

Sigara ve erkek infertilitesi

Yrd. Doç. Dr. Engin Doğanekin

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji AD

Sigaranın genel sağlık ve özellikle erkek üreme sistemi üzerine olan olumsuz etkileri çok iyi bilinmesine rağmen dünya çapında yaygın bir fenomendir. Sigara kullanımının sperm parametreleri, seminal plazma ve infertilite ile ilişkili değişik faktörler üzerinde etkileri olduğu pek çok çalışmada gösterilmiştir (1).

Dünya sağlık örgütü (WHO)'nun verilerine göre 15 yaş üstü tüm erkeklerin %30'u sigara kullanmaktadır (2).

Aktif sigara kullanımı ağızdaki sigaranın dumanının inhalasyon-exhalasyonunu tariflerken, pasif sigara içimi havadaki tütün dumanının istemsiz inhalasyonu olarak tanımlanır (3,4). Pasif sigara içiminin etkilerini epidemiyolojik çalışmalarla belirlemek kontrol gruplarının maruziyet dereceleri ile ilgili problemler nedeniyle güçtür (5).

Elektronik sigaralar da çok daha düşük seviyelerde ol- sada toksik ve karsinojen ajanlar barındırır ve güvenilirlikleri henüz yerleşmemiştir (6-8).

Tütün çiğneme alışkanlığı ise yaygın bir dumansız sigara tüketimi çeşidi olup sigara dumanının inhalasyonuna göre daha az zararlı olsada bu durum zararlı olmadığı anlamına gelmemektedir (9).

Erkek infertilitesi ve sigara içimi arasındaki muhtemel ilişkiyi ortaya çıkarmak için yapılan çalışmalarda çelişkili raporlar mevcuttur. Sigaranın semen parametreleri üzerine olumsuz etkilerini gösteren çalışmaların yanında, herhangi bir etkisinin olmadığını gösteren çalışmalarda mevcuttur. Çalışmaların bazılarında ise sigara kullanımının sperm motilitesi üzerinde olumlu etkileri olduğu belirtilmiştir (3,10-12).

Bu çelişkili ve şaşırtıcı sonuçların üç temel açıklaması olduğu söylenebilir. Bunlar çalışmada kullanılan metodların farklılığı, sigara içiminin erkek infertilitesine nasıl neden olduğunun mekanizmasının bilinmemesi ve birlikte alkol kullanımı, medikal eş zamanlı diğer hastalıklar, sosyoekonomik durum ve çevresel toksinler gibi eşlik eden faktörler nedeniyle çalışmaların kıyaslanmasındaki güçlüklerdir (1).

Sigara dumanı gazlar, vaporize likitler ve partiküller içermektedir. Tütünün yanması esnasında ise hidrojenasyon, pyrolizis, oksidasyon, dekarboksilasyon ve dehidratasyon gibi kimyasal prosesler nedeniyle yaklaşık 4000 bileşik salınır (13). Sigara dumanı nikotin ve metabolitleri, radyoaktif polonium, benzopyrene, dimethylbenzanthracene, naphthalene, ve polisiklik aromatik hidrokarbonlar gibi pek çok karsinojenik ve mutajenik toksik kimyasal içerir (14,15).

Primer psikoaktif komponenti nikotin olup tütün bağımlılığının temel sorumlusudur. Nikotinin büyük çoğunluğu insanlarda Cotinine'ye ve trans-3'-hydroxycotinine (3HC)'e matabolize olur (16).

Sigara içenlerde Cotinine ve 3HC'nin seminal ve serum seviyeleri benzer sınırlardayken, genelde seminal nikotin seviyesi serumdakinden daha yüksektir. Total sperm motilitesi seminal Cotinine ve 3HC seviyeleriyle negatif koreleyken, ileri sperm motilitesi seminal Cotinine seviyesiyle doğru ilişkilidir (17).

Sigaranın sperm parametrelerini etkileyen majör elementleri Cadmiyum ve Kurşun'dur. Cadmiyum'un sperm parametreleri üzerine negatif etkisi hayvan çalışmalarında da gözlenmiştir (18). Sigara içenlerde seminal Cadmiyum seviyelerindeki yükselme günde 20 adet sigara tüketildiğinde saptanmaktazken, kandaki sperm dansitesi ile negatif koreledir (19).

Ek olarak seminal plazmadaki kurşun seviyesinin infertil sigara kullanıcılarında fertil sigara kullanıcılarından ve infertil sigara kullanmayanlardan daha yüksek olduğu tespit edilmiştir (20).

Sigara içimi ve sperm parametreleri ile ilişkisi

Ramlau-hansen ve arkadaşları sperm konsantrasyonu, total sperm sayısı ve sperm motilitesinin sigara içenlerde önemli oranda düştüğünü rapor ettiler (21).

Bugüne kadar sigara içiminin sperm parametreleri üzerine etkilerini irdeleyen tek bir metaanaliz yayınlanmış

olup temelde sperm konsantrasyonuna odaklanılmıştır. Bu nedenle ilerdeki çalışmalar moleküler seviyede sperm fonksiyonlarını irdelemelidir.

Vine ve arkadaşlarının yaptığı bu metaanalizde sigara içenlerde sperm konsantrasyonunun içmeyenlere göre %13–%17 oranında daha düşük olduğu gösterildi. Yazarlar günde on adetten fazla sigara içenlerde bu etkinin belirgin olduğunu belirttiler (22).

Ghaffari ve Rostami sigara içenlerde sperm motilitesi ve fertilitiyi etkileyen Kreatin Kinaz aktivitesinin azaldığını göstermişlerdir (23).

Akrozin proteolitik bir enzim olup sperm oosit bağlantısı gerçekleştiğinde salınır ve zona pellusidanın parçalanmasından sorumludur. Sigara içenlerde Akrozin aktivitesinin içmeyenlere göre normal semen parametrelerinin varlığında bile düşük olduğu gözlenmiştir (24,25).

Oksidatif stres reaktif oksijen radikalleri ile doğal antioksidan kapasite arasındaki dengesizlik sonucu oluşur ve bu durum reaktif oksijen türlerinde (ROS) yükselme ve total antioksidan kapasitede (TAK) azalma ile sonuçlanır. Sigara içenlerde seminal oksidatif stres belirteçlerinde artış gözlenmiştir (26).

Spermatozoa plazma membranlarında poliansatüre yağ asitlerinin etkisiyle artmış ROS üretimi nedeniyle hasara eğilimlidir (27).

ROS'nin ekzojen kaynakları sigara, alkol, hava kirliliği iken endojen temel kaynağı lökositlerdir (nötrofil ve makrofajlar) (28).

Tütün metabolitleri inflamatuvar yanıtı tetikleyebilir ve lökositlerin seminal plazmaya infiltrasyonuna neden olabilir. Bu durum ROS artışına bağlı olarak seminal oksidatif stresle sonuçlanır (29,30).

Seminal plazma spermatozoayı Ascorbate, alpha-tocopherol, ürik asit gibi serbest radikal temizleyicileri ve Süperoksit Dismutaz (süperoksida karşı), Katalaz (Hidrojen peroksida karşı), Glutasyon Peroksidaz (glutathione peroxide karşı) gibi ROS metabolize edici enzimlerle korur ve destekler. Askorbik asit seminal sıvıdaki temel antioksidan olup kan plazmasına göre semende dokuz kat daha yüksek konsantrasyondadır (31,32).

Sigara içenlerde serum askorbik asit seviyeleri %20–40 daha düşüktür (32,33).

Sigara içen ve varikoseli olanlarda oligospermi insidansı sigara içmeyen ve varikoseli olanlardan on kat daha yüksektir (34).

Cao ve arkadaşları sigara içiminin erektil disfonksiyon riskini arttırdığını göstermişlerdir. Sigaranın bırakılması erektil disfonksiyonun mevcut seviyesi ne şiddette olursa olsun erektil fonksiyonu hem psikolojik hem de seksüel sağlığı olumlu yönde etkileyerek iyileştirir (35–37).

Nikotin Hipotalamo-Pitiuter aksı Growth Hormon, Kortizol, Vazopressin ve Oksitosin salınımını uyarıp, Luteinizing Hormon (LH) ve Prolaktin salınımını inhibe ederek değiştirebilir. Tütün içiminin hormon düzeylerine etkisini değerlendiren bir çalışmada sigara içenlerde ortalama Est-radiol seviyesi yüksekken, LH, Follicle-stimulating hormone (FSH) ve Prolaktin daha düşük tespit edildi. Testosteron ve Dehidroepiandrosteron seviyeleri açısından fark gözlenmedi (38,39).

Fertil 889 hastanın değerlendirildiği diğer bir çalışmada FSH, LH yada serum Total Testosteron seviyeleri açısından fark gözlenmedi (40).

Sigara içenlerde direkt toksik testiküler hasar testiküler endokrin ve spermatojenik fonksiyonu bozabilir. Testisin majör fonksiyonları spermatogenez ve androjen hormonlarının sekresyonudur. Sigara içiminin temelde androjenler olmak üzere hypothalamic–pituitary–gonadal aks (HPG) üzerine etkileri ile ilgili çelişkili sonuçlar mevcuttur. Sigara içiminin testiste sertoli ve leydig hücrelerini etkileyerek sperm kalitesini bozduğunu gösteren bazı kanıtlar mevcuttur.

Spermatik kordun vasküler kan desteğinin sigara içenlerde rölatif olarak düştüğü ve oksijen desteğini tehlikeye attığı bilinmektedir (41). Testis hipoksiye hassas olup sigara içimine bağlı oksijen yetmezliği testiküler fonksiyonu olumsuz etkileyebilir.

Sigara kaynaklı sperm DNA hasarı

Tütün dumanı ROS ve reaktif nitrojen türleri gibi genetik ve epigenetik değişikliklere neden olan pek çok zararlı bileşen içerir. Bu değişiklikler mutasyonlar, kromozomal anormallikler, mikronükleus formasyonu, kardeş kromatid değişimi ve promotor metilasyonudur. Sigara dumanı ve içerikleri aynı zamanda oksidatif DNA hasarına yol açar (42,43).

Tütünün yanması esnasında ve hedef endotel hücrelerinde benzopyrene and benzopyrene diol epoxide gibi PAH adı verilen bileşikler oluşur ve bu bileşikler Guanin'nin N2 pozisyonunda hem somatik hemde sperm hücrelerinde DNA eklerinin oluşumuna neden olur (43–45).

Sigara içiminin spermatozoa DNA'sını etkileyip etki-

lemediği konusunda konsensüs yoktur. Galagher ve arkadaşları DNA hasarı oluşumunda ağır kullanıcılar (≥ 20 sigara/gün), hafif kullanıcılar (< 20 sigara/gün) ve sigara içmeyenler arasında fark saptamadılar (46).

Ancak daha yeni bir çalışmada sigara içenlerin spermatozoalarında önemli oranda daha yüksek oranda DNA ekleri saptandığı belirtilmiştir (44).

Kardeş kromozom değişimi ile infertilite arasındaki ilişkiyi değerlendiren iki çalışma mevcuttur. Kardeş kromozom değişiminin sigara içenlerde görülebilmesi nedeniyle infertilitenin bu mekanizma ile oluşabileceği söylenmektedir (47,48).

Mikronükleus hem mayoz hemde mitozda anafaz esnasında kromozomal fragmanlar yada kromozomal geri kalışlar nedeniyle oluşabilen formasyonlar olup infertil popülasyonda kromozomal instabilitenin bir markını olarak kabul edilirler (49). Sigara içenler içmeyenlere göre istatistiksel olarak anlamlı olmasa da 1.7 kat daha fazla mikronükleus formasyonuna sahiptirler ve bu içilen günlük sigara sayısı ile ilişkili değildir. Bu bulgular sigara içme alışkanlığı

ve sıklığıyla mikronükleus oluşumu arasında ilişki olmadığını söyleyen diğer bir çalışmayla da desteklenmiştir (50).

Sonuçlar

Bu derlemede sigara içiminin erkek fertilitesi üzerine etkileri tartışıldı. Kesin sonuçlar olmamasına rağmen bazı çıkarımlar yapılabilir. Sigara içmenin semen parametrelerine kesin bir etkisi olmasa bile fertilitate normal semen parametrelerinin varlığında bile etkilenebilir. Sigara içimine bağlı olarak oluşan Oksidatif stres ve buna bağlı genetik ve epigenetik değişiklikler azalmış sperm sayısı ve azalmış fertilitateyle direkt olarak ilişkili olabilir ve bu korelasyon ileri araştırmalarla desteklenmelidir. Sigara içimi ve semen kalitesi ve sperm fonksiyonları arasında doz bağımlı korelasyon mevcuttur. Sigaranın bırakılması özellikle partneriy-le konsepsiyon beklentisi olan her sigara içen erkeğe kesinlikle tavsiye edilmelidir. Sağlık sunucuları konsepsiyon beklentisi olan erkek ve kadınlara sigaranın bırakılması yönünde eğitim programları düzenlemenin yanında gönüllü destekler sunulmalıdır.

Kaynaklar

1. Harlev A, Agarwal A, Gunes S, Shetty A, Plessis S. Smoking and Male Infertility: An Evidence-Based Review. *World J Mens Health* 2015; 33(3):143-60.
2. 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.
3. Zinaman MJ, Brown CC, Selevan SG, Clegg ED. Semen quality and human fertility: a prospective study with healthy couples. *J Androl* 2000;21:145-53.
4. Meeker JD, Benedict MD. Infertility, pregnancy loss and adverse birth outcomes in relation to maternal secondhand tobacco smoke exposure. *Curr Womens Health Rev* 2013;9: 1-9.
5. Office on Smoking and Health (US). The health consequences of involuntary exposure to tobacco smoke: a report of the surgeon general. Atlanta (GA): Centers for Disease Control and Prevention (US); 2006.
6. Goniewicz ML, Knysak J, Gawron M, Kosmider L, Sobczak A, Kurek J, et al. Levels of selected carcinogens and toxicants in vapour from electronic cigarettes. *Tob Control* 2014;23:133-9.
7. Kim HJ, Shin HS. Determination of tobacco-specific nitrosamines in replacement liquids of electronic cigarettes by liquid chromatography-tandem mass spectrometry. *J Chromatog* 2013;1291:48-55.
8. Harrell PT, Simmons VN, Correa JB, Padhya TA, Brandon TH. Electronic nicotine delivery systems ("e-cigarettes"): review of safety and smoking cessation efficacy. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2014;151:381-93.
9. Benowitz NL, Porchet H, Sheiner L, Jacob P 3rd. Nicotine absorption and cardiovascular effects with smokeless tobacco use: comparison with cigarettes and nicotine gum. *Clin Pharmacol Ther* 1988;44:23-8.
10. Lewin A, Gonen O, Orvieto R, Schenker JG. Effect of smoking on concentration, motility and zona-free hamster test on human sperm. *Arch Androl* 1991;27:51-4.
11. Chia SE, Lim ST, Tay SK, Lim ST. Factors associated with male infertility: a case-control study of 218 infertile and 240 fertile men. *BJOG* 2000;107:55-61.
12. Adelusi B, al-Twajjiri MH, al-Meshari A, Kangave D, al-Nuaim LA, Younus B. Correlation of smoking and coffee drinking with sperm progressive motility in infertile males. *Afr J Med Med Sci* 1998; 27:47-50.
13. Hammond D, Fong GT, Cummings KM, O'Connor RJ, Giovino GA, McNeill A. Cigarette yields and human exposure: a comparison of alternative testing regimens. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2006; 15:1495-501.
14. Colagar AH, Jorsaraee GA, Marzony ET. Cigarette smoking and the risk of male infertility. *Pak J Biol Sci* 2007;10:3870-4. (Richthoff J, Elzanaty S, Rylander L, Hagmar L, Giwercman. A. Association between tobacco exposure and reproductive parameters in adolescent males. *Int J Androl* 2008; 31:31-9.
15. Richthoff J, Elzanaty S, Rylander L, Hagmar L, Giwercman. A. Association between tobacco exposure and reproductive parameters in adolescent males. *Int J Androl* 2008; 31:31-9.
16. Zhu AZ, Zhou Q, Cox LS, Ahluwalia JS, Benowitz NL, Tyndale RF. Variation in trans-3'-hydroxycotinine glucuronidation does not alter the nicotine metabolite ratio or nicotine intake. *PLoS One* 2013; 8:e70938.
17. 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.
18. Oliveira H, Spanò M, Santos C, Pereira Mde L. Adverse effects of cadmium exposure on mouse sperm. *Reprod Toxicol* 2009; 28:550-5.
19. Oldereid NB, Thomassen Y, Purvis K. Seminal plasma lead, cadmium and zinc in relation to tobacco consumption. *Int J Androl* 1994;17:24-8.
20. Chia SE, Xu B, Ong CN, Tsakok FM, Lee ST. Effect of cadmium and cigarette smoking on human semen quality. *Int J Fertil Menopausal Stud* 1994;39:292.
21. Ramlau-Hansen CH, Thulstrup AM, Aggerholm AS, Jensen MS, Toft G, Bonde JP. Is smoking a risk factor for decreased semen quality? A cross-sectional analysis. *Hum Reprod* 2007;22:188-96.
22. Vine MF, Margolin BH, Morrison HI, Hulka BS. Cigarette smoking and sperm density: a meta-analysis. *Fertil Steril* 1994;61:35-43.
23. Ghaffari MA, Rostami M. The effect of cigarette smoking on human sperm creatine kinase activity: as an ATP buffering system in sperm. *Int J Fertil Steril* 2013;6:258-65.
24. Gerhard I, Fröhlich E, Eggert-Kruse W, Klinga K, Runnebaum B. Relationship of sperm acrosin activity to semen and clinical parameters in infertile patients. *Andrologia* 1989;21:146-54.

25. El Mulla KF, Köhn FM, El Beheiry AH, Schill WB. The effect of smoking and varicocele on human sperm acrosin activity and acrosome reaction. *Hum Reprod* 1995;10:3190-4.
26. La Maestra S, De Flora S, Micale RT. Effect of cigarette smoke on DNA damage, oxidative stress, and morphological alterations in mouse testis and spermatozoa. *Int J Hyg Environ Health* 2015;218:117-22.
27. de Lamirande E, Gagnon C. Impact of reactive oxygen species on spermatozoa: a balancing act between beneficial and detrimental effects. *Hum Reprod* 1995;10 Suppl 1:15-21.
28. Agarwal A, Prabakaran SA. Mechanism, measurement, and prevention of oxidative stress in male reproductive physiology. *Indian J Exp Biol* 2005;43:963-74.
29. Comhaire FH, Mahmoud AM, Depuydt CE, Zalata AA, Christophe AB. Mechanisms and effects of male genital tract infection on sperm quality and fertilizing potential: the andrologist's viewpoint. *Hum Reprod Update* 1999;5:393-8.
30. Aitken RJ, Buckingham DW, Brindle J, Gomez E, Baker HW, Irvine DS. Analysis of sperm movement in relation to the oxidative stress created by leukocytes in washed sperm preparations and seminal plasma. *Hum Reprod* 1995;10:2061-71.
31. Alvarez JG, Storey BT. Role of glutathione peroxidase in protecting mammalian spermatozoa from loss of motility caused by spontaneous lipid peroxidation. *Gamete Res* 1989;23:77-90.
32. Dawson EB, Harris WA, Teter MC, Powell LC. Effect of ascorbic acid supplementation on the sperm quality of smokers. *Fertil Steril* 1992;58:1034-9.
33. Smith JL, Hodges RE. Serum levels of vitamin C in relation to dietary and supplemental intake of vitamin C in smokers and nonsmokers. *Ann N Y Acad Sci* 1987;498:144-52.
34. Klaiiber EL, Broverman DM, Pokoly TB, Albert AJ, Howard PJ Jr, Sherer JF Jr. Interrelationships of cigarette smoking, testicular varicoceles, and seminal fluid indexes. *Fertil Steril* 1987;47:481-6.
35. Cao S, Yin X, Wang Y, Zhou H, Song F, Lu Z. Smoking and risk of erectile dysfunction: systematic review of observational studies with meta-analysis. *PLoS One* 2013;8:e60443.
36. Maiorino MI, Bellastella G, Esposito K. Lifestyle modifications and erectile dysfunction: what can be expected? *Asian J Androl* 2015;17:5-10.
37. Pourmand G, Alidaee MR, Rasuli S, Maleki A, Mehrsai A. Do cigarette smokers with erectile dysfunction benefit from stopping?: a prospective study. *BJU Int* 2004;94:1310-3.
38. Weisberg E. Smoking and reproductive health. *Clin Reprod Fertil* 1985;3:175-86.
39. Ochedalski T, Lachowicz-Ochedalska A, Dec W, Czechowski B. Examining the effects of tobacco smoking on levels of certain hormones in serum of young men. *Ginekol Pol* 1994;65:87-93.
40. Pasqualotto FF, Sobreiro BP, Hallak J, Pasqualotto EB, Lucon AM. Cigarette smoking is related to a decrease in semen volume in a population of fertile men. *BJU Int* 2006;97:324-6.
41. Jensen JA, Goodson WH, Hopf HW, Hunt TK. Cigarette smoking decreases tissue oxygen. *Arch Surg* 1991;126:1131-4.
42. Perrin J, Tassistro V, Mandon M, Grillo JM, Botta A, Sari-Minodier I. Tobacco consumption and benzo(a)pyrene-diol-epoxide-DNA adducts in spermatozoa: in smokers, swim-up procedure selects spermatozoa with decreased DNA damage. *Fertil Steril* 2011;95:2013-7.
43. Phillips DH, Venitt S. DNA and protein adducts in human tissues resulting from exposure to tobacco smoke. *Int J Cancer* 2012;131:2733-53.
44. 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.
45. Begum S. Molecular changes in smoking-related lung cancer. *Expert Rev Mol Diagn* 2012;12:93-106.
46. Gallagher J, Mumford J, Li X, Shank T, Manchester D, Lewtas J. DNA adduct profiles and levels in placenta, blood and lung in relation to cigarette smoking and smoky coal emissions. *IARC Sci Publ* 1993;(124):283-92.
47. Papachristou F, Simopoulou M, Touloupidis S, Tsalikidis C, Sofikitis N, Lialiaris T. DNA damage and chromosomal aberrations in various types of male factor infertility. *Fertil Steril* 2008;90:1774-81.
48. El Ghamrasni S, Cardoso R, Halaby MJ, Zeegers D, Harding S, Kumareswaran R, et al. Cooperation of Blm and Mus81 in development, fertility, genomic integrity and cancer suppression. *Oncogene* 2015;34:1780-9.
49. Trková M, Kapras J, Bobková K, Stanková J, Mejsnarová B. Increased micronuclei frequencies in couples with reproductive failure. *Reprod Toxicol* 2000;14:331-5.
50. Fenech M. Micronuclei and their association with sperm abnormalities, infertility, pregnancy loss, pre-eclampsia and intra-uterine growth restriction in humans. *Mutagenesis* 2011;26:63-7.