakta ve içilen sigara sayısına bağlı olarak sıcak basması riskinin arttığı belirtilmektedir.⁶⁴ Menopoz döneminde ortaya çıkan osteoporoz, çoğu kadının hayatını etkilemektedir. Sigara içenlerde kalsiyum ve D vitamini metabolizması belirgin düzeyde etkilenmektedir. Sigara içenlerde vitamin D-PTH sistemi deprese olmakta; bağırsaklardan kalsiyum absorpsiyonu azalmakta, sekonder hiperparatroidi gelişmekte, kemik rezorpsiyonu artmakta, osteoblast depresyonu görülmekte, buna bağlı olarak osteokalsin düzeyi ve kemik mineral dansitesi düşmektedir. Kemik formasyonunun bozulduğu ve vitamin D'nin vücutta depolanmasının azaldığı belirtilmektedir.⁶⁶ Sigara içenlerde sigara içmeyenlere oranla iki kez daha fazla vertebra kırıkları görülmüştür. Sigara içen kadınlarda kalça, vertebra ve el bileği kırıkları içmeyenlere oranla 1.5-2.5 kat daha fazladır. Bir yıl süreyle sigara içme kalça kırık riskini %1, vertebra kırık riskini ise %0.8 artırmaktadır.⁶⁷

SİGARA VE ERKEK ÜREME SAĞLIĞI

Sigara içimi, erkek üreme fonksiyonları üzerine birçok olumsuz etkiye sahiptir. Sigara spermin morfolojisi ve motilitesini etkileyerek fertilitayı, aynı zamanda empotansa neden olarak cinsel hayatı olumsuz yönde etkilemektedir. Literatürde, sigara içmenin sperm fonksiyonlarına olumsuz etkilerine yönelik pek çok çalışma bulunmaktadır.⁶⁸⁻⁷¹ Yapılan bazı çalışmalarda, sigara içmenin erkeklerde sperm konsantrasyonu, sperm motilitesi ve morfolojik olarak normal sperm yüzdesinde azalmaya neden olduğu belirtilmektedir.^{21,72,73} Sigara içimi ve semen kalitesi arasındaki ilişkiyi araştıran 27 çalışmanın meta-analizinde; sigara içenlerin sperm konsantrasyonunda ortalama %13, sperm motilitesinde %10 ve morfolojik olarak normal sperm oranında %3'lük bir azalma olduğu belirlenmiştir.⁷⁴

Sigara, sperm hücrelerinin içindeki genetik materyallere de zarar vermektedir. Dinçer ve ark.nın çalışmasında sigara içen erkeklerde DNA

zincir kırıklarının görülme sıklığının sigara içmeyen erkeklerden daha yüksek olduğu belirlenmiştir ($p < 0.001$).⁷⁵ Saleh ve ark.nın çalışmasında, babası sigara içen erkek çocuklarda DNA hasarlı spermatozoa yüzdesinde, doğum defektlerinde ve çocukluk çağı kanserlerinde artışa neden olduğu belirtilmektedir.⁶⁸

Tütünün doğrudan DNA üzerine bağlanması, spermde gen hasarına neden olan faktör ile ilişkilidir.²¹ DNA'ya bağlandığında bu kimyasallardan bazıları, premutasyonel lezyonların yerleşmesine neden olmaktadır. Sigara dumanının içerisinde bulunan toksik oksijen, uygun ortam bulduğunda yeniden mutajenik olma özelliğine sahip reaktif yapılar içermektedir. Hücredeki DNA hasarı ve mitokondrial ve sitoskeletal aberasyonlar, gametlerde oksidatif stresin doğrudan sonuçlarını göstermektedir. Bu mekanizmalar, sigara içenlerde içmeyenlere göre embriyoda kimyasal yakınlaşmanın artması şeklinde etki göstermektedir.³³ Bununla birlikte, Sergerie ve ark.nın yaptıkları çalışmada ise sigara içmek ile semen kalitesi, sperm fonksiyonu ve sperm çekirdeğinde DNA hasarı arasında herhangi bir ilişki bulunmamıştır.⁷² Benzer şekilde, yapılan bazı çalışmalarda da sigara içiminin erkek üreme fonksiyonlarını etkilemediği belirlenmiştir.^{74,76}

Kapawa ve ark., 7-10 hafta boyunca sigara dumanına maruz kalan ratlarda, epididimal sperm matürasyonunun bozulmasına yol açan leydig ve sertoli hücrelerinde sekretuar eksiklik ve spermatozoanın oositleri penetre etme kapasitesinde azalma olduğunu belirlemiştir. Ayrıca gebe kadının eşinin sigara dumanına maruz kalması, embriyonik implantasyon yeteneğini olumsuz yönde etkilemektedir.⁷¹ Bu durum ise infertiliteye neden olmaktadır. İnfertilite problemi, erkeklerde anksiyete ve psikolojik sorunların daha fazla yaşanmasına neden olmaktadır.⁷² Psikolojik sorunların yaşandığı durumlarda ise sigara bağımlılığı daha fazla görülmektedir.^{77,78}

Rubes ve ark.nın çalışmasında, sigara içmenin sperm morfolojisine zarar verici etkisi gösterilmektedir.⁷⁹ Normal olmayan sperm morfolojisi ve seminal plazmadaki kotinin konsantrasyonu arasında önemli bir ilişki bulunmaktadır.⁷³ Sigara içen

ya da sigara dumanına maruz kalan erkeklerin sperminde Y kromozomu "disomy" sinin prevalansının (iki homolog Y kromozomu), idrarda belirlenen kotin konsantrasyonu ile ilişkili olduğu saptanmıştır.⁷⁹ Pacifici ve ark., sigara içen erkeklerin spermatozoalarının hareket yeteneğinde içmeyenlere göre %18.7 oranında bir azalma gözlemlenmişler ve içmeyenlerin seminal plazmasında saptanabilir nikotin ve kotinin konsantrasyonlarını göstermişlerdir. Ayrıca seminal plazmadaki kotinin konsantrasyonlarının, çevresel sigara dumanına maruziyetin derecesi ile pozitif yönde anlamlı bir ilişkiye sahip olduğu rapor edilmiştir.⁸⁰

Sigara, yardımcı üreme tekniklerinde kadının üreme fonksiyonlarını etkilediği kadar erkekleri de etkilemektedir. Özgür ve ark.nın infertil çiftlerde sigaranın semen kalitesine etkisini inceleyen çalışmalarında, yoğun olarak sigara içenlerde sperm kuyruk anomalilerinin ve sperm kuyruğunun sarmal hale gelme oranının sigara içmeyenlerden daha fazla olduğunu belirlemiştir.⁸¹ Vine, sağlıklı erkeklerin sigara içme durumlarının sperm konsantrasyonu ve motilitesine olumsuz etkisinin infertil erkeklere göre daha fazla olduğunu vurgulamaktadır.⁷⁶ Zitzmann ve ark.nın yaptığı çalışmada, ICSI tedavisi ile gebe kalma oranının eşleri sigara içmeyen kadınlarda %38, eşleri sigara içenlerde ise %22 olduğu belirlenmiştir.⁸² Sigara erkeklerde, seminal plazma kotin konsantrasyonunu yükselttiği için yardımcı üreme tekniklerinden IVF yerine ICSI uygulaması tercih edilmektedir.⁸³

Ayrıca, sigara içiminin erkek üreme sağlığına olan önemli etkilerinden biri de erektil disfonksiyondur (ED). ED, cinsel birleşmeyi sağlamak için gerekli sertleşmenin oluşmasında ya da sürdürülmesinde ortaya çıkan inatçı ve tekrarlayıcı bir durum olarak tanımlanmaktadır. Yirmi bir-yetmiş yaş arasındaki her 10 erkekte biri ED sorununu yaşamakta ve yaş ilerledikçe görülme sıklığı artmaktadır. Sigara içen erkeklerin neredeyse %50'si ED problemini yaşamaktadır.⁴

Sigara dumanında bulunan karbonmonoksit gibi zararlı maddelere maruz kalınması sonucu dolaşım sistemi zarar görmektedir. Penisin sertleşmesinin başarılması ve sürdürülmesi penisin kan

dolaşımı ile ilişkili olduğundan dolaşım sisteminin zarar görmesi penisin sertleşmesine engel olmaktadır. Sigara içimi penisin sertleşmesini üç yoldan etkilemektedir.⁴

■ **Ateroskleroz:** Penisini besleyen arterlerde ateroskleroz gelişimi penise giden kan akımını azaltmaktadır. Sigara içimi ateroskleroz ile yakından ilişkilidir.

■ **Akut Vazospazm:** Arterlerin spazmı penise kan akışını azaltmaktadır.

■ **Venöz Dilatasyon:** Peniste kanın tutulmasını ve kan akışının hızlı bir şekilde gerçekleşmesini sağlayan kapak mekanizması bozulmaktadır.

Kırık-yetmiş yaşları arasında olan erkekler üzerinde yapılan bir çalışmada, sigara içen erkeklerde orta ya da şiddetli düzeyde ED görülme durumunun içmeyenlere göre iki kat daha fazla olduğu belirtilmiştir. Ayrıca sigara dumanına pasif olarak maruz kalan erkeklerde de ED olduğu ifade edilmiştir.⁸⁴ Sigara içen 1736 erkekte yapılan çalışmada, topuktan ölçülen BMD'nin düşük olduğu, sigara

içmenin osteoporoz için risk getirdiği gösterilmiştir. Sigara içiminin erkeklerde torasik vertebra fraktürü için risk faktörü olduğu bildirilmektedir.⁶⁶

Sonuç olarak sigara içimi, üreme sağlığına zarar vermesinin yanı sıra infertilite sorununa yol açmakta ve yardımcı üreme teknikleri tedavi sürecinde başarı şansını da azaltmaktadır. Üreme çağındaki kadın ve erkekler açısından üremeyi engelleyici risk faktörleri kontrol edilebilir ya da değiştirilebilir. Bu açıdan üreme çağındaki bireylerin sigaranın üreme fonksiyonlarına yönelik risklerin farkında olmalarının, yaşam biçimlerine ilişkin davranış tercihlerini yeniden gözden geçirmelerinde yardımcı olacağı düşünülmektedir. Bu süreçte sağlık personeli, bireylere eğitim, izlem ve uygun destek sağlayarak sigarayı bırakmalarını sağlamada etkin rol alabilir. Böylece sigara içiminin engellenmesinin yanı sıra hem kadın hem de erkeğin tütün dumanına maruziyetinin önlenmesi, üreme sağlığına ilişkin sağlık problemlerinin azaltılmasında koruyucu bir yaklaşım olarak desteklenmelidir.

KAYNAKLAR

1. World Health Organization. Report on the Global Tobacco Epidemic, 2008. The MPOWER package. Geneva, Switzerland: WHO; 2008. p.1-329.
2. World Health Organization. World Health Statistics, 2008. Geneva, Switzerland: WHO, 2008. p.75.
3. Karlıkaya C, Öztuna F, Aytemur Solak Z, Özkan M, Örsel O. Tütün kontrolü. *Toraks Dergisi* 2006;7:51-64.
4. British Medical Association. Smoking and reproductive life: the impact of smoking on sexual, reproductive and child health. London: BMA, Board of Science and Education & Tobacco Control Resource Centre; 2004. p.1-65.
5. Lindbohm MJ, Sallmén M, Taskinen H. Effects of exposure to environmental tobacco smoke on reproductive health. *Scand J Work Environ Health* 2002;28:84-96.
6. Bilir N. Sigara kullanımının kadın sağlığına etkileri ve kontrolü. Akın A, editör. *Toplumsal Cinsiyet, Sağlık ve Kadın Kitabı*. Ankara: Hacettepe Üniversitesi Yayınları; 2003. p.209-19.
7. Mackay J, Eriksen M. The Tobacco Atlas. Geneva, Switzerland: WHO; 2002. p.26.
8. American Society for Reproductive Medicine. Smoking and infertility. *Fertil Steril* 2004;82: 62-6.
9. Köktürk N, Öztürk C, Kırıçoğlu CE. Sigara ve akciğer kanseri. *Solunum* 2003;5:139-45.
10. Castellsagué X, Bosch FX, Muñoz N. Environmental co-factors in HPV carcinogenesis. *Virus Res* 2002;89:191-9.
11. Acladiou NN, Sutton C, Mandal D, Hopkins R, Zaklama M, Kitchener H. Persistent human papillomavirus infection and smoking increase risk of failure of treatment of cervical intraepithelial neoplasia (CIN). *Int J Cancer* 2002;98:435-9.
12. Reynolds P, Hurley S, Goldberg DE, Anton-Culver H, Bernstein L, Deapen D, et al. Active smoking, household passive smoking, and breast cancer: evidence from the California Teachers Study. *J Natl Cancer Inst* 2004; 96:29-37.
13. Hanaoka T, Yamamoto S, Sobue T, Sasaki S, Tsugane S; Japan Public Health Center-Based Prospective Study on Cancer and Cardiovascular Disease Study Group. Active and passive smoking and breast cancer risk in middle-aged Japanese women. *Int J Cancer* 2005;114:317-22.
14. IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Tobacco smoke and involuntary smoking. *IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum* 2004;83:1-1438.
15. Rowland AS, Baird DD, Long S, Wegienka G, Harlow SD, Alavanja M, et al. Influence of medical conditions and lifestyle factors on the menstrual cycle. *Epidemiology* 2002;13:668-74.
16. Vicdan K, Kükner S, Dabakoğlu T, Ergin T, Keleş G, Gökmen O. Adolesanlarda dismenore sıklığı. *Türkiye Klinikleri J Gynecol Obst* 1993; 3:218-21.
17. Zenzes MT. Smoking and reproduction: gene damage to human gametes and embryos. *Hum Reprod Update* 2000;6:122-31.
18. Zenzes MT, Puy LA, Bielecki R. Immunodetection of benzo[a]pyrene adducts in ovarian cells of women exposed to cigarette smoke. *Mol Hum Reprod* 1998;4:159-65.
19. Cramer DW, Barbieri RL, Fraer AR, Harlow BL. Determinants of early follicular phase gonadotrophin and estradiol concentrations in women of late reproductive age. *Hum Reprod* 2002;17:221-7.
20. Westhoff C, Gentile G, Lee J, Zacur H, Helbig D. Predictors of ovarian steroid secretion in reproductive-age women. *Am J Epidemiol* 1996;144:381-8.
21. Terzioğlu F, Yücel Ç, Karatay G. Sigara ve infertilite. Bilir N, editör. *Tütünlü Mücadele Bilgi Serisi*. Sağlık Bakanlığı Yayın No: 735. Ankara: Klasmat Matbaacılık; 2008. p. 61-73.

22. Kinney A, Kline J, Kelly A, Reuss ML, Levin B. Smoking, alcohol and caffeine in relation to ovarian age during the reproductive years. *Hum Reprod* 2007;22:1175-85.
23. Freeman EW, Sammel MD, Gracia CR, Kapoor S, Lin H, Liu L, et al. Follicular phase hormone levels and menstrual bleeding status in the approach to menopause. *Fertil Steril* 2005;83:383-92.
24. Lambert-Messerlian GM, Harlow BL. The influence of depression, body mass index, and smoking on serum inhibin B levels in late reproductive-aged women. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:1496-500.
25. Barbieri RL, Sluss PM, Powers RD, McShane PM, Vitonis A, Ginsburg E, et al. Association of body mass index, age, and cigarette smoking with serum testosterone levels in cycling women undergoing in vitro fertilization. *Fertil Steril* 2005;83:302-8.
26. Neal MS, Hughes EG, Holloway AC, Foster WG. Sidestream smoking is equally as damaging as mainstream smoking on IVF outcomes. *Hum Reprod* 2005;20:2531-5.
27. Barbieri RL, Sluss PM, Powers RD, McShane PM, Vitonis A, Ginsburg E, et al. Association of body mass index, age, and cigarette smoking with serum testosterone levels in cycling women undergoing in vitro fertilization. *Fertil Steril* 2005;83:302-8.
28. Klonoff-Cohen H, Natarajan L, Marrs R, Yee B. Effects of female and male smoking on success rates of IVF and gamete intra-Fallopian transfer. *Hum Reprod* 2001;16:1382-90.
29. Feichtinger W, Papalambrou K, Pöhl M, Kirschner U, Neumann K. Smoking and in vitro fertilization: a meta-analysis. *J Assist Reprod Genet* 1997 ;14:596-9.
30. Perera FP, Tang D, Tu YH, Cruz LA, Borjas M, Bernert T, et al. Biomarkers in maternal and newborn blood indicate heightened fetal susceptibility to procarcinogenic DNA damage. *Environ Health Perspect* 2004;112:1133-6.
31. Karatay G, Terzioğlu F, Kublay G. Sigara ve Gebelik. Bilir N, editör. *Tütünle Mücadele Bilgi Serisi. Sağlık Bakanlığı Yayın No: 735. Ankara: Klasmat Matbaacılık; 2008. p.135-43.*
32. Terzioğlu F, Yücel Ç. Sigaranın gebeliğe ve bebek sağlığına etkileri. *Sağlıcakla Dergisi* 2008;5:10-5.
33. Zenzes MT, Puy LA, Bielecki R, Reed TE. Detection of benzo[a]pyrene diol epoxide-DNA adducts in embryos from smoking couples: evidence for transmission by spermatozoa. *Mol Hum Reprod* 1999;5:125-31.
34. Venners SA, Wang X, Chen C, Wang L, Chen D, Guang W, et al. Paternal smoking and pregnancy loss: a prospective study using a biomarker of pregnancy. *Am J Epidemiol* 2004;159:993-1001.
35. Jauniaux E, Gulbis B, Acharya G, Thiry P, Rodeck C. Maternal tobacco exposure and cotinine levels in fetal fluids in the first half of pregnancy. *Obstet Gynecol* 1999;93:25-9.
36. Kharrazi M, DeLorenze GN, Kaufman FL, Eskenazi B, Bernert JT Jr, Graham S, et al. Environmental tobacco smoke and pregnancy outcome. *Epidemiology* 2004;15:660-70.
37. Pisarska MD, Carson SA, Buster JE. Ectopic pregnancy. *Lancet* 1998;351:1115-20.
38. Marchbanks PA, Lee NC, Peterson HB. Cigarette smoking as a risk factor for pelvic inflammatory disease. *Am J Obstet Gynecol* 1990;162:639-44.
39. Bouyer J, Coste J, Shojaei T, Pouly JL, Fernandez H, Gerbaud L, et al. Risk factors for ectopic pregnancy: a comprehensive analysis based on a large case-control, population-based study in France. *Am J Epidemiol* 2003;157:185-94.
40. Karaer A, Avsar FA, Batioglu S. Risk factors for ectopic pregnancy: A case-control study. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 2006;46:521-7.
41. Wisborg K, Kesmodel U, Henriksen TB, Hedegaard M, Secher NJ. A prospective study of maternal smoking and spontaneous abortion. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2003;82:936-41.
42. Cnattingius S. The epidemiology of smoking during pregnancy: smoking prevalence, maternal characteristics, and pregnancy outcomes. *Nicotine Tob Res* 2004;6 Suppl 2: S125-40.
43. Tamim H, Yunis KA, Chemaitelly H, Alameh M, Nassar AH. National Collaborative Perinatal Neonatal Network Beirut, Lebanon. Effect of narghile and cigarette smoking on newborn birthweight. *BJOG* 2008;115:91-7.
44. Aygün C, Çetinkaya M, Aydın O, Alper T, Karagöz F, Küçüködük Ş. Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi 2003 yılı perinatal mortalitesi. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi* 2004;47:177-82.
45. Raymond EG, Cnattingius S, Kiely JL. Effects of maternal age, parity, and smoking on the risk of stillbirth. *Br J Obstet Gynaecol* 1994;101:301-6.
46. Salihi HM, Aliyu MH, Pierre-Louis BJ, Alexander GR. Levels of excess infant deaths attributable to maternal smoking during pregnancy in the United States. *Matern Child Health J.* 2003;7:219-27.
47. Demir R, Kaya M, Üner M, Erben T. [The Effects of Cigarette Smoking on Placental Barrier] *Türkiye Klinikleri J Gynecol Obst* 1991;1:30-6
48. Naeye RL. Abruptio placentae and placenta previa: frequency, perinatal mortality, and cigarette smoking. *Obstet Gynecol* 1980;55:701-4.
49. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Smoking during pregnancy--United States, 1990-2002. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2004;53:911-5.
50. Şahin G, Zeteroğlu Ş, Koçar M. [The Influence of Hypertensive Disorders Andcigarette Smoking on Placental Abruption] *Türkiye Klinikleri J Gynecol Obst* 2001;11:343-6.
51. Burguet A, Kaminski M, Abraham-Lerat L, Schaal JP, Cambonie G, Fresson J, et al. The complex relationship between smoking in pregnancy and very preterm delivery. Results of the Epipage study. *BJOG.* 2004;111:258-65.
52. Parazzini F, Ricci E, Chatenoud L, Tozzi L, Rosa C, Nicolosi AE, et al. Maternal and paternal smoking and pregnancy-induced hypertension. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2003;109:141-4.
53. Cnattingius S, Mills JL, Yuen J, Eriksson O, Salonen H. The paradoxical effect of smoking in preeclamptic pregnancies: smoking reduces the incidence but increases the rates of perinatal mortality, abruptio placentae, and intrauterine growth restriction. *Am J Obstet Gynecol* 1997;177:156-61.
54. Meyer KA, Williams P, Hernandez-Diaz S, Cnattingius S. Smoking and the risk of oral clefts: exploring the impact of study designs. *Epidemiology* 2004;15:671-8.
55. Lammer EJ, Shaw GM, Iovannisci DM, Van Waes J, Finnell RH. Maternal smoking and the risk of orofacial clefts: Susceptibility with NAT1 and NAT2 polymorphisms. *Epidemiology* 2004;15:150-6.
56. Ahlsten G, Cnattingius S, Lindmark G. Cessation of smoking during pregnancy improves foetal growth and reduces infant morbidity in the neonatal period. A population-based prospective study. *Acta Paediatr* 1993;82:177-81.
57. Haug K, Irgens LM, Baste V, Markestad T, Skjaerven R, Schreuder P. Secular trends in breastfeeding and parental smoking. *Acta Paediatr* 1998;87:1023-7.
58. Baykan Z, Özkan S, Aygün R. [Knowledge of Women About the Risks of Smoking on Health and Reproductive Health in Gölbaşı District in Ankara] *Türkiye Klinikleri J Gynecol Obst* 2003;13:223-9.
59. Giglia R, Binns CW, Alfonso H. Maternal cigarette smoking and breastfeeding duration. *Acta Paediatr* 2006;95:1370-4.
60. Eriksen W. Breastfeeding, smoking and the presence of the child's father in the household. *Acta Paediatr* 1996;85:1272-7.
61. [No authors listed] Ischaemic stroke and combined oral contraceptives: results of an international, multicentre, case-control study. *WHO Collaborative Study of Cardiovascular Disease and Steroid Hormone Contraception. Lancet.* 1996;348:498-505.
62. Gürbay A, Giray B, Hıncal F. [Combined Oral Contraceptives: Risks and Benefits] *Türkiye Klinikleri J Med Sci* 1997;17:1-14.

63. Sparrow MJ. Pill method failures in women seeking abortion: fourteen years experience. *N Z Med J* 1998;111:386-8.
64. Whiteman MK, Staropoli CA, Langenberg PW, McCarter RJ, Kjerulff KH, Flaws JA. Smoking, body mass, and hot flashes in midlife women. *Obstet Gynecol* 2003;101:264-72.
65. Ozdemir O, Cöl M. The age at menopause and associated factors at the health center area in Ankara, Turkey. *Maturitas* 2004;49: 211-9.
66. Haspolat K, Gürkan F. Akciğer hastalıklarında osteoporoz ve kemik tutulumu. *Dicle Tıp Dergisi* 2002;28:31-24.
67. Ay A, Sağırkaya Z, Yurtkuran M. Atatürk rehabilitasyon merkezi kükürtlü kaplıcaları polikliniğine başvuran 65 yaş üstü hastalarda osteoporoz ve risk faktörleriyle ilgili demografik veriler. *Romatizm* 2005;20:15-26.
68. Saleh RA, Agarwal A, Sharma RK, Nelson DR, Thomas AJ Jr. Effect of cigarette smoking on levels of seminal oxidative stress in infertile men: a prospective study. *Fertil Steril* 2002;78:491-9.
69. Sergerie M, Ouhilal S, Bissonnette F, Brodeur J, Bleau G. Lack of association between smoking and DNA fragmentation in the spermatozoa of normal men. *Hum Reprod* 2000; 15:1314-21.
70. Mak V, Jarvi K, Buckspan M, Freeman M, Hechter S, Zini A. Smoking is associated with the retention of cytoplasm by human spermatozoa. *Urology* 2000;56:463-6.
71. Kapawa A, Giannakis D, Tsoukanelis K, Kanakas N, Baltogiannis D, Agapitos E, et al. Effects of paternal cigarette smoking on testicular function, sperm fertilizing capacity, embryonic development, and blastocyst capacity for implantation in rats. *Andrologia* 2004; 36:57-68.
72. Trummer H, Habermann H, Haas J, Pummer K. The impact of cigarette smoking on human semen parameters and hormones. *Hum Reprod* 2002;17:1554-9.
73. Wong WY, Thomas CM, Merkus HM, Zielhuis GA, Doesburg WH, Steegers-Theunissen RP. Cigarette smoking and the risk of male factor subfertility: minor association between cotinine in seminal plasma and semen morphology. *Fertil Steril* 2000;74:930-5.
74. Joesbury KA, Edirisinghe WR, Phillips MR, Yovich JL. Evidence that male smoking affects the likelihood of a pregnancy following IVF treatment: application of the modified cumulative embryo score. *Hum Reprod* 1998;13: 1506-13.
75. Dinçer Y, Saygılı Eİ, Akçay T. [Influence of Smoking on DNA Damage and Blood Glutathione Level] *Türkiye Klinikleri J Med Sci* 2003;23:108-11.
76. Vine MF. Smoking and male reproduction: a review. *Int J Androl* 1996;19:323-37.
77. Kanişlı S, Karatay G, Terzioğlu F, Kublay G. Sigara ve Ruh Sağlığı. Bilir N, editör. Tütünle Mücadele Bilgi Serisi. Sağlık Bakanlığı Yayın No: 735. Ankara: Klasmat Matbaacılık; 2008. p. 83-97.
78. Terzioğlu F. Anxiety of infertile men who undergo genetic testing for assisted reproductive treatment. *J Psychosom Obstet Gynaecol* 2007;28:147-53.
79. Rubes J, Lowe X, Moore D 2nd, Perreault S, Slott V, Evenson D, et al. Smoking cigarettes is associated with increased sperm disomy in teenage men. *Fertil Steril* 1998;70:715-23.
80. Pacifici R, Altieri I, Gandini L, Lenzi A, Pichini S, Rosa M, et al. Nicotine, cotinine, and trans-3-hydroxycotinine levels in seminal plasma of smokers: effects on sperm parameters. *Ther Drug Monit* 1993;15:358-63.
81. Ozgur K, Isikoglu M, Seleker M, Donmez L. Semen quality of smoking and non-smoking men in infertile couples in a Turkish population. *Arch Gynecol Obstet* 2005;271: 109-12.
82. Zitzmann M, Rolf C, Nordhoff V, Schröder G, Rickert-Föhring M, Gassner P, et al. Male smokers have a decreased success rate for in vitro fertilization and intracytoplasmic sperm injection. *Fertil Steril* 2003;79 Suppl 3:1550-4.
83. Sofikitis N, Takenaka M, Kanakas N, Papadopoulos H, Yamamoto Y, Drakakis P, et al. Effects of cotinine on sperm motility, membrane function, and fertilizing capacity in vitro. *Urol Res* 2000;28:370-5.
84. Feldman HA, Johannes CB, Derby CA, Kleinman KP, Mohr BA, Araujo AB, et al. Erectile dysfunction and coronary risk factors: prospective results from the Massachusetts male aging study. *Prev Med* 2000;30:328-38.