

Sigara Kullanımının Endokrin Sistem Üzerine Etkilerinin Değerlendirilmesi

Evaluation of the Effects of Smoking on the Endocrine System

Büşra ŞAHİN MAZLUMOĞLU¹ 

Nagihan DEMİRTAŞ¹ 

Şaziye Sezin PALABIYIK YÜCELİK^{1,2}



¹ Atatürk University, Department of Pharmaceutical Toxicology, Faculty of Pharmacy, Erzurum, Türkiye

² Ondokuz Mayıs University, Department of Pharmaceutical Toxicology, Faculty of Pharmacy, Samsun, Türkiye



ÖZ

Tüm dünyada yaygın olarak kullanılan sigara, dünya çapında önlenebilir hastalık ve ölümlerin önde gelen nedenlerinden biridir. Sigaranın küresel olarak kullanımının en önemli sebebi; içerisindeki nikotin ve diğer toksik bileşiklerin bağımlılık potansiyelinin yüksek olmasındandır. Sigara dumanına aktif ve pasif maruziyet sonucu pek çok kimyasal bileşik ve küçük partikül akciğerlerden inhale edilerek hızla kan dolaşımına girer. Bu maddeler ise kardiyovasküler sistem başta olmak üzere vücutta hemen hemen tüm organ ve sistemleri etkileyebilir. Sigara kullanımının endokrin sistem üzerine etkileri de son yıllarda önemli bir araştırma konusu haline gelmiş olup, azalmış fertilitate, gebelikle ilgili istenmeyen sonuçlar ve yavrularda uzun vadeli olumsuz etkiler gibi reproduktif sistem ile ilişkili pek çok araştırma yapılmıştır. Bununla birlikte erişkin fizyolojisi ve sağlıklı gelişim için esansiyel olan tiroid hormonları ile adrenal hormonlar üzerine etkileri de çalışmalarda tartışma konusudur. Son olarak yine endokrin bozucu etkilerinden kaynaklı diyabet riskindeki artış ile ilişkisi de çalışmalarda ön plana çıkmaktadır. Bu çalışma kapsamında, sigara kullanımının endokrin sistem üzerine etkilerinin değerlendirildiği çalışmalar derlenmiştir. Söz konusu çalışmaların sonuçları doğrultusunda, giderek yaygınlaşan sigara kullanımının önüne geçilerek sigaranın tetiklediği diyabet, kadın ve erkek üreme sistemi bozuklukları, tiroid ile ilgili problemler gibi kronik hastalıkların önlenileceği vurgulanmıştır.

Anahtar Kelimeler: Sigara, Endokrin bozucu kimyasal maddeler, Tiroid, Diyabet, Üreme sistemi

ABSTRACT

Smoking which is widely used all over the world, is one of the leading cause of preventable disease and death worldwide. The most important reason for the global use of smoking is the high addiction potential of nicotine and other toxic compounds in it. As a result of active and passive exposure to cigarette smoke, many chemical compounds and small particles are inhaled from the lungs and rapidly enter the bloodstream. These substances can affect almost all organs and systems in the body, especially the cardiovascular system. The effects of smoking on the endocrine system have also become an important research topic in recent years, and many studies have been conducted on the reproductive system, such as reduced fertility, undesirable outcomes related to pregnancy and long-term negative effects on offspring. In addition, its effects on thyroid hormones and adrenal hormones, which are essential for adult physiology and healthy development, are also a matter of debate in studies. Finally, its relationship with the increase in the risk of diabetes due to its endocrine disrupting effects also come into prominence in studies. Within the scope of this review, studies evaluating the effects of smoking on the endocrine system have been reviewed. In line with the results of these studies, it has been emphasized that chronic diseases such as diabetes, male and female reproductive system disorders, and thyroid-related problems triggered by smoking can be prevented by preventing the increasingly widespread use of cigarettes.

Keywords: Smoking, Endocrine disruptors, Thyroid, Diabetes, Reproductive system

Giriş

Sigara kullanımı hastalıkların ve ölümlerin önde gelen sebebi olmaya devam etmekte (Fowler ve ark., 2019) ve her yıl 440.000'den fazla erken ölümlerle ilişkilendirilmektedir (Mendelson ve ark., 2005). Dünya çapında yapılan araştırmalara göre, sigara dumanının yılda 8 milyondan fazla insanın ölümünden sorumlu olduğu ve Dünya Sağlık Örgütü'ne göre bu ölümlerin 7 milyondan fazlası doğrudan sigara kullanımından kaynaklandığı; yaklaşık 1,2 milyon ölümün ise pasif içiciliğin sonucu olduğu düşünülmektedir (Miranda ve ark., 2020). Ülkemizde sigara kullanım sıklığına bakacak olursak 2022 yılındaki Türkiye Sağlık Araştırması verilerine göre her gün tütün mamulü kullanan 15 yaş ve üstü bireylerin oranı önceki yıllara göre artış göstererek %28,3 olmuştur.

Publication Date

Geliş Tarihi/Received 29.09.2023

Kabul Tarihi/Accepted 01.11.2023

Yayın Tarihi/Publication 28.02.2024

Sorumlu Yazar/Corresponding author:

Şaziye Sezin PALABIYIK YÜCELİK

E-mail: spalabiyik@atauni.edu.tr

Cite this article: Mazlumoğlu, B.S.,

Demirtaş, N., & Palabiyik-Yücelik, S.S.

(2024). Evaluation of the Effects of

Smoking on the Endocrine System.

Current Research in Health Sciences,

1(1): 34-42.



Content of this journal is licensed under a Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International License.

Bu oranın 2022 yılında erkeklerde %41,3 kadınlarda ise %15,5 olduğu tespit edilmiştir. Tütün mamulü kullanmayan bireylerin (bırakanlar ve hiç kullanmayanlar) oranı ise önceki yıllara göre azalarak %68 olmuştur (Türkiye İstatistik Kurumu, 2023).

Benzersiz tasarımı ve erişim kolaylığı ile sigara, dünya çapında birçok genç ve yetişkinin tütün kullanım tercihi haline gelmiştir (Onor ve ark., 2017). Sigara kullanımının neden olduğu sağlık sorunları, sigarada bulunan ve yandıktan sonra neredeyse iki katına çıkan kimyasal maddelerden kaynaklanmaktadır. Yaklaşık 600 kadar bileşen içeren sigara yakıldığında, en az 70'inin kansere neden olduğu bilinen (örneğin dibenzantrazen, benzo-[α]piren, dimetilnitrozamin, dietilnitrozamin, vinilklorür, hidrazin ve arsenik gibi) ve ana psikoaktif bileşen nikotin başta olmak üzere 7000'den fazla kimyasal madde üretir (Novaes Soares ve ark., 2018; Gutvirtz & Sheiner, 2022). Bu maddeler doğrudan sigaranın 0-20 saniyelik inhalasyonu ile akciğerlere çekilir ve kan dolaşımına girer (Gutvirtz & Sheiner, 2022). Bu bileşenlerden nikotin ise beyinde yüksek konsantrasyonlara hızla ulaşır. Nikotin düzeylerindeki bu hızlı artış, sigarayı tütün kullanımının en güçlendirici ve bağımlılık yapıcı biçimi haline getirmiştir (Onor ve ark., 2017). Diğer bileşenler arasında mutajenler, alerjenler, toksik bileşikler, yüksek oranda karbon monoksit ve yaklaşık 700 katkı maddesi bulunmaktadır. Bunlar, hormonların salgılanması da dahil olmak üzere vücuttaki çok çeşitli süreçleri etkilemektedir (Novaes Soares ve ark., 2018).

Sigara, hipertansiyondan sonra en yüksek küresel hastalık yükünden sorumludur (Donna ve ark., 2018). Sigara içmenin, erken ölümün başlıca nedenlerinden biri olmasının yanı sıra, solunum yolu hastalıkları, bazı kanser türleri, kardiyovasküler hastalıklar ve glukoz intoleransı gibi bazı patolojilerin gelişimi için bir risk faktörü olduğu iyi bilinmektedir (Novaes Soares ve ark., 2018). Son zamanlarda, birçok çalışma, sigara içmenin romatoid artrit (RA), sedef hastalığı, kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH) ve sistemik lupus eritematozus (SLE) dahil olmak üzere sistemik düzeyde kronik inflamasyon ve otoimmünite üzerinde geniş kapsamlı etkileri olduğunu göstermektedir (Qiu ve ark., 2017). Sigara kullanımı mide-bağırsak sistemini de etkileyerek peptik ülser riskini de artırmaktadır (Kato ve ark., 1992; Svanes ve ark., 1997). Sigara içen postmenopozal kadınlarda ise kalça kırığı ve kemik mineral yoğunluğunda azalma gözlenmektedir (Onor ve ark., 2017). Sigara kullanımının obezite, tip 2 diyabet ve pankreas kanseri için risk faktörü olabileceği belirlenmiştir (Li, 2012). Aynı zamanda bazı patolojik durumlarda sigara kullanımı komplikasyon riskini arttırmaktadır. Örneğin diyabet hastalarından sigara içenlerin nefropati, körlük, periferik nöropati ve amputasyon gibi komplikasyon geliştirme riski daha yüksek

olmaktadır. Pasif olarak sigara dumanına maruz kalan annelerin çocuklarında; düşük doğum oranları, ani bebek ölümleri ve tip 2 diyabet gibi olumsuz sağlık sonuçları gözlenmektedir (Onor ve ark., 2017).

Bu derleme kapsamında toplum sağlığını her yönden olumsuz etkileyen ve önemli bir risk teşkil eden sigara kullanımı ve buna bağlı nikotin maruziyetinin günümüzde de oldukça popüler araştırma konusu olan endokrin sistem üzerine etkilerinin klinik sonuçlarıyla birlikte açıklanması ve sigaranın endokrin sistemle ilgili hastalıklarla ilişkisinin tartışılması planlanmıştır.

Endokrin bozucu kimyasal maddeler

Sentetik kimyasallar insanların günlük yaşamlarının bir parçası haline gelmiştir ve bu kimyasallardan bazıları endokrin bozucu olarak tanımlanmıştır (Rattan & Flaws, 2019). Endokrin bozucu bir bileşik, ABD Çevre Koruma Ajansı (Environmental Protection Agency, EPA) tarafından "vücutta ve kanda bulunan hormonların sentezini, salgılanmasını, taşınmasını, metabolizmasını, bağlanmasını veya ortadan kaldırılmasını engelleyen eksojen bir ajan" olarak tanımlanmaktadır (Diamanti-Kandarakis ve ark., 2009a). Dünya Sağlık Örgütü'ne göre ise "Bir endokrin bozucu, endokrin sistemin fonksiyonlarını değiştiren ve sonuç olarak bozulmamış bir organizmada veya onun alt popülasyonlarında olumsuz sağlık etkilerine neden olan eksojen bir madde veya karışımdır" olarak tanımlanmaktadır (Bergman ve ark., 2012). Endokrin bozucu kimyasallar oldukça heterojen bir gruptur ve iki farklı şekilde sınıflandırılabilirler. Fitoöstrojenler gibi doğal olarak oluşanlar veya sentezlenenler (ör; endüstriyel çözücüler veya lubrikanlar ve yan ürünleri, plastikler, plastikleştiriciler, pestisidler, fungusidler, dietilstilbesterol gibi bazı ilaçlar) ya da kaynaklarına göre doğal veya yapay hormonlar, hormonal yan etkileri olan ilaçlar, endüstriyel ve ev kimyasalları ile bunların yan ürünleri gibi sınıflamalara tabi olurlar (Kabir ve ark., 2015).

Endokrin bozucu kimyasallara maruziyetin kaynakları genellikle çeşitlidir ve günlük hayatımızda geniş bir dağılıma sahiptir (Tang ve ark., 2020). Endokrin bozucular gıdada, tüketim ürünlerinde, suda, toprakta ve vahşi yaşamda bulunmakta ve insanlar ağız yoluyla, inhalasyonla, dermal temasla veya enjeksiyon yoluyla maruz kalmaktadır. Tüketim ürünlerinde bulunan endokrin bozucular arasında, bunlarla sınırlı olmamakla birlikte, ftalatlar, parabenler, poliklorlu bifeniller, polibromlu difenil eterler (PBDEs), organoklorlu pestisitler, bisfenol A (BPA), dietilstilbestrol (DES) bulunmaktadır (Gore ve ark., 2015; Monneret, 2017; Rattan & Flaws, 2019). Düşük

konsantrasyonlarda etki gösteren endojen hormonları taklit eden endokrin bozucu maddelerin düşük konsantrasyonlarda etki gösterdiği ve normal insan maruziyeti aralığında etkili olduğu da gösterilmiştir (Rattan & Flaws, 2019). Fizyolojik açıdan organizmanın çevreyle iletişim kurmasını ve cevap vermesini sağlayan hormonal ve homeostatik sistemleri değiştiren bu bileşiklerle yapılan deneysel çalışmalar, klinik gözlemler ve epidemiyolojik çalışmalar endokrin bozucuların prostat, meme, akciğer, karaciğer, tiroid gibi organları ve üreme sistemlerini etkileyebildiklerini, bu organlarda kanser görülme sıklığını arttırdığını; aynı zamanda diyabet, obezite ve uzun süredir görülen infertilite problemleri, menstürasyon döngüsünün bozulması, sperm kalitesinin düşmesi ile ilişkili olabileceğini göstermiştir (Diamanti-Kandarakis ve ark., 2009b; Gore ve ark., 2015; Kabir ve ark., 2015; Rattan ve ark., 2017).

Yukarıda bahsi geçen kimyasallar dışında günlük hayatta maruz kalınan pek çok kimyasalın endokrin sistem üzerine olumsuz etkileri bulunabilmektedir. Son yıllarda yapılan çalışmalara göre sigara ve aktif bileşeni nikotinin de endokrin bozucu etkilere sahip olduğu gözlenmiştir.

Sigara kullanımı ve sigara kullanımının endokrin sistem ile ilişkisi

Sigara içmenin ve diğer tütün ürünlerini kullanmanın sağlık üzerindeki etkileri genel hatlarıyla iyi bilinmektedir (Kapoor & Jones, 2005). Kardiyovasküler ve akciğer hastalıkları ile ilgili olarak sigara farkındalığının artırılmasında kayda değer bir ilerleme olsa da; nikotin ve sigaranın endokrin sisteme etkileri hakkında çok daha az şey bilinmektedir (Tweed ve ark., 2012). Sigara içmek, hormonların salgılanması da dahil endokrin sistem üzerinde önemli bir etkiye sahiptir. Hipofiz, tiroid (Belin ve ark., 2004), adrenal bezler (Hiremagalur & Sabban, 1995), insülin aktivitesi (Tziomalos & Charsoulis, 2004), üreme fonksiyonlarının (Shrivastava ve ark., 2010) işleyişi üzerine etki etmektedir.

Sigara Kullanımının Tiroid Fonksiyonlarına Etkisi

Sigara kullanımının tiroid bezi üzerindeki etkisinin yaş, cinsiyet, etnik köken ve iyot durumu gibi çeşitli faktörlerden de etkilenen farklı mekanizmalar yoluyla olabileceği (Sawicka-Gutaj ve ark., 2014) ve bu mekanizmalardan birinin de sigara kullanımının hipotalamus-hipofiz-tiroid eksenini bozmasından kaynaklı olabileceği öne sürülmüştür (Lio ve ark., 1989). Sigara kullanımı tiroid hormonunun salınımına ve taşınmasına etki etmektedir (Galanti ve ark., 2005; Kim ve ark., 2019). Aynı zamanda sigaranın iyodür taşınmasına müdahale ettiği ve bu

durumun tiroid bezlerini etkilediği gözlenmektedir. İyot eksikliği ise toksik guatr riskini arttırmaktadır (Vestergaard ve ark., 2002; Soldin ve ark., 2009). Uzun yıllardır yapılan anketler ve kontrollü çalışmalar sigara kullanımı ve tiroid arasındaki ilişkinin netleştirilmesini, aynı zamanda sigara kullanımı ile Hashimoto tiroidi arasındaki ters ilişki gibi yeni bulguların da ortaya çıkmasını sağlamıştır (Wiersinga, 2013). Aynı şekilde sigara kullanımı ile tiroid kanseri riski arasında da çelişkili bulgular vardır. Örneğin 2011 yılında yapılan bir çalışmaya göre sigaranın tiroid kanseri riskini azalttığı gözlenmiştir. Ancak bu ilişkilerden sorumlu olan patofizyolojik mekanizmalar tartışma konusudur (Bandurska-Stankiewicz ve ark., 2011; Sawicka-Gutaj ve ark., 2014).

Son dönemde yapılan geniş katımlı araştırmalar, sigara içen bireylerin, içmeyenlere kıyasla önemli ölçüde daha düşük serum tiroit uyarıcı hormon (TSH) düzeylerine sahip olduğuna dair güçlü kanıtlar sunmuştur. Belin ve ark.'nın 15592 denekte yaptığı Üçüncü Ulusal Sağlık ve Beslenme İnceleme Araştırmasına göre (Amerika Birleşik Devletleri 1988–1994), sigaranın tiroid fonksiyonu ile ilişkisini analiz etmek için serum kotinin seviyesini sürekli bir değişken olarak kullanmışlardır. Yaş, cinsiyet, ırk ve üriner iyot durumuna göre ayarlama yapıldıktan sonra serum kotinin seviyesindeki her 10 ng/mL artışın TSH düzeyinde azalmaya sebep olduğunu bulmuşlardır. Sigara içme durumu ile TSH arasında doza bağlı bir ilişki olduğu serum kotinin seviyesiyle doğrulanmıştır (Belin ve ark., 2004). Norveç HUNT çalışmasında da benzer şekilde ortalama TSH düzeylerinin, halen sigara içenlerde; daha önce sigara içenlere ve hiç sigara içmemiş kişilere göre daha düşük olduğu rapor edilmiştir. Daha önce sigara içenlerde TSH düzeyi, sigarayı bıraktıktan sonra zamanla kademeli olarak artarak; kadınlarda 5-10 yıl sonra ve erkeklerde 18 yıldan daha uzun bir sürede, hiç sigara içmeyen kişilerin düzeylerine ulaştığı gözlenmiştir (Asvold ve ark., 2007). Ayrıca Flouris ve ark. (2008) yaptığı çalışmalarda kısa süreli pasif içici bireylerde dahi toplam T3 ve serbest T4 seviyelerinin önemli ölçüde arttığını göstermişlerdir (Flouris ve ark., 2008). Soldin ve ark. 18-44 yaşları arasında gebe olmayan 237 kadından oluşan bir popülasyonun serum kotinin düzeylerini ölçmüşlerdir. Denekler, aktif sigara içenler/pasif içiciler/sigara içmeyenler olarak sınıflandırılmıştır. Aktif sigara içenler ve pasif içici bireylerde, sigara içmeyenlere göre TSH düzeylerinde azalma olduğu bu çalışma ile de gösterilmiştir (Soldin ve ark., 2009).

Sigara kullanımı ve hipotiroidizm

Yapılan çalışmalara göre sigara kullanımı ve hipotiroidizm ile ilişkili çelişkili sonuçlar gözlenmiştir. Danimarka'da yapılan bir

çalışmaya göre sigara ve guatr arasında anlamlı pozitif bir ilişki gözlenmiştir (Knudsen ve ark., 2002). 2002 yılında yayınlanan bir meta-analizde sigara ile hipotiroidizm arasında bir ilişki bulunamamıştır (Vestergaard, 2002). Sigara kullanımının daha düşük serolojik otoimmün tiroidit prevalansı ve insidansı ile ilişkili olduğuna dair epidemiyolojik gözlemlere dayanarak, bu etkiden sigaranın bir bileşeninin sorumlu olması gerektiği düşünülmektedir (Caturegli ve ark., 2012). On yıllık bir süre sonunda yapılan birkaç büyük popülasyon tabanlı çalışmada ise, mevcut sigara içmenin hipotiroidiye karşı koruyucu etkisi olduğu ve Haşimato tiroiditi riskini azalttığı tespit edilmiştir (Wiersinga, 2013). Sigaranın hipotiroidizme karşı koruyucu etkinliğinde anatabinin rolü olduğu düşünülmektedir. Anatabin, tütün ve domates, patates, yeşilbiber, patlıcan gibi bitkilerde bulunan nikotine benzer yapıya sahip bir alkaloiddir. Ancak nikotinin aksine bağımlılık yapmaz ve terapötik dozlarda toksik değildir. Ancak anatabinin etki mekanizmalarını tamamen aydınlatmak için yeni çalışmaların yapılması gerektiği sonucuna ulaşılmıştır (Caturegli ve ark., 2012).

Sigara kullanımı ve hipertiroidizm

Sigara, Graves hipertiroidinin ve Graves oftalmopatisinin (GO) gelişmesinde bir risk faktörüdür (Kimball ve ark., 2002; Thornton ve ark., 2007). Yapılan bir çalışmaya göre Graves hipertiroidi olan erkeklerde sigara kullanımı, hastalığın nüks etme ihtimalini arttırmaktadır; ancak kadınlarda böyle bir durum gözlenmemiştir (Kimball ve ark., 2002). 2002 yılında 25 çalışmayı içeren meta-analize göre sigara içenlerin Graves oftalmopatisine yakalanma riski sigara içmeyenlere göre daha yüksek bulunmuştur (Vestergaard, 2002). Graves hipertiroidi tanısında sigara içen ve içmeyen bireyler arasında serum TSH bağlayıcı inhibitör immunoglobulinlerin (TSH-binding inhibitory immunoglobulins-TBII) konsantrasyonlarında farklılıklar gözlenmemiştir. Bununla birlikte, sigara içen bireylerde antitiroid ilaçlarla tedavi sırasında TBII'de daha yavaş bir azalma eğilimi görülmüştür (Wiersinga, 2013). Sigarayı bıraktıktan sonra Graves hipertiroidizm riskinin hiç sigara içmeyenlerle aynı düzeye geldiği gözlenmiştir (Vestergaard, 2002).

Sigara kullanımı ve reproduktif sistem ilişkisi

Sigara kullanımı ve erkek reproduktif sistem ilişkisi

Sigara kullanımının komplikasyonları bütün ülkeler için büyük bir sağlık sorunudur. Sigara dumanının ürogenital sistem üzerindeki etkileri, özellikle genç nüfusta büyük önem taşımaktadır (Ghanbari ve ark., 2007). Kronik sigara kullanımının her iki cinsten de doğurganlık sorunlarını tetikleyebildiği

bilinmektedir. Erkeklerde sigara kullanımı ile ilişkili en yaygın etkinin erektil disfonksiyon ile ilgili olduğu gözlenmiştir (Natali ve ark., 2005). Sigara kullanımının erkek steroid hormonlarına etkileri konusunda literatürde tutarsız sonuçlar bulunmaktadır. Testosteron seviyeleri ile ilgili çalışmalarda hem artışlar (Trummer ve ark., 2002; Wang ve ark., 2013) hem de azalmalar bildirilmiştir (Park ve ark., 2012). Ayrıca toplam testosteron seviyelerinde sigara içmenin herhangi bir etkisi olduğunu göstermeyen veriler de bulunmaktadır (Mendelson ve ark., 2003; Halmenschlager ve ark., 2009; Jandíková ve ark., 2017). 3427 erkek üzerinde yapılan kesitsel popülasyona dayalı bir çalışmada ise, Svartberg ve Jorde sigara içen erkeklerin hiç sigara içmeyen erkeklerle kıyasla önemli ölçüde daha yüksek toplam ve serbest testosteron düzeylerine sahip olduğunu ve testosteron düzeylerinin günlük sigara sayısı ile ilişkili olduğunu tespit etmişlerdir (Svartberg & Jorde, 2007). Buna karşılık, 255 erkek ile yapılan kesitsel bir başka çalışmada; testosteron, cinsiyet hormonu bağlayıcı globulin (SHBG), LH ve FSH dahil olmak üzere birçok erkek üreme hormonu belirtecinin sigara kullanımı ile arasında önemli bir ilişki gözlenmemiştir (Halmenschlager ve ark., 2009). Sigaranın testosteron üzerindeki etkilerine dair çelişkili veriler, sigara içen bireylerde testosteron düzeylerinin değerlendirilmesini zorlaştırmaktadır.

Deneysel çalışmalarda ise Ahmadnia ve ark. sigara dumanının sıçanlarda spermatogenez üzerindeki etkisini değerlendirerek; seminifer tübüllerin ortalama çapının ve sertoli hücrelerinin sayısının azaldığını, bu durumun dolaylı yoldan da olsa spermatogenezi bozduğunu göstermişlerdir (Ghanbari ve ark., 2007). Shrivastava ve ark.'nın (2010) yaptıkları bir çalışmaya göre; sigara dumanına maruz kalan farelerin testislerinde, oksidatif stres ve protein oksidasyonunda önemli bir artış olduğunu gözlemlenmiştir (Shrivastava ve ark., 2010). Sigara dumanına maruz kalan kemirgenlerin daha az sayıda Leydig hücresine sahip olduğu, ayrıca germ hücre sayısında ve testisteki seminifer tübül çapında önemli ölçüde azalma olduğu bildirilmiştir (Mohamed ve ark., 2011).

Sigara kullanımı ve kadın reproduktif sistem ilişkisi

Sigara kullanımı, keşfedildiği tarihten itibaren kısa sürede küresel bir sorun haline gelmiştir. İlk başlarda genellikle erkekler tarafından tercih edilen sigara, zamanla kadınlar arasında da popülerlik kazanmıştır. Bu alışkanlık, dünya genelinde yaygın hale gelmiştir (Sieminska & Jassem, 2014).

Kadınlar, erkeklere kıyasla sigara kullanımının zararlı etkilerine karşı daha savunmasızdır ve bu da kadınların sigara kullanımına bağlı hastalıklara yakalanma riskini arttırmaktadır. Ayrıca cinsiyet hormonlarının salgılanmasını da etkilemektedir

(Jandíková ve ark., 2017). Sowers ve ark. (2001), menopoz öncesi ve perimenopozal kadınlarda steroid düzeylerini ve onların yaşam tarzlarını, yaşlarını karşılaştırdıklarında en yüksek testosteron seviyelerinin sigara içenlerde, ardından sigarayı bırakanlarda ve daha sonra sigara içmeyenlerde olduğunu gözlemlemişlerdir (Sowers ve ark., 2001). Başka bir çalışmada sigara içen kadınların içmeyenlere göre daha yüksek testosteron düzeylerine sahip olduklarını ve bu artış riskinin günde içilen sigara sayısı ile doğru orantılı olduğunu göstermişlerdir (Manjer ve ark., 2005). Windham ve ark. (1999) günde 20'den fazla sigara tüketen kadınlarda, foliküler fazın daha kısa olduğunu ve içilen sigara sayısının düzensiz adet döngülerine sebep olabileceğini vurgulamışlardır (Windham ve ark., 1999).

Sigara, fetüs gelişimi için kritik dönemler olan gebelik ve emzirme döneminde kadınlar tarafından sıklıkla kullanılmaktadır (Soares ve ark., 2019). Son veriler, hamile kadınların en az %22'sinin ilk trimesterde sigara içtiğini ve %14'ünün üçüncü trimester boyunca sigara içmeye devam ettiğini göstermektedir (King ve ark., 2018). Doğum öncesi sigara kullanımı erken doğum, düşük doğum ağırlığı ve bebek ölümleri ile ilişkilendirilmiştir (Dietz ve ark., 2010; Brown ve ark., 2016). Sigara bileşenleri plasenta ve anne sütü yoluyla bebeğe aktarılmaktadır. Bu durum anne ve bebek için olumsuz sonuçlara yol açmaktadır ve muhtemelen bebeğin metabolizmasının programlanmasına neden olmaktadır. Bu durum obezite gibi hastalıkların yetişkinlikte ortaya çıkma riskini artırmaktadır (Soares ve ark., 2019). Emzirme sırasında sigara içmeye devam eden anneler, çocuklarını ister pasif duman yoluyla ister anne sütü yoluyla sigarada bulunan tüm zararlı maddelere maruz bırakmaktadır (Giglia ve ark., 2007; Novaes Soares ve ark., 2018). Bu konuda daha fazla çalışma yapılarak sigara kullanımının fetal gelişim üzerindeki olumsuz etkilerinin daha iyi anlaşılması, anne adaylarının sigarayı bırakmaları konusunda daha bilinçli hale gelmesine de yardımcı olacaktır (Holbrook, 2016).

Sigara kullanımı ve adrenal bezler ile ilişkisi

Nikotin, norepinefrin ve epinefrin seviyelerini arttırmakta, ayrıca dopaminin biyoyararlanımını değiştirmektedir (Pomerleau, 1992). Sıçanlarda tek doz nikotin enjeksiyonu, katekolamin gen aktivasyonunu artırarak tirozin hidrosilazın ekspresyonunu arttırmaktadır (Hiremagalur & Sabban, 1995). Adrenal kortikal hormon düzeylerinde meydana gelen değişikliğin tekrarlanan sigara içimine neden olduğu ile ilgili çalışmalar vardır; ancak bu durumun altta yatan mekanizmaları tam anlamıyla açıklığa kavuşturulamamıştır (Baron ve ark., 1995).

Sigara içmenin dolaşımdaki kortizol seviyelerini artırdığına dair çalışmalar vardır (Wilkins ve ark., 1982; Yeh & Barbieri, 1989). Boston yakınlarında orta yaşlı 2300 erkek üzerinde yapılan çalışmada sigara kullanımı ile dehidroepiandrosteron (DHEA), dehidroepiandrosteron sülfat (DHEAS), kortizol ve androstenedion arasında bir ilişki olduğu saptanmıştır. Sigara kullanımının artmasıyla bu değerlerin yükseldiği gözlenmiştir (Field ve ark., 1994). Sigaranın bırakılması ile nikotinin adrenal sistemde uyarısının kesilmesi sonucu serum adrenalin ve kortizol seviyelerinde önemli bir düşüş gözlenmiştir (Puddey ve ark., 1984). Polikistik over sendromu olan, sigara içen ve içmeyen kadınlar arasında yapılan çalışmada; sigaranın adrenal aktiviteyi arttırdığı ve prolaktin düzeylerini azalttığı gözlenmiştir. Ayrıca kolesterol, trigliserit ve LDL ile pozitif ilişki gözlenirken HDL ile ters ilişki gözlenmiştir (Glntborg ve ark., 2012). Sıçanlar üzerinde yapılan bir çalışmada nikotin uygulanan grubun kontrol grubuna göre adrenal ağırlığında ve serum MDA düzeylerinde artış olduğu gözlenmiştir (Khalaf ve ark., 2017). Sigaranın oksidatif strese ve inflamatuvar strese artışa neden olmasından dolayı adrenal bezlerde değişikliklere sebep olduğu düşünülmektedir (Abdel Fattah ve ark., 2019). Hamile kadınlar üzerinde yapılan bir çalışmada annenin sigara içmesinin fetüsün ACTH düzeyini anlamlı ölçüde arttırdığını gözlemlemişlerdir (McDonald ve ark., 2006). Johnston ve ark.'nın yaptığı çalışma da bir önceki çalışmanın sonuçlarını destekler nitelikte sigara içmenin fetal ACTH seviyelerinde değişikliklere sebep olduğunu gözlemlemişlerdir (Johnston ve ark., 2018).

Sigara kullanımı ve pankreas fonksiyonları ile ilişkisi

Sigara kullanımı ve diyabet arasındaki ilişki son zamanlarda araştırmaların büyük ilgi odağı olmuştur. Sigara içmek insüline bağımlı olmayan diyabete yakalanma riskini artırmaktadır (Kawakami ve ark., 1997; Rimm ve ark., 1993). Sigara kullanımı ve diyabet arasındaki epidemiyolojik bağlantıya dair güçlü kanıtlara rağmen, ilişkinin temel nedeni ile ilgili daha fazla araştırmaya ihtiyaç duyulmaktadır (Haire-Joshu ve ark., 1999). Yapılan çalışmalar, sigara içmeyi insülin direnci ile ilişkilendirmişlerdir (Haire-Joshu ve ark., 1999; Tziomalos & Charsoulis, 2004; Śliwińska-Mossoń & Milnerowicz, 2017). Bununla birlikte hamile ve emziren hayvanlar üzerinde yapılan klinik çalışmalar sigara içmenin yavruarda β hücre fonksiyonunu bozduğunu göstermektedir (Maddatu ve ark., 2017; Bruin ve ark., 2008). Ostgren ve ark. (2000) 423'ü erkek 448'i kadın olmak üzere hipertansiyon ve tip 2 diyabeti olmayan 871 kişi ile yaptıkları çalışmada halihazırda sigara içenlerin HOMA- β düzeyleri

değerlendirildiğinde erkeklerde hiç sigara içmeyenlere kıyasla daha düşük β hücre fonksiyonuna sahip olduğunu bulmuşlardır. Bu bulgular, yaş, vücut kitle indeksi, alkol alımı ve fiziksel aktivite faktörleri düzeltilmiş olsa dahi, sigara içme ile β hücre fonksiyonu arasında anlamlı bir ilişki olduğunu göstermektedir. İlginç bir şekilde, kadınlarda ise hiç sigara içmeyenler ve halen sigara içenler kıyaslandığında sigara içme ve β hücre işlevi arasında anlamlı bir ilişki bulunmadığı gözlenmiştir. Bu sonuçlar cinsiyete bağlı farklılık gösterse de sigara içmenin pankreas dokusu üzerindeki geri döndürülebilir olumsuz etkisini yansıtmakta; bu da hem β hücre fonksiyonunun baskılanmasına hem de pankreas kanseri riskinin artmasına neden olabileceğine işaret etmektedir (Ostgren ve ark., 2000). Çalışmalarda, ayrıca sigara ve glisemi arasındaki ilişkiler de incelenmiştir. Avrupa Kanseri Araştırması (EPIC-Norfolk) çalışmasında takip edilen 2704 erkek ve 3385 kadından oluşan geniş bir kesitsel çalışmada, sigara içiminin bağımsız olarak daha yüksek hemogloblin A1c (HbA1c) konsantrasyonları ile ilişkili olduğu; hem erkek hem de kadın sigara içenlerde HbA1c değerlerinde benzer değişiklikler olduğu görülmüştür. Daha önce sigara içmiş erkekler arasında sigarayı bıraktıktan sonraki yıllarda HbA1c konsantrasyonları ve sigara kullanımı arasında ters ilişki olduğu gözlenmiştir (Sargeant ve ark., 2001). Yaşları 30-95 arasında olan ve 14 yıl boyunca izlenen 1.236.443 erkek ve kadından oluşan bir Kore kohort çalışması gerçekleştirilmiştir. Çalışmada sigara kullanımı, hem erkekler hem de kadınlar arasında diyabetin ortaya çıkışını ve ölüm riskinde artış ile ilişkilendirilmiştir. Bu çalışmadan elde edilen verilere göre yine cinsiyet fark etmeksizin sigara içen bireylerin diyabetten dolayı ayaktan tedavi ya da hastaneye yatışlarında artış olmuştur (Maddatu ve ark., 2017; Jee ve ark., 2010). Diyabeti olmayan 17.287 yetişkini kapsayan Ulusal Sağlık ve Beslenme İnceleme Araştırmasından elde edilen verilere göre kotinin ile HbA1c düzeyleri arasındaki ilişki ölçülmüştür. HbA1c'nin, hiç sigara içmemiş olanlara kıyasla sigara içenlerde %7'lik bir artış sergilediğini göstermişlerdir (Clair ve ark., 2011). ABD'de 135.906 postmenopozal kadın 11 yıl boyunca izlenmiştir. Yapılan çalışmada sigara içenlerin hiç sigara içmeyenlere göre diyabete yakalanma riskinin yüksek olduğu belirlenmiştir. Hatta ilk 3 yıllık takip döneminde sigarayı bırakan kadınlarda tehlike oranının daha da yüksek olduğu bulunmuştur. Bununla birlikte sigarayı bırakanların geçen süreyle orantılı olarak diyabete yakalanma riski de azalmış, ancak 10 yıllık süre sonunda sigara içmeyenlerle aynı risk düzeyine gelmiştir. Bu kadınların diyabete yakalanma riskinin 10 yıl sonra sigarayı hiç kullanmayanlarla aynı seviyeye geldikleri gözlenmiştir (Luo ve ark., 2013). Yapılan çalışmaların çoğu, sigara içmenin Tip 2 diyabet riskinin gelişmesine neden

olduğu yönündedir. Ancak son zamanlarda pasif sigara maruziyetinin de Tip 2 diyabet gelişimine neden olabileceği yönünde çalışmalar vardır. Tip 2 diyabet ve pasif sigara içiciliği ile ilgili yapılan ilk meta analiz çalışmasına göre, pasif sigara içiciliğinin Tip 2 diyabet görülme riskinde bir artışa neden olduğu bildirilmiştir (Wang, Ji ve ark., 2013). 2022 yılında yapılan başka bir meta analiz çalışmasına göre de sigara ile Tip 2 diyabet arasında zayıf da olsa bir ilişki olduğunu desteklemektedir (Larsson & Burgess, 2022).

Sigara kullanımı ve obezite, hem tip 2 diyabet hem de pankreas kanseri için belirlenmiş risk faktörleridir (Li, 2012). Çoğu vaka-kontrol ve kohort çalışmasında hiç sigara içmeyenlere kıyasla sigara içenlerde pankreas kanseri riskinin 2 ila 3 kat arttığı rapor edilmiştir (Boyle ve ark., 1996). Pankreas kanseri riski ile seçilen tıbbi durumlar arasındaki ilişkiyi araştırmak için bir çalışma gerçekleştirilmiştir. Bu çalışmada, sigara içmenin pankreas kanserinde istatistiksel olarak anlamlı bir nedensel rolü olduğu tahmin edilmektedir. İleriki yıllarda yapılan meta analiz çalışması da bu sonuçları destekler niteliktedir (Bonelli ve ark., 2003; Larsson & Burgess, 2022). Günlük içilen sigara sayısı ile pankreas kanseri riski arasında artan bir ilişki bulunmaktadır. Sigara içmeyenlere göre günde 25 veya daha fazla sigara içenlerde risk 4 kata ulaşmıştır (Zheng ve ark., 1993; Boyle ve ark., 1996; Muscat ve ark., 1997). Boyle ve ark. göre ise istatistiksel olarak anlamlı olmayan bir pankreas kanseri geliştirme riskinin 14 yıl boyunca devam ettiğidir. Bu durum, toplam sigara içme miktarından bağımsız gibi görünmektedir. Sigarayı bırakmanın üzerinden 15 yıl geçtiğinde, risk ömür boyu sigara içmeyenlerin düzeyine inmiştir. Bu durum sigarayı bırakmanın pankreas kanserinden ölenlerin sayısındaki azalmayı da göstermektedir (Boyle ve ark., 1996; Bonelli ve ark., 2003).

Tartışma

Sigara içmek, dünyada önlenebilir hastalıkların başında gelmektedir. Sigaranın bağımlılık yapıcı etkisinin yanı sıra sistemik olarak ciddi yan etkileri bulunmaktadır. Sigara kullanımı önemli klinik sonuçlara yol açabilen hormon salgılanması üzerinde etkilere sahiptir. Bu etkiler, sigaranın aktif bileşeni olan nikotin aracılığıyla ortaya çıktığı düşünülmektedir. Bu derleme makale ile sigara kullanımının hipofiz, tiroid, adrenal bezler, cinsiyet hormonları, pankreas üzerindeki etkileri ele alınmış ve bu etkilerin insan sağlığı için olumsuz bir risk faktörü olduğu görülmüştür. Toplum sağlığına olumsuz etkilerinin kanıtlanmasının ardından Sağlık Bakanlığı ve sivil toplum kuruluşları tarafından sigarayı bırakma kampanyaları başlatılmıştır. Sigara kullanımının bırakılması ise diğer sağlık

risklerinde olduğu gibi, yaşamın uzatılması ve hastalıklardan korunma açısından önem taşımaktadır.

Hakem Değerlendirmesi: Dış bağımsız.

Yazar Katkıları: Fikir- SSY.; Tasarım- SSY., BSM.; Denetleme- SSY.; Literatür Taraması- BSM., ND.; Yazıyı Yazan- BSM., ND.; Eleştirel İnceleme- SSY., BSM., ND.

Çıkar Çatışması: Yazarlar, çıkar çatışması olmadığını beyan etmiştir.

Finansal Destek: Yazarlar, bu çalışma için finansal destek almadığını beyan etmiştir.

Peer-review: Externally peer-reviewed.

Author Contributions: Concept- SSY.; Design- SSY., BSM.; Supervision- SSY.; Literature Search- BSM., ND.; Writing Manuscript- BSM., ND.; Critical Review- SSY., BSM., ND.

Conflict of Interest: The authors have no conflicts of interest to declare.

Financial Disclosure: The authors declared that this study has received no financial support.

Kaynaklar

- Ake, B., Jerrold, J.H., Susan, J., Karen A.K., Thomas, Z. (2012). State of the Science of Endocrine Disrupting Chemicals.
- Abdel Fattah, S., Rizk, A.-E., Motawie, A., Abd El-Galil, T., & El Sebaie, M. (2019). Effects of nicotine on rat adrenal gland: crosstalk between oxidative and inflammatory markers, and amelioration by melatonin. *Biotechnic & Histochemistry*, 94(4), 234-243.
- Asvold, B. O., Bjoro, T., Nilsen, T. I., & Vatten, L. J. (2007). Tobacco smoking and thyroid function: a population-based study. *Arch Intern Med*, 167(13), 1428-1432.
- Bandurska-Stankiewicz, E., Aksamit-Białoszewska, E., Rutkowska, J., Stankiewicz, A., & Shafie, D. (2011). The effect of nutritional habits and additions on the incidence of thyroid carcinoma in the Olsztyn province of Poland. *Endokrynologia Polska*, 62(2), 145-150.
- Baron, J. A., Comi, R. J., Cryns, V., Brinck-Johnsen, T., & Mercer, N. G. (1995). The effect of cigarette smoking on adrenal cortical hormones. *J Pharmacol Exp Ther*, 272(1), 151-155.
- Belin, R. M., Astor, B. C., Powe, N. R., & Ladenson, P. W. (2004). Smoke exposure is associated with a lower prevalence of serum thyroid autoantibodies and thyrotropin concentration elevation and a higher prevalence of mild thyrotropin concentration suppression in the third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). *J Clin Endocrinol Metab*, 89(12), 6077-6086.
- Bonelli, L., Aste, H., Bovo, P., Cavallini, G., Felder, M., Gusmaroli, R., Morandini, E., Ravelli, P., Briglia, R., & Lombardo, L. (2003). Exocrine pancreatic cancer, cigarette smoking, and diabetes mellitus: a case-control study in northern Italy. *Pancreas*, 27(2), 143-149.
- Boyle, P., Maisonneuve, P., Bueno de Mesquita, B., Ghadirian, P., Howe, G. R., Zatonski, W., Baghurst, P., Moerman, C. J., Simard, A., Miller, A. B., Przewoniak, K., McMichael, A. J., Hsieh, C. C., & Walker, A. M. (1996). Cigarette smoking and pancreas cancer: a case control study of the search programme of the IARC. *Int J Cancer*, 67(1), 63-71.
- Brown, Q. L., Hasin, D. S., Keyes, K. M., Fink, D. S., Ravenell, O., & Martins, S. S. (2016). Health insurance, alcohol and tobacco use among pregnant and non-pregnant women of reproductive age. *Drug and alcohol dependence*, 166, 116-124.
- Bruin, J. E., Petre, M. A., Raha, S., Morrison, K. M., Gerstein, H. C., & Holloway, A. C. (2008). Fetal and neonatal nicotine exposure in

Wistar rats causes progressive pancreatic mitochondrial damage and beta cell dysfunction. *PLoS one*, 3(10), e3371.

- Caturegli, P., De Remigis, A., Ferlito, M., Landek-Salgado, M. A., Iwama, S., Tzou, S. C., & Ladenson, P. W. (2012). Anatabine ameliorates experimental autoimmune thyroiditis. *Endocrinology*, 153(9), 4580-4587.
- Clair, C., Bitton, A., Meigs, J. B., & Rigotti, N. A. (2011). Relationships of cotinine and self-reported cigarette smoking with hemoglobin A1c in the U.S.: results from the National Health and Nutrition Examination Survey, 1999-2008. *Diabetes care*, 34(10), 2250-2255.
- Diamanti-Kandarakis, E., Bourguignon, J.-P., Giudice, L. C., Hauser, R., Prins, G. S., Soto, A. M., Zoeller, R. T., & Gore, A. C. (2009). Endocrine-disrupting chemicals: an Endocrine Society scientific statement. *Endocrine reviews*, 30(4), 293-342.
- Diamanti-Kandarakis, E., Bourguignon, J. P., Giudice, L. C., Hauser, R., Prins, G. S., Soto, A. M., Zoeller, R. T., & Gore, A. C. (2009). Endocrine-disrupting chemicals: an Endocrine Society scientific statement. *Endocr Rev*, 30(4), 293-342.
- Dietz, P. M., England, L. J., Shapiro-Mendoza, C. K., Tong, V. T., Farr, S. L., & Callaghan, W. M. (2010). Infant morbidity and mortality attributable to prenatal smoking in the US. *American journal of preventive medicine*, 39(1), 45-52.
- Donna, P., Amir, M., Atieh, A., Fereidoun, A., & Farzad, H. (2018). Tobacco smoking: findings from 20 years of the Tehran lipid and glucose study.
- Field, A. E., Colditz, G. A., Willett, W. C., Longcope, C., & McKinlay, J. B. (1994). The relation of smoking, age, relative weight, and dietary intake to serum adrenal steroids, sex hormones, and sex hormone-binding globulin in middle-aged men. *J Clin Endocrinol Metab*, 79(5), 1310-1316.
- Flouris, A. D., Metsios, G. S., Jamurtas, A. Z., & Koutedakis, Y. (2008). Sexual dimorphism in the acute effects of secondhand smoke on thyroid hormone secretion, inflammatory markers and vascular function. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 294(2), E456-462.
- Fowler, C. D., Turner, J. R., & Imad Damaj, M. (2019). Molecular mechanisms associated with nicotine pharmacology and dependence. *Substance Use Disorders*, 373-393.
- Galanti, M., Granath, F., Cnattingius, S., EKBOM-SCHNELL, A., & Ekblom, A. (2005). Cigarette smoking and the risk of goitre and thyroid nodules amongst parous women. *Journal of internal medicine*, 258(3), 257-264.
- Ghanbari, M., Ahmadnia, H., Moradi, M. R., & Khajeh, D. M. (2007). Effect of cigarette smoke on spermatogenesis in rats.
- Giglia, R., Binns, C. W., Alfonso, H., & Zhan, Y. (2007). Which mothers smoke before, during and after pregnancy? *Public health*, 121(12), 942-949.
- Glintborg, D., Mumm, H., Hougaard, D. M., Ravn, P., & Andersen, M. (2012). Smoking is associated with increased adrenal responsiveness, decreased prolactin levels and a more adverse lipid profile in 650 white patients with polycystic ovary syndrome. *Gynecological Endocrinology*, 28(3), 170-174.
- Gore, A. C., Chappell, V. A., Fenton, S. E., Flaws, J. A., Nadal, A., Prins, G. S., Toppari, J., & Zoeller, R. T. (2015). EDC-2: The Endocrine Society's Second Scientific Statement on Endocrine-Disrupting Chemicals. *Endocr Rev*, 36(6), E1-E150.
- Gutvirth, G., & Sheiner, E. (2022). Airway pollution and smoking in reproductive health. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*, 85(Pt B), 81-93.
- Haire-Joshu, D., Glasgow, R. E., & Tibbs, T. L. (1999). Smoking and diabetes. *Diabetes care*, 22(11), 1887-1898.

- Halmenschlager, G., Rossetto, S., Lara, G. M., & Rhoden, E. L. (2009). Evaluation of the effects of cigarette smoking on testosterone levels in adult men. *J Sex Med*, 6(6), 1763-1772.
- Hiremagalur, B., & Sabban, E. L. (1995). Nicotine elicits changes in expression of adrenal catecholamine biosynthetic enzymes, neuropeptide Y and immediate early genes by injection but not continuous administration. *Brain Res Mol Brain Res*, 32(1), 109-115.
- Holbrook, B. D. (2016). The effects of nicotine on human fetal development. *Birth Defects Research Part C: Embryo Today: Reviews*, 108(2), 181-192.
- Jandíková, H., Dušková, M., & Stárka, L. (2017). The influence of smoking and cessation on the human reproductive hormonal balance. *Physiological Research*, 66, S323-S331.
- Jee, S. H., Foong, A. W., Hur, N. W., & Samet, J. M. (2010). Smoking and risk for diabetes incidence and mortality in Korean men and women. *Diabetes care*, 33(12), 2567-2572.
- Johnston, Z. C., Bellingham, M., Filis, P., Soffientini, U., Hough, D., Bhattacharya, S., Simard, M., Hammond, G. L., King, P., & O'Shaughnessy, P. J. (2018). The human fetal adrenal produces cortisol but no detectable aldosterone throughout the second trimester. *BMC medicine*, 16(1), 1-16.
- Kabir, E. R., Rahman, M. S., & Rahman, I. (2015). A review on endocrine disruptors and their possible impacts on human health. *Environmental Toxicology and Pharmacology*, 40(1), 241-258.
- Kapoor, D., & Jones, T. (2005). Smoking and hormones in health and endocrine disorders. *European journal of endocrinology*, 152(4), 491-499.
- Kato, I., Nomura, A. M., Stemmermann, G. N., & Chyou, P.-H. (1992). A prospective study of gastric and duodenal ulcer and its relation to smoking, alcohol, and diet. *American journal of epidemiology*, 135(5), 521-530.
- Kawakami, N., Takatsuka, N., Shimizu, H., & Ishibashi, H. (1997). Effects of smoking on the incidence of non-Insulin-dependent diabetes mellitus: replication and extension in a Japanese cohort of male employees. *American journal of epidemiology*, 145(2), 103-109.
- Khalaf, H. A., Ghoneim, F. M., Arafat, E. A., & Mahmoud, E.-H. M. (2017). Histological effect of nicotine on adrenal zona fasciculata and the effect of grape seed extract with or without withdrawal of nicotine. *Journal of microscopy and ultrastructure*, 5(3), 123-131.
- Kim, S.-j., Kim, M. J., Yoon, S. G., Myong, J. P., Yu, H. W., Chai, Y. J., Choi, J. Y., & Lee, K. E. (2019). Impact of smoking on thyroid gland: dose-related effect of urinary cotinine levels on thyroid function and thyroid autoimmunity. *Scientific reports*, 9(1), 1-6.
- Kimball, L., Kulinskaya, E., Brown, B., Johnston, C., & Farid, N. R. (2002). Does smoking increase relapse rates in Graves' disease? *Journal of endocrinological investigation*, 25, 152-157.
- King, E., Campbell, A., Belger, A., & Grewen, K. (2018). Prenatal nicotine exposure disrupts infant neural markers of orienting. *Nicotine and Tobacco Research*, 20(7), 897-902.
- Knudsen, N., Bülow, I., Laurberg, P., Ovesen, L., Perrild, H., & Jørgensen, T. (2002). Association of tobacco smoking with goiter in a low-iodine-intake area. *Archives of Internal Medicine*, 162(4), 439-443.
- Kurumu, T. i. (2023, 02.10.2023). Türkiye Sağlık Araştırması, 2022. TUIK. Retrieved 11 September 2023.
- Larsson, S. C., & Burgess, S. (2022). Appraising the causal role of smoking in multiple diseases: A systematic review and meta-analysis of Mendelian randomization studies. *EBioMedicine*, 82.
- Li, D. (2012). Diabetes and pancreatic cancer. *Molecular carcinogenesis*, 51(1), 64-74.
- Lio, S., Napolitano, G., Marinuzzi, G., & Monaco, F. (1989). Role of smoking in goiter morphology and thyrotropin response to TRH in untreated goitrous women. *Journal of endocrinological investigation*, 12(2), 93-97.
- Luo, J., Rossouw, J., Tong, E., Giovino, G. A., Lee, C. C., Chen, C., Ockene, J. K., Qi, L., & Margolis, K. L. (2013). Smoking and diabetes: does the increased risk ever go away? *Am J Epidemiol*, 178(6), 937-945.
- Maddatu, J., Anderson-Baucum, E., & Evans-Molina, C. (2017). Smoking and the risk of type 2 diabetes. *Translational Research*, 184, 101-107.
- Manjer, J., Johansson, R., & Lenner, P. (2005). Smoking as a determinant for plasma levels of testosterone, androstenedione, and DHEAs in postmenopausal women. *Eur J Epidemiol*, 20(4), 331-337.
- McDonald, S. D., Walker, M., Perkins, S., Beyene, J., Murphy, K., Gibb, W., & Ohlsson, A. (2006). The effect of tobacco exposure on the fetal hypothalamic-pituitary-adrenal axis. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*, 113(11), 1289-1295.
- Mendelson, J. H., Sholar, M. B., Goletiani, N., Siegel, A. J., & Mello, N. K. (2005). Effects of low-and high-nicotine cigarette smoking on mood states and the HPA axis in men. *Neuropsychopharmacology*, 30(9), 1751-1763.
- Mendelson, J. H., Sholar, M. B., Mutschler, N. H., Jaszyna-Gasior, M., Goletiani, N. V., Siegel, A. J., & Mello, N. K. (2003). Effects of intravenous cocaine and cigarette smoking on luteinizing hormone, testosterone, and prolactin in men. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 307(1), 339-348.
- Miranda, R. A., de Moura, E. G., & Lisboa, P. C. (2020). Tobacco smoking during breastfeeding increases the risk of developing metabolic syndrome in adulthood: Lessons from experimental models. *Food and Chemical Toxicology*, 111623.
- Mohamed, M., Sulaiman, S. A., Jaafar, H., & Sirajudeen, K. N. S. (2011). Antioxidant protective effect of honey in cigarette smoke-induced testicular damage in rats. *International journal of molecular sciences*, 12(9), 5508-5521.
- Monneret, C. (2017). What is an endocrine disruptor? *C R Biol*, 340(9-10), 403-405.
- Muscat, J. E., Stellman, S. D., Hoffmann, D., & Wynder, E. L. (1997). Smoking and pancreatic cancer in men and women. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 6(1), 15-19.
- Natali, A., Mondaini, N., Lombardi, G., Del Popolo, G., & Rizzo, M. (2005). Heavy smoking is an important risk factor for erectile dysfunction in young men. *International journal of impotence research*, 17(3), 227-230.
- Novaes Soares, P., Silva Tavares Rodrigues, V., Cherem Peixoto, T., Calvino, C., Aparecida Miranda, R., Pereira Lopes, B., Peixoto-Silva, N., Lopes Costa, L., Claudio-Neto, S., & Christian Manhães, A. (2018). Cigarette smoke during breastfeeding in rats changes glucocorticoid and vitamin D status in obese adult offspring. *International journal of molecular sciences*, 19(10), 3084.
- Onor, I. O., Stirling, D. L., Williams, S. R., Bediako, D., Borghol, A., Harris, M. B., Darensburg, T. B., Clay, S. D., Okpechi, S. C., & Sarpong, D. F. (2017). Clinical effects of cigarette smoking: epidemiologic impact and review of pharmacotherapy options. *International journal of environmental research and public health*, 14(10), 1147.
- Ostgren, C. J., Lindblad, U., Ranstam, J., Melander, A., Rastam, L., Skaraborg, H., & Diabetes, P. (2000). Associations between smoking and beta-cell function in a non-hypertensive and non-diabetic population. *Skaraborg Hypertension and Diabetes Project. Diabet Med*, 17(6), 445-450.
- Park, M. G., Ko, K. W., Oh, M. M., Bae, J. H., Kim, J. J., & Moon, D. G. (2012). Effects of smoking on plasma testosterone level and erectile function in rats. *The journal of sexual medicine*, 9(2), 472-481.

- Pomerleau, O. F. (1992). Nicotine and the central nervous system: biobehavioral effects of cigarette smoking. *The American journal of medicine*, 93(1), S2-S7.
- Puddey, I. B., Vandongen, R., Beilin, L. J., & English, D. (1984). Haemodynamic and neuroendocrine consequences of stopping smoking--a controlled study. *Clin Exp Pharmacol Physiol*, 11(4), 423-426.
- Qiu, F., Liang, C.-L., Liu, H., Zeng, Y.-Q., Hou, S., Huang, S., Lai, X., & Dai, Z. (2017). Impacts of cigarette smoking on immune responsiveness: up and down or upside down? *Oncotarget*, 8(1), 268.
- Rattan, S., & Flaws, J. A. (2019). The epigenetic impacts of endocrine disruptors on female reproduction across generations. *Biology of reproduction*, 101(3), 635-644.
- Rattan, S., Zhou, C., Chiang, C., Mahalingam, S., Brehm, E., & Flaws, J. A. (2017). Exposure to endocrine disruptors during adulthood: consequences for female fertility. *Journal of Endocrinology*, 233(3), R109-R129.
- Rimm, E. B., Manson, J. E., Stampfer, M. J., Colditz, G. A., Willett, W. C., Rosner, B., Hennekens, C. H., & Speizer, F. E. (1993). Cigarette smoking and the risk of diabetes in women. *American Journal of Public Health*, 83(2), 211-214.
- Sargeant, L. A., Khaw, K. T., Bingham, S., Day, N. E., Luben, R. N., Oakes, S., Welch, A., & Wareham, N. J. (2001). Cigarette smoking and glycaemia: the EPIC-Norfolk Study. *European Prospective Investigation into Cancer. Int J Epidemiol*, 30(3), 547-554.
- Sawicka-Gutaj, N., Gutaj, P., Sowinski, J., Wender-Ozegowska, E., Czarnywojtek, A., Brazert, J., & Ruchala, M. (2014). Influence of cigarette smoking on thyroid gland - an update. *Endokrynologia Polska*, 65(1), 54-62.
- Shrivastava, V., Pekar, M., Grosser, E., Im, J., & Vigodner, M. (2010). SUMO proteins are involved in the stress response during spermatogenesis and are localized to DNA double-strand breaks in germ cells. *Reproduction*, 139(6), 999-1010.
- Sieminska, A., & Jassem, E. (2014). The many faces of tobacco use among women. *Medical science monitor: international medical journal of experimental and clinical research*, 20, 153.
- Śliwińska-Mossoń, M., & Milnerowicz, H. (2017). The impact of smoking on the development of diabetes and its complications. *Diabetes and Vascular Disease Research*, 14(4), 265-276.
- Soares, P., Miranda, R., Peixoto, T., Carames, F., Guarda, D., Manhães, A., de Oliveira, E., de Moura, E., & Lisboa, P. (2019). Cigarette smoke during lactation in rat female progeny: Late effects on endocannabinoid and dopaminergic systems. *Life sciences*, 232, 116575.
- Soldin, O. P., Goughenour, B. E., Gilbert, S. Z., Landy, H. J., & Soldin, S. J. (2009). Thyroid hormone levels associated with active and passive cigarette smoking. *Thyroid*, 19(8), 817-823.
- Sowers, M. F., Beebe, J. L., McConnell, D., Randolph, J., & Jannausch, M. (2001). Testosterone concentrations in women aged 25-50 years: associations with lifestyle, body composition, and ovarian status. *Am J Epidemiol*, 153(3), 256-264.
- Svanes, C., Søreide, J., Skarstein, A., Fevang, B., Bakke, P., Vollset, S., Svanes, K., & Søreide, O. (1997). Smoking and ulcer perforation. *Gut*, 41(2), 177-180.
- Svartberg, J., & Jorde, R. (2007). Endogenous testosterone levels and smoking in men. The fifth Tromso study. *Int J Androl*, 30(3), 137-142.
- Tang, Z.-R., Xu, X.-L., Deng, S.-L., Lian, Z.-X., & Yu, K. (2020). Oestrogenic endocrine disruptors in the placenta and the fetus. *International journal of molecular sciences*, 21(4), 1519.
- Thornton, J., Kelly, S., Harrison, R., & Edwards, R. (2007). Cigarette smoking and thyroid eye disease: a systematic review. *Eye*, 21(9), 1135-1145.
- Trummer, H., Habermann, H., Haas, J., & Pummer, K. (2002). The impact of cigarette smoking on human semen parameters and hormones. *Human Reproduction*, 17(6), 1554-1559.
- Tweed, J. O., Hsia, S. H., Lutfy, K., & Friedman, T. C. (2012). The endocrine effects of nicotine and cigarette smoke. *Trends in Endocrinology & Metabolism*, 23(7), 334-342.
- Tziomalos, K., & Charsoulis, F. (2004). Endocrine effects of tobacco smoking. *Clinical endocrinology*, 61(6), 664-674.
- Vestergaard, P. (2002). Smoking and thyroid disorders-a meta-analysis. *European journal of endocrinology*, 146(2), 153-161.
- Vestergaard, P., Rejnmark, L., Weeke, J., Hoeck, H. C., Nielsen, H. K., Rungby, J., Laurberg, P., & Mosekilde, L. (2002). Smoking as a risk factor for Graves' disease, toxic nodular goiter, and autoimmune hypothyroidism. *Thyroid*, 12(1), 69-75.
- Wang, W., Yang, X., Liang, J., Liao, M., Zhang, H., Qin, X., Mo, L., Lv, W., & Mo, Z. (2013). Cigarette smoking has a positive and independent effect on testosterone levels. *Hormones*, 12(4), 567-577.
- Wang, Y., Ji, J., Liu, Y. J., Deng, X., & He, Q. Q. (2013). Passive smoking and risk of type 2 diabetes: a meta-analysis of prospective cohort studies. *PLoS one*, 8(7), e69915.
- Wiersinga, W. M. (2013). Smoking and thyroid. *Clinical endocrinology*, 79(2), 145-151.
- Wilkins, J. N., Carlson, H. E., Van Vunakis, H., Hill, M. A., Gritz, E., & Jarvik, M. E. (1982). Nicotine from cigarette smoking increases circulating levels of cortisol, growth hormone, and prolactin in male chronic smokers. *Psychopharmacology (Berl)*, 78(4), 305-308.
- Windham, G. C., Elkin, E. P., Swan, S. H., Waller, K. O., & Fenster, L. (1999). Cigarette smoking and effects on menstrual function. *Obstet Gynecol*, 93(1), 59-65.
- Yeh, J., & Barbieri, R. L. (1989). Twenty-four-hour urinary-free cortisol in premenopausal cigarette smokers and nonsmokers. *Fertil Steril*, 52(6), 1067-1069.
- Zheng, W., McLaughlin, J. K., Gridley, G., Bjelke, E., Schuman, L. M., Silverman, D. T., Wacholder, S., Co-Chien, H. T., Blot, W. J., & Fraumeni, J. F., Jr. (1993). A cohort study of smoking, alcohol consumption, and dietary factors for pancreatic cancer (United States). *Cancer Causes Control*, 4(5), 477-482.