

T.C.
YÜZÜNCÜ YIL ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**KADIN VE ERKEK ÖĞRENCİLERDE SİGARA KULLANIMININ
BAZI HORMON DÜZEYLERİ ÜZERİNE OLAN ETKİLERİNİN
KARŞILAŞTIRILMALI OLARAK ARAŞTIRILMASI**

Öğretim Görevlisi Ayşe ARSLAN
FİZYOLOJİ ANABİLİM DALI
YÜKSEK LİSANS TEZİ

DANIŞMAN

1. Prof. Dr. İsmail MERAL
- 2.Yrd. Doç. Dr Aydın HİM

VAN-2008

Bu tez çalışması, Yüzüncü Yıl Üniversitesi, Bilimsel Araştırma Projeleri Başkanlığı tarafından 2007-SBE-YL127 No'lu proje olarak desteklenmiştir.

T.C.
YÜZÜNCÜ YIL ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

KADIN VE ERKEK ÖĞRENCİLERDE SİĞARA KULLANIMININ BAZI HORMON
DÜZEYLERİ ÜZERİNE OLAN ETKİLERİNİN KARŞILAŞTIRILMALI OLARAK
ARAŞTIRILMASI

Öğretim Görevlisi Ayşe ARSLAN
FİZYOLOJİ ANABİLİM DALI
YÜKSEK LİSANS TEZİ

Prof. Dr. İsmail MERAL
(Jüri Başkanı)

Prof. Dr. Ali ÇINAR
(Üye)

Yrd. Doç. Dr. Aydın HİM
(Üye)

TEZ KABUL TARİHİ

29.08.2008

TEŞEKKÜR

Yüksek Lisans eğitimim boyunca bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım değerli danışman hocam, Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Prof. Dr. İsmail Meral'e, ikinci danışman hocam Yrd. Doç. Dr. Aydın Him'e, katkılarından dolayı Dr. Hasan Yardım'a, istatistik analizlere katkılarından dolayı Yrd. Doç. Dr. Sıdık Keskin'e, kan materyali vererek çalışmama destek veren bütün öğrencilerime ve son olarak da bu yorucu süreçteki anlayışları için eşim Dr. Harun Arslan'a ve oğluma teşekkürlerimi sunarım.

İÇİNDEKİLER

Kabul ve Onay	II
Teşekkür	III
İçindekiler.....	IV
Simgeler ve Kısaltmalar.....	VI
Tablolar Listesi.....	VII
1. GİRİŞ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Tütünün Tarihçesi.....	3
2.2. Sigara ve Zararları.....	3
2.3. Sigaranın Endokrin Sistem Üzerine Etkileri.....	5
2.3.1. Tiroit bezi ve tiroit hormonları.....	5
2.3.1.1. Tiroit hormonlarının sentezi ve sekresyonu.....	6
2.3.1.2. Otoimmün tiroit hastalıkları ve sigara.....	8
2.3.1.3. Sigara ve tiroit kanseri.....	9
2.3.2. Sigara, insülin direnci ve glukoz intoleransı.....	9
2.3.2.1. İnsülinin yapısı ve sentezi.....	9
2.3.2.2. İnsülinin metabolik etkileri.....	10
2.3.2.3. Sigara ve insülin direnci.....	11
2.3.3. Sigara ve osteoporoz.....	13
2.3.4. Sigara, cinsiyet hormonları ve fertilité.....	14
2.3.5. Sigara ve testosteron.....	15
2.3.6. Sigara ve hipofiz hormonları.....	16
2.3.6.1. ACTH ve kortizol	16
2.3.6.2. Prolaktin.....	17
2.3.6.3. Büyüme hormonu.....	17
2.3.6.4. Gonadotropinler.....	18
2.3.6.5. ADH.....	18
2.3.7. Sigara ve gebelik.....	18
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	20
3.1. Gereç.....	20
3.1.1. Grupların oluşturulması.....	20

3.1.2. Kullanılan araç ve gereçler.....	20
3.2. Yöntem.....	21
3.2.1. Kan alınması ve kanların analiz edilmesi	21
3.3. İstatistiksel Analiz.....	26
4. BULGULAR.....	27
5. TARTIŞMA VE SONUÇ.....	32
ÖZET.....	38
SUMMARY.....	39
KAYNAKLAR.....	40
ÖZGEÇMİŞ.....	47

SİMGELER VE KISALTMALAR

ACTH	: Adrenokortikotrofik Hormon
ADH	: Antidiüretik Hormon
CRH	: Kortikotropin Serbestleştirici Hormon
DIT	: Diiodotirozin
FSH	: Folikül Stimulan Hormon
fT₃	: Serbest Triiyodotironin
fT₄	: Serbest Tiroksin
FSH	: Folikül Stimulan Hormon
GH	: Growth Hormon (büyüme hormonu)
İGF-I	: İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü I
LH	: Lüteinleştirici Hormon
MIT	: Monoiodotirozin
OGTT	: Oral Glukoz Tolerans Testi
T₃	: Triiyodotironin
T₄	: Tiroksin
tT₃	: Total Triiyodotironin
tT₄	: Total Tiroksin
TRH	: Tirotropin Serbestleştirici Hormon
TSH	: Tiroit Stimulan Hormon (Tirotropin)
WHO	: World Health Organization (Dünya Sağlık Örgütü)

TABLÖLAR LİSTESİ

Tablo 1. Çalışmaya alınan katılımcılara ait tanımlayıcı özellikler	21
Tablo 2. Sigara kullanan ve kullanmayan kadın ve erkek bireylere ait fT_3 , tT_3 , fT_4 , tT_4 , TSH, insülin ve glukoz değerleri	27
Tablo 3. Sigara kullanan ve kullanmayan bireylere ait (kadın ve erkek ayırımı yapılmadan) fT_3 , tT_3 , fT_4 , tT_4 , TSH, insülin ve glukoz değerleri	28
Tablo 4. Sigara kullanmayan erkeklerde özellikler arasındaki Pearson korelasyon katsayıları ($n = 15$).....	29
Tablo 5. Sigara kullanmayan kadınlarda özellikler arasındaki Pearson korelasyon katsayıları ($n = 15$).....	30
Tablo 6. Sigara kullanan erkeklerde özellikler arasındaki Pearson korelasyon katsayıları ($n = 25$).....	30
Tablo 7. Sigara kullanan kadınlarda özellikler arasındaki Pearson korelasyon katsayıları ($n = 25$).....	31

1. GİRİŞ

Dünya Sağlık Örgütü'ne göre; dünyada en büyük sağlık sorunu, önlenabilir en önemli hastalık ve ölüm etkeni sigaradır. Dünya genelinde 1.15 milyar kişi sigara içmektedir. Sigara içenlerin % 82'si az gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde yaşamaktadır (WHO, 1999). Her yıl 3 milyon insan sigaradan dolayı hayatını kaybetmekte, bu ölümlerin yarısı ise 70 yaşından önce meydana gelmektedir (Wald ve Hackshaw, 1996). Avrupa, Amerika gibi gelişmiş ülkelerde, 1990 yılında 35–69 yaş grubundaki erkek ölümlerininin % 35'inden, aynı yaş grubundaki kadın ölümlerininin ise % 12'sinden sigaranın sorumlu olduğu ileri sürülmektedir. Sigara içen kişilerde yaşam süresi ortalama 22 yıl kısalmaktadır (Peto ve ark., 1996).

Gelişmiş ülkelerde sigara kullanımı azalırken, gelişmekte olan ülkelerde ise sigara kullanım oranları yükselmektedir. Son 20 yılda, sigara tüketimi; Türkiye'de % 80 artmış, Amerika'da % 30 azalmıştır. Tütünün insan sağlığına olumsuz etkileri nedeniyle Türkiye'de hala yılda 2.72 milyar dolar ekonomik kayıp meydana gelmektedir. Ayrıca her yıl ülkemizde 100.000 kişi erken yaşlarda sigaranın neden olduğu hastalıklardan dolayı hayatını kaybetmektedir. Eğer gerekli önlemler alınmaz ise bu sayının önümüzdeki 20 yılda 250 bine çıkacağı tahmin edilmektedir (www.hastane.trakya.edu.tr, 2008; www.toraks.org.tr, 2008).

Sigara ve tütünde, 4.000'den fazla kimyasal madde bulunmaktadır. Bunların içinde en az 60 toksik madde tanımlanmıştır. Polisiklik aromatik hidrokarbonlar, nitros bileşikleri ve aromatik aminler bunlardan birkaçıdır (Tziomalos and Charsoulis, 2004).

Sigarayla doğrudan ilişkisi saptanan sekiz kanser çeşidi belirtilmektedir. Bunlar; akciğer, üst solunum yolu, mesane, pankreas, özefagus, mide, böbrek kanserleri ve lösemidir. Ayrıca gelişmiş ülkelerde, sigara nedenli olarak ortaya çıkan ve en çok ölüme yol açan altı fatal hastalık; respiratuar kalp hastalıkları, kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOA), stroke (inme), pnömoni, aortik anevrizma ve iskemik kalp hastalıklarıdır (Wald ve Hackshaw, 1996).

Sigaranın endokrin sistem üzerine etkileri geniş çaplı ve karmaşıktır. Sigaranın içinde bulunan başlıca nikotin ve tiyosiyanat gibi bazı toksik maddeler bu etkilerin ortaya çıkmasından sorumludur. Sigara hipofiz, tiroit, adrenal bez, testis ve over fonksiyonlarını, kalsiyum metabolizmasını ve insülinin aktivitesini etkilemektedir. Sigaranın en belirgin klinik etkileri, graves hastalığı ve graves oftalmopatisi riskini ve şiddetini arttırması, osteoporoza neden olması ve fertilitede azalma oluşturmaktadır. Ayrıca, sigara insülin resistansı gelişmesine neden olarak Tip II diyabetin gelişmesine katkıda bulunmaktadır. Sigaranın fetüs üzerindeki etkileri de önemlidir. Sigara içen gebe kadınlarda, tiyosiyanatın pasif transferi sonucu fetüsün tiroit hacmi ve fonksiyonlarında değişiklik meydana gelmektedir (Kapoor ve Jones, 2005).

Sigarayla ilgili yapılan çeşitli çalışmalarda birbirinden farklı sonuçlar elde edilmekte ve etki mekanizmaları tam olarak ortaya konulamamaktadır. Bu nedenle sigaranın vücutta oluşturduğu etkilerle ilgili olarak daha fazla araştırmaya gereksinim vardır. Bu çalışmada; sigara kullanan 18–25 yaş grubu üniversite öğrencisi erkek ve kadınlarda, total triiyodotironin (tT_3), serbest triiyodotironin (fT_3), total tiroksin (tT_4), serbest tiroksin (fT_4), tiroit stimulan hormon (TSH, tiotropin), insülin ve açlık kan şekeri düzeyleri ölçülerek, aynı yaş grubunda olup hiç sigara kullanmayan sağlıklı bireylerle karşılaştırılması ve sigaranın bu hormonlar üzerine etkilerinin araştırılması amaçlandı. Bu çalışma; genç yaş grubu (18–25) bireyler üzerinde yapıldığı, cinsiyete göre sigara kullanımının hormonlar üzerindeki etkisi araştırıldığı ve sigara kullanımının süresi (en az beş yıl) ve günlük kullanım sınırları (günde 15–20 adet) belirlendiği için literatürdeki diğer çalışmalardan farklılık göstermektedir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Tütünün Tarihçesi

Orta Amerika’da, MÖ 1. yüzyılda, Maya yerlileri tedavi ve dini amaçlarla tütün üretimi yapıyorlardı. Kristof Kolomb 1492’de Amerika’yı keşfettiğinde beraberinde tütünü Avrupaya getirdi. Fransa’da Jean Nicot, kısa zamanda tütün içmeyi insanlar arasında popüler hale getirdi. Bu yüzden sigaranın içinde bulunan nikotine onun adı verildi. Bundan sonra İspanyol, Portekiz ve diğer Avrupalı gezginler tütün kullanımını tüm dünyada yaygınlaştırdı (Skurnik ve Shoenfeld, 1998; www.hastane.trakya.edu.tr, 2008; www.ssuk.org.tr, 2008)

2.2. Sigara ve Zararları

Dünya genelinde en büyük sağlık sorunu olan sigara, halen önlenabilir en önemli hastalık ve ölüm etkenidir. Her yıl 3 milyon kişinin, sigaranın neden olduğu hastalıklardan öldüğü ve bu ölümlerin yarısının 70 yaşından önce meydana geldiği ileri sürülmektedir (WHO, 1999; Wald ve Hackshaw, 1996). Sigara içme yaygınlığının % 40 civarında olduğu Avrupa’da, yaklaşık her altı ölümden biri, sigaranın neden olduğu hastalıklar nedeniyle meydana gelmektedir. Ayrıca Amerika’da her yıl 312 bin kişinin sigaranın neden olduğu hastalıklardan dolayı öldüğü ileri sürülmektedir (www.hastane.trakya.edu.tr, 2008). Sigara içen kişilerde yaşam süresi ortalama 22 yıl kısalmaktadır (Peto ve ark., 1996).

Gelişmiş ülkelerde sigara kullanımı azalırken, gelişmekte olan ülkelerde ise sigara kullanım oranları yükselmektedir. Son 20 yılda, sigara tüketimi; Türkiye’de % 80 artmış, Amerika’da % 30 azalmıştır. Tütünün insan sağlığına olumsuz etkileri nedeniyle Türkiye’de hala yılda 2.72 milyar dolar ekonomik kayıp meydana gelmektedir. Ayrıca her yıl ülkemizde 100.000 kişi erken yaşlarda sigaranın neden olduğu hastalıklardan dolayı hayatını kaybetmektedir. Eğer gerekli önlemler alınmaz ise bu sayının önümüzdeki 20 yılda 250 bine çıkacağı tahmin edilmektedir (www.hastane.trakya.edu.tr, 2008; www.toraks.org.tr, 2008).

Türkiye'de, 15 yaş üstü erkek nüfusun % 62,8'i, kadın nüfusun % 24,3'ü ve tüm nüfusunun ise % 43,6'sı sigara kullanmaktadır. Türkiye'de sigara kullanan 17 milyon kişinin olduğu ve bunların çoğunluğunun ise sigaraya çok erken yaşlarda (13–14 yaş) başladığı bildirilmektedir (www.hastane.trakya.edu.tr, 2008). Sigara ve tütünde, toksik ve mutajenik 4.000'den fazla kimyasal madde bulunmaktadır. Polisiklik aromatik hidrokarbonlar, nitros bileşikleri ve aromatik aminler sigaranın içinde bulunan ve toksik ve mutajenik etkileri olan maddelerden birkaçıdır (Utiger, 1998; Shiverick ve Salafia, 1999). Ayrıca sigarada bulunan diğer bazı önemli maddeler; nikotin ve karbonmonoksittir. Nikotin esrar ve eroin gibi bağımlılık yapmakta, karbonmonoksit ise hemoglobine bağlanarak kanın oksijen taşıma kapasitesini azaltmaktadır (www.toraks.org.tr, 2008; Kapoor ve Jones, 2005).

Nikotin, bağımlılık yapıcı özelliği olan pyridin ve pyrolidine zincirinden oluşan üçüncü derece bir amindir. Nikotin, inhale edilen sigaranın dumanıyla akciğerler tarafından yada tütünün çiğnenmesiyle ve pipo, puro kullanımıyla ağız mukozasından emilerek kan dolaşımına geçer. İçilen her bir sigarayla ortalama 1–2 mg nikotin vücuda alınır. İn hale edilen sigara dumanındaki nikotin küçük hava yolları ve alveollere ulaştığında hızla alveoler kapillere ve buradan sistemik arteriyel dolaşıma katılarak bütün vücuda yayılır. Nikotinin beyne ulaşması ise 10–19 sn'de gerçekleşir. Nikotin kan-beyin bariyerini pasif difüzyon ve aktif taşıma ile geçer. Beyne ulaştıktan sonra burada yaygın olarak bulunan nikotinik kolinerjik reseptörlere bağlanarak dopamin, serotonin, vasopressin, norepinefrin, asetilkolin, beta-endorfin, glutamat gibi çeşitli nörotransmitterlerin salınımına yol açar. Nikotin sadece beyinde değil, adrenal medulla ve nöromusküler birleşimlerde bulunan reseptörlere de bağlanarak nörotransmitter salınımına yol açar (Leonard ve Bertrand, 2001; Jones ve Benowitz, 2002; Tutka ve ark., 2005). Nikotinin farmakodinamik etkisi, farklı fonksiyonları olan birbirinden farklı nörotransmitterlerin salınımıyla bağlantılıdır. Sonuçta dopamin salınımında artış, öforiye neden olurken, norepinefrin salınımında artış metabolizmanın hızlanmasına ve iştahın baskılanmasına, asetilkolin salınımında artış, kognitif performansda artışa neden olur (Berlin ve Anthenelli, 2001).

Sigarayla doğrudan ilişkisi saptanan sekiz kanser çeşidi belirtilmektedir. Bunlar; akciğer, üst solunum yolu, mesane, pankreas, özefagus, mide, böbrek kanserleri ve

lösemidir. Ayrıca gelişmiş ülkelerde, sigara nedenli olarak ortaya çıkan ve en çok ölüme yol açan altı fatal hastalık; respiratuar kalp hastalıkları, KOAH, stroke (inme), pnömoni, aortik anevrizma ve iskemik kalp hastalıklarıdır. Bunların dışında, periferik vasküler hastalıklar, katarakt, kalça kırığı, periodontal hastalıklar da ölümcül olmayan ama sigarayla bağlantılı olarak ortaya çıkan işgücü ve ekonomik kayba neden olan rahatsızlıklardır (Wald ve Hackshaw, 1996). ABD ve diğer gelişmiş ülkelerde sigara, özellikle iskemik kalp hastalıkları için majör risk faktörüdür ve en çok ölüme yol açan nedendir (Skurnik ve Shoenfeld, 1998).

Hamilelik döneminde sigara kullanımının fetüs üzerine birçok olumsuz etkisi vardır. Düşük doğum ağırlığı, prematüre doğum, spontan abortus, ablasyo plasenta, perinatal mortalite ve ektopik gebelik riski sigara içen kadınlarda artmaktadır (Shiverick ve Salafia, 1999). Hamilelik döneminde sigara kullanımı amniotik sıvıda katekolamin ve metabolitlerini arttırmaktadır. Sonuçta fetal adrenerjik sistemin aktivasyonu ve fetal hipoksi meydana gelmektedir. Bu da başta düşük doğum ağırlığı olmak üzere birçok komplikasyona neden olmaktadır (Kapoor ve Jones, 2005).

2.3. Sigaranın Endokrin Sistem Üzerine Etkileri

Sigaranın endokrin sistem üzerine birçok etkisi vardır. Bu etkilerin başlıcaları; graves hastalığı, graves oftalmopati, guatr, Hashimoto's tiroiditi ve hipotiroidizm, osteoporoz, fertilitede azalma ve Tip II diabetes mellitus'dur (Kapoor ve Jones, 2005; Tziomalos ve Charsoulis, 2004).

2.3.1. Tiroit bezi ve tiroit hormonları

Tiroit bezi, boyunda trakeanın önünde bulunur. Erişkinde ortalama ağırlığı 15–20 gr kadardır. Tiroit bezi içi kolloid ile dolu birçok folikülden oluşmuştur. Foliküllerin etrafında kübik epitel hücreler bulunmaktadır. Koloidin ana bileşeni tiroglobulin denilen bir glikoproteindir. Her tiroglobulin molekülü, yaklaşık 70 tirozin aminoasidi içermektedir. Bu aminoasitler iyot ile birleşerek tiroit hormonlarını oluşturmaktadır. Tiroit bezinden esas olarak iki önemli hormon salgılanır. Bunlar T₃ (triiodotironin) ve

T₄ (tiroksin, tetraiodotironin) hormonlarıdır. Bu iki hormon da vücutta; metabolik hızı arttırmaktadır. Tiroit hormonu sekresyonu ön hipofizden salgılanan tiroit stimulan hormon (TSH) tarafından kontrol edilmektedir. Tiroit bezinden ayrıca kalsiyum metabolizmasında önemli rol oynayan kalsitonin hormonu da salgılanmaktadır (Guyton ve Hall, 2006).

2.3.1.1. Tiroit hormonlarının sentezi ve sekresyonu

Tiroit bezi tarafından üretilen hormonların % 93'ünü T₄, % 7'sini ise T₃ oluşturur. Ancak periferik dokularda T₄'ün neredeyse tamamı T₃'e dönüşür. T₃; T₄'ün yaklaşık 4 katı daha güçlü olarak metabolizmayı uyarır. Ancak T₃'ün plazmadaki oranı daha azdır ve T₄'e göre plazmada daha kısa süre kalmaktadır. Tiroit hormonlarının sentezi ve dolaşıma katılması bir dizi reaksiyon sonucu olmaktadır. Bu reaksiyonun aşamaları; tiroit bezinde iyotun tutulması, iyotun tiroglobulin molekülü ile bağlanması (tiroglobulinin organifikasyonu) ve iyotun peroksidaz enzimi aracılığıyla tirozinle birleşmesi (okside iyot), foliküler alanda moniodotirozin (MIT), diiodotirozin'in (DIT) oluşumu ve depolanması, MIT / DIT' den T₃ ve T₄ oluşumu ve depolanması (MIT + DIT = T₃, DIT + DIT = T₄, bu maddelerin kübik epitel hücreleri içine reabsorbsiyonu, T₃ ve T₄' ün seruma geçmesi, deiyodinaz enziminin iyotlu tirozinlerden iyodu ayırarak yeniden hormon sentezi için hazır hale getirmesi şeklinde sıralanabilir (Guyton ve Hall, 2006).

T₄ ve T₃ kana katıldıklarında çok az bir kısmı dışında plazma proteinlerine bağlanırlar. Bu hormonların % 99'u plazma proteinlerine bağlı halde, % 1'i ise serbest halde bulunur. Serbest şekilleri biyolojik olarak aktiftir. Tiroit hormonlarının büyük bir kısmı tiroksin bağlayan globuline, daha az bir kısmı ise tiroksin bağlayan prealbümin ve albümine bağlanır. Periferik hücelere girerken T₄'ün çoğu deide olarak T₃'e dönüşür (Guyton ve Hall, 2006).

Tiroit hormonlarının salınımı çeşitli mekanizmalarla kontrol edilir. Hipotalamusta üretilen tiotropin serbestleştirici hormon (TRH), adenohipofize geçerek TSH salınımını uyarır. Kandaki T₃ ve T₄ seviyeleri yükselince TRH salgısı baskılanır.

TSH, ön hipofizden salgılanır ve TRH tarafından salgılanması arttırılırken, T₃ ve T₄ tarafından baskılanır. TSH, bezde iyodun tutulumunu, koloidin sentezini ve bezin büyümesini uyarır (Guyton ve Hall, 2006).

Sigaranın tiroit fonksiyonu ve hacmi üzerine birçok etkileri vardır (Pontikides ve Krassas, 2002). Sigara, tiroit hastalıklarının gelişmesinde güçlü bir risk faktörüdür ve tiroit fonksiyonlarını inhibe veya stimüle edebilir. Graves hastalığı, graves oftalmopati, guatr ve tiroit hormon anormallikleri sigarayla bağlantılı olarak ortaya çıkabilmektedir (Kapoor ve Jones, 2005).

Yetişkinlerde sigaranın tiroit fonksiyonları ve boyutu üzerine etkisi yoktur yada hafif aktivatör etkisi vardır. Sigara içenlerde küçük guatrlar ile T₃ ve tiroglobulin seviyesinde hafif bir artış görülebilir (Utiger, 1998; Pontikides ve Krassas, 2002). Mekanizması tam anlaşılamamasına rağmen, nikotinin sempatik aktivasyona yol açtığı ve böylece tiroit hormon sekresyonunu arttırdığı zannedilmektedir Ayrıca sigarada bulunan tiyosiyanat ve 2,3-hidroxypridine gibi bazı maddeler normal tiroit fizyolojisini etkileyebilmektedir. (Christensen ve ark., 1984; Fisher ve ark., 1997) Tiyosiyanat potansiyel guatrojen bir maddedir. İyotun transportu ve organifikasyonunu engelleyerek ve bezden iyot çıkışını arttırarak guatra neden olmaktadır (Fukayama ve ark., 1992).

Tiroit hormon seviyesini etkileyen birçok faktör vardır. TSH seviyesi, iyot konsantrasyonu, tiroit otoantikorlarının varlığı, bazı guatrojen maddeler ve diğer faktörlerin (yaş, cinsiyet, vücut ağırlığı, sigara-alkol kullanımı) tiroit hormonları üzerine farklı etkileri vardır (Pontikides ve Krassas, 2002).

Sigaranın tiroit fonksiyonları ve tiroit hastalıklarıyla ilişkisinin incelendiği bir çalışmada, (42 ve 55 yaş grubu), sigara içen 1.555 (836 erkek, 719 kadın), sigara içmeyen 1.497 (560 erkek, 937 kadın) ve sigarayı bırakan 1.048 (604 erkek, 444 kadın) kişi araştırılmıştır. Çalışmanın sonucunda sigara içen kadınlarda non-toksik guatr ve toksik diffüz guatr oranının içmeyenlere göre belirgin şekilde yüksek olduğu ileri sürülmüştür (Ericsson ve Lindgarde, 1991). İsviçre’de 1983–1997 yılları arasında ortalama yaşı 27.5 olan 874.507 kadın üzerinde yapılan bir çalışmada sigara içenlerde içmeyenlere göre guatr ve tiroit nodülü oranının arttığı saptanmıştır. Özellikle toksik

guatr oranının, nontoksik guatra göre daha yüksek olduğu belirtilmiştir. Günlük içilen sigara sayısının bu riski etkilemediği, ancak endemik guatrın görüldüğü bölgelerde yaşayanlarda guatr ve tiroid nodülü görülme sıklığının arttığı saptanmıştır (Galanti ve ark., 2005).

2.3.1.2. Otoimmün tiroit hastalıkları ve sigara

Graves hastalığı ve Hashimoto tiroiditi, otoimmün tiroit hastalıkları olarak adlandırılmaktadır. Otoimmün tiroit hastalıklarının, genetik predispozisyon ve çevresel faktörlerin etkileşmesi ve immün sistemi aktive etmesi sonucu ortaya çıkan poligenetik ve multifaktöriyel hastalıklar olduğu düşünülmektedir (Pontikides ve Krassas, 2002). Sigara graves hastalığı riskini arttıran çevresel bir faktördür. Özellikle gravesli hastalarda, sigaraya bağlı olarak, graves oftalmopati riski ve şiddeti önemli ölçüde artmaktadır (Bertelsen ve Hedegus, 1994; Vestergaard, 2002). Sigaranın graves oftalmopati'nin oluşumunda nasıl rol oynadığı tam olarak anlaşılamamıştır. Ancak sigaranın TSH reseptörlerini etkileyerek, bu reseptörleri dış uyarılara karşı daha hassas ve immunojenik hale getirdiği sanılmaktadır. Bu da tiroit otoantijenlerine karşı toleransın azalmasına neden olmaktadır. Bu antijenlerin retroorbital dokularla etkileşime girmesi, dokuda hasara ve hastalığın ortaya çıkmasına neden olmaktadır (Utiger, 1998).

Sigaranın, graves hastalığı ve özellikle graves oftalmopati için önemli bir risk faktörü olduğuna dair önemli bulgular mevcuttur (Kapoor ve Jones, 2005). Sigara, radyoiodin tedavisi sonrası graves oftalmopati gelişme riskini arttırmakta ve glukokortikoid tedavisi ve orbital radyasyon tedavisinin etkinliğini azaltmaktadır (Bartalena ve ark., 1998).

Holm ve ark. (2005) oniki yıl boyunca izledikleri kadın katılımcılarda sigarayla graves hastalığı arasındaki ilişkiyi ortaya koymuşlardır. Sigarayla graves hastalığı arasında doz-yanıt ilişkisinin olduğunu, günlük içilen sigara sayısının ve sigara içilen yıl sayısının artmasıyla riskin de arttığını ileri sürmüşlerdir. Sigara içen Hashimoto tiroititli hastalarda kandaki tiyosiyanat düzeyinin artmasına rağmen, hipotiroidizm

görülebilmektedir. Özellikle sigara içen kadınlarda erkeklere göre bu risk 5–10 kat daha fazladır (www.doctorsandtobacco.org, 2008).

2.3.1.3. Sigara ve tiroit kanseri

Tiroit kanseri nadir görülen bir kanser çeşididir. Bütün malignensilerin % 1'inden ve malign tümörlere bağlı ölümlerin % 0.5'inden sorumludur. Ancak endokrin bez kanserleri arasında en yaygın olanıdır. Tiroit kanseri kadınlarda erkeklerden daha sık görülmektedir (Zivaljevic ve ark., 2004).

Sigarayla tiroit kanseri arasında negatif bir ilişki olduğunu savunan çalışmalar vardır. Kreiger ve Parkes (2000) yaptıkları bir vaka/kontrol çalışmasında (vaka grubunu tiroit kanserli hastalar, kontrol grubunu ise normal popülasyondan kişiler oluşturdu), sigaranın hem erkek hem de kadınlarda tiroit kanseri riskini azalttığını ileri sürmüşlerdir. Mack ve ark. (2003), sigara içme süresi ve sigara içme sıklığının artmasıyla orantılı olarak tiroit kanseri riskinin de azaldığını belirtmişlerdir. Sigaranın, bu koruyucu etkisinin farklı mekanizmalarla ortaya çıktığı sanılmaktadır. Sigara kullanan kişilerde, TSH düzeylerinin düşük seyretmesi ve sigaranın antiöstrojenik etkisi, üzerinde en çok durulan iki faktördür (Kapoor ve Jones, 2005). Silvera ve ark. (2005) ise, yaptıkları bir çalışmada sigara ve alkol kullanımının tiroit kanseri riskini değiştirmedığını ifade etmişlerdir.

2.3.2. Sigara, insülin direnci ve glukoz intoleransı

2.3.2.1. İnsülinin yapısı ve sentezi

İnsülin, pankreasın langerhans adacıklarının beta hücrelerinden salgılanır. Birbirine disülfid bağıyla bağlanmış iki aminoasit zincirinden oluşmaktadır. Beta hücrelerinin ribozomlarında, mRNA'ların aktivasyonu ile ilk önce preproinsülin üretilir. Preproinsülin daha sonra endoplazmik retikulum'da proinsüline çevrilerek vesiküller içinde golgi aygıtına taşınır. Burada yeralan proteazların etkisiyle insüline dönüştürülür ve veziküller içinde depolanır. İnsülin kana taşındığında büyük bir kısmı serbest halde

bulunur. İnsülinin plazma yarı ömrü yaklaşık 6 dakikadır. İnsülinin hedef hücrelerdeki reseptörlerle bağlanan kısmı dışında kalanı ise başta insülinaz enzimi olmak üzere dolaşımdan uzaklaştırılır. β hücrelerinin en duyarlı olduğu uyaran glukozdur. Bu hücrelerin yüzeyinde glukoreseptörler denilen glukozla özgü reseptörler mevcuttur. Ayrıca glukozun membran dış yüzünden içeri taşınmasını sağlayan glukoz taşıyıcıları (GLUT) bulunur (Guyton ve Hall, 2006).

İnsülin sekresyonunu uyaran başlıca madde glukoz'dur. Ancak bunun dışında aminoasitler, serbest yağ asitleri, ketonlar, cAMP yapımının artması, growth hormon, kortizol, parasempatik ve β adrenerjik stimülasyon ve gastrin, kolesistokinin ve sekretin gibi intestinal hormonlar da insülin salınımını uyaran faktörlerdir. İnsülin sekresyonunu inhibe eden faktörler ise; kan glukozunun düşmesi, açlık, somatostatin, adrenerjik stimülasyon ve leptin'dir (Guyton ve Hall, 2006).

2.3.2.2. İnsülinin metabolik etkileri

İnsülin, vücuttaki birçok metabolik olayın majör düzenleyicisidir. İnsülinin karbonhidrat ve lipid metabolizması ve protein sentezi üzerine etkileri vardır. İnsülin metabolik etkisini karaciğer, kas ve yağ dokusu olmak üzere başlıca üç dokuda gösterir.

İnsülinin karaciğere üzerine etkisi

İnsülin; karaciğerde, glikojen sentezini (glikogenezisi) artırır, glukoneogenezis ve glikojen yıkımını inhibe eder, glukoz üretimini azaltır, hücre membranlarındaki glukoz taşıyıcılarını arttırarak, glukoz alımını çoğaltır ve ayrıca fazla olan glukozu serbest yağ asitlerine dönüştürerek, kolesterol sentezini uyarır (Guyton ve Hall, 2006)

İnsülinin kaslar üzerine etkisi

İnsülin; kaslarda, aminoasit alımını uyarır ve ribozomal protein sentezini artırır, glukoz alımını uyarır ve glikojen sentezini (glikogenezisi) uyarır (Guyton ve Hall, 2006).

İnsülinin adipoz doku (yağ dokusu) üzerine etkisi

İnsülin; yağ dokusunda, hormon-duyarlı lipazın aktivitesini inhibite ederek dolaşımdaki yağ asitlerinin düzeyini azaltır, glukozun yağ hücreleri içine taşınımını ve metabolizmasını artırır (Guyton ve Hall, 2006).

2.3.2.3. Sigara ve insülin direnci

İnsülin direnci; insülinin kendisine duyarlı dokulardaki karbonhidrat, yağ ve protein metabolizmasını düzenleme yeteneğinin bozulmuş olduğunu anlatan bir deyimdir. İnsülin direnci derecesi kişiden kişiye değişir. İnsülin direnci olan bireylerde, belirli bir biyolojik fonksiyonun yerine getirilebilmesi için ihtiyaç duyulan insülin miktarı artmıştır. İnsülin direnci için normal konsantrasyondaki insülinin, normalden daha az biyolojik yanıt oluşturma durumudur da denebilir. Başka bir anlatım ile belirli bir konsantrasyondaki insülinin, glukoz uptake'ini uyarma etkisinin azalmasıdır. Normalde insülin, karaciğerde glukoneogenezi ve glukojenolizi inhibe ederek hepatik glukoz üretimini baskılar. Ayrıca, glukozu, kas ve yağ dokusu gibi periferik dokulara taşıyarak burada ya glikojen olarak depolanmasını ya da enerji üretmek üzere okside olmasını sağlar. İnsülin direncinde; insülinin karaciğer, kas ve yağ dokudaki bu etkilerine karşı direnç oluşarak hepatik glukoz sekresyonu bozulur. Kas ve yağ dokusunda da, insülin aracılığı ile olan glukoz dağılımı azalır. Bu durumda oluşan insülin direncini karşılayacak ve dolayısıyla normal biyolojik yanıtı sağlayacak kadar insülin salgısı artışı ile metabolik durum kompanze edilir. Böylelikle hipergliseminin önlenmesi için beta hücreleri, sürekli olarak insülin salgısını artırmaya yönelik bir çaba içerisine girer. Sonuçta normoglisemi sağlanırken insülin düzeylerinde de 1,5-2,0 kat hatta bazen daha da yüksek bir seviye oluşur (www.istanbulsaglik.gov.tr, 2008).

Sigara insülin direnci gelişmesine neden olarak, kardiyovasküler hastalıkların gelişme riskini artırır. Sürekli sigara kullananlarda glukoz toleransında önemli derecede bozulma ve hiperinsülinemi görülür (Fratı ve ark., 1996). Ayrıca sigaranın Tip II diyabet gelişmesinde bir risk faktörü olduğu belirtilmektedir (Rimm ve ark., 1993; Kawakami ve ark., 1997; Beziaud ve ark., 2004; Rimm ve ark., 1995; Foy ve ark.,

2005). Sigara içen kadın ve erkeklerde diyabet gelişme riski % 50 artmaktadır (Eliasson, 2003).

Sigaranın insülin direnci gelişimine nasıl katkıda bulunduğu tam olarak anlaşılamamışsa da, bunda nikotin, karbonmonoksit ve sigarada bulunan diğer toksik maddelerin doğrudan yada dolaylı yoldan etkilerinin olduğu zannedilmektedir. Başka bir görüşe göre ise sürekli sigara içenlerde vasküler değişiklikler meydana gelmekte (arteriyel spazm ve ateroskleroz), sonuçta iskelet kaslarına giden kan akımının azalması, endotel fonksiyonunu bozarak, insülin aracılı glukoz dağılımını azaltmaktadır (Facchini ve Hollenbeck, 1992; Benowitz, 2003). Başka bir olası mekanizma ise nikotinin sempatik sinir sistemini aktive ederek insülin direnci gelişmesine neden olduğudur. Nikotin, sempatik sinir sistemini aktive ederek katekolamin salınımını artırır. Katekolamin seviyelerinin sürekli yüksek olması, hücrel insülin reseptörlerinin ve glukoz taşıyıcı proteinlerin sayısını azaltmakta ve insülin direncinin ortaya çıkmasına neden olmaktadır (Smith ve ark. 1992).

Nikotin, kortikosteroidlerin ve growth hormonun salınımını arttırarak da insülin resistansı gelişmesine katkıda bulunur. Sigara kullananlarda insülin resistansı ile ilişkili olarak serbest yağ asidi ve trigliserit düzeyleri de yüksektir. Artmış plazma serbest yağ asidi düzeylerinin insülin direncine neden olduğu ve insülin aracılıklı glukoz dağılımını bozduğu yönünde bulgular vardır. Bazı çalışmalarda ise hem insülin direnci hem de lipit intoleransının birlikte görüldüğü ifade edilmektedir (Benowitz, 2003; Eliasson ve ark., 1997). Sigaranın doğrudan insülin reseptörlerinin afinitesini azaltarak, periferik insülin etkinliğini azalttığını gösteren çalışmalar da vardır (Borissova ve ark., 2004). Ayrıca sigaranın pankreas dokusu üzerine doğrudan toksik etkisinin olması ve sigara içenlerde görülen yüksek kadmiyum düzeyleri de insülin sekresyonunda bozulmaya neden olmakta ve çeşitli pankreas hastalıklarının ortaya çıkma riskini arttırmaktadır (www.doctorsandtobacco.org, 2008). Nitekim yapılan bazı çalışmalarda sigara içenlerde ve diabetiklerde pankreas kanseri riskinin artmış olduğu belirtilmektedir (Rimm ve ark., 1995).

Hiperinsülinemi, dislipidemi ve endotelial disfonksiyon insülin direncinin karakteristik bulgularıdır ve bütün bu anormallikler kardiyovasküler hastalık riskini

arttıran faktörlerdir (Reaven ve Tsao, 2003). Amerika Birleşik Devletlerinde her yıl 140.000 kişinin kardiyovasküler hastalıklardan dolayı erken yaşta öldüğü ve bu ölümlerin % 30'unun sigarayla bağlantılı olduğu belirtilmektedir. Sigaranın damar çapını daraltarak ve ateroskleroza hızlandırarak kardiyovasküler hastalıkları ortaya çıkardığı sanılmaktadır. (Burns, 2003). Aktif olarak sigara içmeyip, çevresindeki sigara dumanına maruz kalan kişilerde de iskemik kalp hastalıklarından ölme oranı % 30 oranında artmaktadır. Bunun mekanizması çok açık değildir. Ancak pasif olarak sigara dumanına maruz kalan kişilerde, trombosit fonksiyonlarının aktive olduğu ve endotelial disfonksiyon geliştiği ve sonuçta kardiyovasküler hastalıkların ortaya çıktığı ileri sürülmektedir. Ayrıca aktif olarak sigara içenlerde plazma fibrinojen düzeylerinin artması, HDL düzeyinin azalması ve karboksihemoglobin artışı da kardiyovasküler hastalık riskini arttıran faktörlerdir (Law ve Wald, 2003).

2.3.3. Sigara ve osteoporoz

Osteoporoz, yaşlılarda kemik kaybı ve patolojik kırıklara yol açan ve özellikle gelişmiş ülkelerde önemli bir halk sağlığı problemi haline gelen bir hastalıktır. Kemik kırıkları, özellikle kalça ve omurgada görülmektedir ve her yıl bu yüzden büyük ekonomik kayıplar ortaya çıkmaktadır. Sadece Amerika'da, bu yüzden her yıl 14 milyar dolar ekonomik kayıp meydana gelmektedir. Çevresel faktörlerden biri olan sigara, yaşlı erkek ve kadınlarda osteoporoz riskini arttırmaktadır (Watts, 1999; Rapuri ve ark., 2000).

Sigara, osteoporoz için önemli bir risk faktörüdür. Sigara kullananlarda kemik kaybı meydana gelmekte, sonuçta kemiklerin kırılma eğilimi artmaktadır. Sigara kullananlarda, kullanmayanlarla karşılaştırıldığında kalsiyum emiliminin daha az olduğu ifade edilmektedir. Bu durum, serum kalsitrol ve paratiroid hormon oranlarının düşük olmasına bağlanabilir (Brot ve ark., 1999). Ayrıca sigarada bulunan polisiklik aromatik hidrokarbonların overoktemi geçiren ratlarda kemik kaybına neden olduğu bulunmuştur (Lee ve ark., 2002). Bunların dışında; sigaranın antiöstrojenik etkisi, sigara kullananlarda kortizol düzeylerinin yüksek olması, erken menapoz, serum adrenal androjen seviyelerinin değişmesi, tiroit hormonlarının yükselmesi, D vitamini

metabolizmasının değişmesi ve sigaranın kemikler üzerine doğrudan toksik etkisinin, osteoporoz riskini arttırdığı zannedilmektedir (www.doctorsandtobacco.org, 2008).

2.3.4. Sigara, cinsiyet hormonları ve fertilit 

Sigaranın  reme sistemi üzerine önemli etkileri vardır. Kad nlar da doza bağlı olarak over fonksiyonlarını baskılamakta, gebeliğin oluşumu ve devamını zorlaştırmaktadır. Sigaranın antiöstrojenik etkisi bulunmaktadır. Sigaranın içinde bulunan nikotin, kadmiyum ve poliaromatik hidrokarbonların östrojen sentezi ve metabolizmasını, oositleri ve granuloza luteal fonksiyonlarını etkilediği sanılmaktadır. Sigara fallop tüplerinin fonksiyonlarını bozarak ve konsepsiyon ürününün uterusu ulaşmasını engelleyerek fertilit yi etkilemektedir. Ayrıca sigara kullanan kad nlar da görülen yüksek abortus oranlarının, sigarada bulunan nikotin, kadmiyum ve poliaromatik hidrokarbonların doğrudan trofoblast invazyonu ve proliferasyonunu olumsuz etkilemesiyle ilişkili olduğu ileri sürülmüştür (Shiverick ve Salafia, 1999).

Sigara içenlerde östrojene bağlı normal fizyolojik süreçler de etkilenmektedir. Sigara içen kad nlar da, menstruasyon düzensizlikleri daha sık görülmektedir. Günlük sigara tüketimi 20 ve üzerinde olan kad nlar da folliküler fazın kısalması nedeniyle siklusta kısalma ve düzensizlikler görülmektedir (Windham ve ark., 1999). Günlük içilen sigara sayısıyla bağlantılı olarak menstrual düzensizlik de artmaktadır (Kato ve ark., 1999). Sigara kullanan kad nlar da kullanmayanlara göre ortalama 2 yıl daha erken menapoz görülmektedir (www.doctorsandtobacco.org, 2008). Buna bağlı sıcak basmaları da bu kişilerde daha sık görülmektedir (Staropoli ve ark., 1998; Cooper ve ark. 1999).

Sigaranın antiöstrojenik etkisinden dolayı östrojene bağlı olarak ortaya çıkan bazı hastalıklar, sigara kullananlarda daha az görülmektedir. Sigara kullanan kad nlar da endometrial kanser prevelansı daha azdır. Postmenapozal dönemde olan ve sigara kullanan kad nlar da, kullanmayanlara göre endometriyal kanser riskinin daha az olduğu belirtilmektedir (Weiderpass ve Baron, 2001; Newcomer ve ark., 2001). Özellikle uzun süreli ve günde bir paketten (20 ve üzeri) fazla sigara içen kad nlar da riskin önemli

derecede azaldığı ifade edilmektedir (Terry ve ark., 2002). Genç kadınlarda sık görülen ve östrojene bağlı olarak ortaya çıkan endometriozis, uterin fibroidler, hiperemezis gravidarum, benign meme hastalıkları gibi problemler sigara kullananlarda daha az görülmektedir (Shiverick ve Salafia, 1999; Baron ve ark, 1990). Sigarayla meme kanseri arasındaki ilişki konusunda çelişkili bilgiler vardır. Sigaranın antiöstrojenik etkisi riski azaltırken, sigarada bulunan toksik bazı maddeler riski arttırmaktadır. Genetik faktörlerin de etiyolojide çok önemli rol oynadığı hatırlanmalıdır (Kapoor ve Jones, 2005). Sigaraya başlama yaşıyla, meme kanseri oluşma riski arasında da pozitif bir ilişki olduğu belirtilmektedir. Özellikle 17 yaşından önce sigaraya başlayan kadınlarda sigara içme süresi, ilk doğum yaşı, menapoz yaşı, alkol tüketimi ve obezite gibi faktörler göz önüne alınmaksızın, meme kanseri riskinin sigara içmeyenlere göre hafifçe arttığı belirtilmektedir (Egan ve ark., 2002). Ayrıca ilk gebeliğinden önce sigaraya başlayan kadınlarda riskin, içmeyenlere göre önemli derecede arttığı ileri sürülmektedir (Al-Delaimy ve ark., 2004).

2.3.5. Sigara ve testosteron

Sigara, erkeklerde sperm konsantrasyonunu ve spermilerin motilitesini azaltarak infertiliteye neden olabilmektedir. Sigaranın testosteron düzeyine etkisiyle ilgili çelişkili bilgiler vardır. Sigara kullanan erkeklerde total ve serbest testosteron düzeyinin artabileceği (Trummer ve ark., 2002; Field ve ark., 1994), yada azalabileceği belirtilmektedir (Klaiber ve Broverman, 1988). Sigaranın leydig hücrelerinde dejenerasyona yol açarak testosteron düzeylerini düşürdüğü sanılmaktadır (Yardımcı ve ark., 1997). Ayrıca intrauterin dönemde sigaraya maruz kalan fetüste gonadal gelişim olumsuz etkilenmektedir. Sigarada bulunan poliaromatik hidrokarbonlar sertoli hücrelerinde yıkıma neden olmakta ve bu hücrelerin replikasyonunu bozmaktadır. Sertoli hücrelerinin azalması, yetişkin çağa gelen bu kişilerde sperm volümünün azalmasına neden olmaktadır (Bonde ve Storgaard, 2002).

2.3.6. Sigara ve hipofiz hormonları

Sigara birçok ön ve arka hipofiz hormonunun salınımını stimüle ederek, serum adrenokortikotrofik hormon (ACTH), growth hormon, antidiüretik hormon (ADH) ve folikül stimulan hormon (FSH) seviyelerini yükseltmektedir (Seyler ve ark.,1986; Gossain ve ark., 1986; Wilkins ve ark., 1982). Bu çalışmaların hepsi erkeklerde yapılmış olmasına rağmen, benzer hormonal cevaplar kadınlarda da beklenebilir. Bu etkilerin ortaya çıkmasına neden olan dört mekanizma vardır. Birincisi sigaranın neden olduğu bulantı, kortizol, growth hormon, prolaktin ve antidiüretik hormon seviyelerinde yükselmeye neden olmaktadır (Seyler ve ark., 1986). Bulantıyla birlikte ortaya çıkan nörokimyasal olaylar, beyindeki bulantı merkezi tarafından düzenlenmektedir ve nikotin beyindeki bulantı merkezini uyarmaktadır. Bu uyarı sonucunda bulantı ve kusma, ayrıca kortizol seviyelerinde artış görülmektedir. Ayrıca, nikotin cAMP yapımını uyararak bu hormonların seviyelerini yükseltmektedir (Gossain ve ark., 1986). Nikotinin doğrudan etkisiyle yada bazı nörotransmitterleri serbestleştirerek ön hipofiz yada hipotalamusu uyarması da bu hormon seviyelerini yükseltebilmektedir (Kapoor ve Jones, 2005).

2.3.6.1. ACTH ve kortizol

Sigarada bulunan nikotin, nikotinik kolinerjik reseptörlere bağlanarak beyin sisteminde birçok önemli değişiklikler yapmaktadır. Bu sistemlerden biri de hipotalamus-hipofiz-adrenal bez eksenidir. Nikotin, hipotalamusun paraventricüler nükleusundan salgılanan kortikotropin serbestleştirici hormon (CRH) salınımını stimüle ederek, hipofiz bezinde ACTH yapımını uyarır. Salınan ACTH ise adrenal bezi uyararak kortizol yapımını uyarır (Rohleder ve Kirschbaum, 2006). Böylece nikotin hem insanlarda hem de hayvanlarda ACTH ve kortikosteron/kortizol yapımını uyarır (Lutfy ve ark., 2006; Friedman ve ark., 1987). Nikotinin bu uyarıcı etkisi doza bağlı olarak ortaya çıkmaktadır. Düşük dozda (1 mg) nikotin içeren sigaraların bu hormon düzeylerini önemli şekilde arttırmadığı ancak yüksek oranda nikotin içeren (15 mg) sigaraların ACTH ve kortizol oranlarını ciddi şekilde arttırdığı ifade edilmektedir (Mendelson ve ark., 20005). Günlük içilen sigara sayısının, bu hormon düzeylerini etkileyip etkilemediğini belirlemek amacıyla yapılan bir çalışmada ise, günde 20 adet ve

üzerinde sigara içen kişilerde kortizol seviyelerinin anlamlı şekilde yükseldiği ancak ACTH seviyelerinde önemli bir değişiklik olmadığı belirtilmektedir (Arbol ve ark., 2000).

2.3.6.2. Prolaktin

Uzun süre sigara kullananlarda prolaktin inhibisyonu görülmektedir. Bu inhibitör etki, muhtemelen dopamin salgılayan nöronlardaki nikotinik reseptörlerin aktivasyonu ile olmaktadır (Fuxe ve ark., 1989). Böylece sigara kullananlarda, kullanmayanlara göre prolaktin seviyesi daha düşük seyretmektedir (Trummer ve ark., 2002; Weigert ve ark., 1999). Bu da fertilitiyi azaltmaktadır. Yine başka bir çalışmada günlük 10 adet veya üzerinde sigara içen, infertil kadın ve erkeklerde, prolaktin seviyelerinin % 20-22 oranında düştüğü belirtilmektedir (Andersen ve ark., 1984). Ayrıca laktasyon döneminde sigara içen kadınlarda, anne sütü volümünün azaldığı ve buna bağlı olarak da bebeğin yetersiz beslendiği ve sonuçta bebekte gelişme geriliğinin ortaya çıktığı ifade edilmektedir (Vio ve ark., 1991).

2.3.6.3. Büyüme hormonu

Sigaranın, büyüme hormonu düzeyi üzerine etkileriyle ilgili birbirinden farklı sonuçlar gösteren çalışmalar vardır. Nikotin büyüme hormonu düzeyi üzerine etkilerini araştırmak için yapılan bir çalışmada, nikotin bandı kullanan kadın katılımcılarda, büyüme hormon düzeyinin düşük olduğu belirtilmektedir (Morgan ve ark., 2004). Sigara kullanan, doğum yapmış kadınlarda ve yenidoğan bebeklerinde yapılan bir çalışmada ise, maternal büyüme hormonu düzeyi ve kord kanındaki IGF-I (insülin benzeri büyüme faktörü) düzeyinin, sigara kullanmayanlarla karşılaştırıldığında daha düşük olduğu ifade edilmektedir (Coutant ve ark., 2001). Ancak başka bir çalışmada ise, sigara kullanan gebe kadınlarda, gebeliğin 30–37 haftaları arasında fetüste büyüme hormonu ve IGF-I seviyelerinde belirgin artış olduğu bildirilmektedir (Beratis ve ark., 1994). Bu hormonal anormallikler plasental kan akımının azalmasından dolayı gelişen fetal distres nedeniyledir. Nikotin doğrudan etkisi de diğer bir

olasılıktır (Kapoor ve Jones, 2005). Ratlarda yapılan bir çalışmada ise sigaranın büyüme hormon düzeyini etkilemediği belirtilmektedir (Gossain ve ark., 1986).

2.3.6.4. Gonadotropinler

Düzenli sigara kullanan kadınlarda (aktif veya pasif) FSH konsantrasyonu yükselmektedir (Velasco ve ark., 1990). Bu durum erken menapoza neden olmaktadır. Yapılan başka bir çalışmada ise sigara kullanan ve kullanmayan kadınlarda FSH seviyeleri arasında önemli bir fark saptanmazken, lüteinleştirici hormon (LH) seviyelerinin sigara kullanan kadınlarda, sigara kullanmayan kadınlara göre daha yüksek olduğu belirtilmektedir (Weigert ve ark., 1999). Erkeklerde yapılan bazı çalışmalarda ise sigaranın gonadotropin seviyeleri üzerine etkili olmadığı ifade edilmektedir (Andersen ve ark., 1984).

2.3.6.5. ADH

Yapılan çeşitli çalışmalarda sigara kullananlarda ADH seviyesi yüksek bulunmuştur (Seyler ve ark., 1986). Bu durum akut hipertansif cevaba yol açar. Nikotin intravenöz yolla verildiğinde ADH seviyesini değiştirmemektedir. Buna karşın solunum yolu epitelindeki duysal sinir sonlanmaları sigara tarafından irrite edildiğinde ADH salınımı meydana gelmekte böylece serum ADH seviyesi yükselmektedir (Fuxe ve ark., 1989).

2.3.7. Sigara ve gebelik

Hamilelik döneminde sigara kullanımının fetüs üzerine de zararlı etkileri vardır. Tiyosiyanatın anneden bebeğe pasif transferi sonucu tiroit hacmi ve fonksiyonları değişmektedir. Bundan başka annenin sigara içmesi katekolamin yapımını arttırdığı için, fetoplasental üniteye perfüzyon yetersizliğine yol açmaktadır. Bu da intrauterin gelişme geriliği başta olmak üzere birçok probleme yol açmaktadır (Kapoor ve Jones, 2005). Gebelikte sigara içen annelerin bebeklerinde doğum sırasında kordon kanında ve doğumdan bir yıl sonraki süre içinde kanda tiroglobulin ve tiyosiyanat

konsantrasyonlarının yüksek olduğu ileri sür÷lmektedir. Aynı çalışmada annesi sigara içmeyen ama babası sigara içen yenidoğan bebeklerde kord serum tiroglobulin seviyesinin yüksek olduğu belirtilmektedir. Serum tiroit hormonlarında ise bir farklılık gözlenmediği ifade edilmektedir (Gasparoni ve ark., 1998). Bu da pasif içiciliğin de aktif sigara içimi ile aynı oranda zararlı olduğunu göstermektedir. Başka bir çalışmada ise, annesi sigara içen yenidoğan bebeklerde serum T₄ seviyesinin yüksek olduğu, TSH seviyesinin ise düşük olduğu belirtilmektedir (Meberg ve Marstein, 1986). Ayrıca annesi sigara içen bebeklerde perinatal ve neonatal ölüm oranı artmaktadır. Bu bebeklerin prematüre ve düşük doğum ağırlıklı doğma ihtimali artmaktadır ve konjenital malformasyon (yarık dudak yada damak) riski de artmaktadır (www.doctorsandtobacco.org, 2008).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Gereç

3.1.1. Grupların oluşturulması

Çalışmaya 18–25 yaşları arasında toplam 80 öğrenci katıldı. Katılımcıların 40 tanesi kadın, 40 tanesi erkek olarak seçildi. Sigara kullanan toplam 50 öğrenci (25 erkek ve 25 kadın) vaka grubunu, sigara kullanmayan toplam 30 öğrenci (15 erkek ve 15 kadın) ise kontrol grubunu oluşturdu. Çalışmaya başlamadan önce, Yüzüncü Yıl Üniversitesi, Bilim ve Etik Kurulu tarafından etik onayı alındı. Katılımcıların her birine çalışma hakkında bilgi vermek için aydınlatılmış onam formu okutuldu ve çalışmaya gönüllü olarak katıldıklarına dair yazılı onayları alındı. Gruplar oluşturulurken, diyet yapmayan, bir hastalığa ait ilaç kullanmayan, hipertansiyon, diyabetes mellitus, solunum sistemi rahatsızlığı ve tiroit bezine ilişkin herhangi bir rahatsızlığı olmayan kişiler seçildi. Ayrıca katılımcıların hepsi bekar olup kadınlarda herhangi bir gebelik durumu bulunmamaktaydı. Sigara kullanan kadın ve erkek katılımcıların en az 5 yıldır sigara kullanıyor olmaları ve günlük sigara tüketiminin ortalama 20 adet civarında olması kriter olarak seçildi. Katılımcıların yaş, boy, kilo, varolan herhangi bir hastalık durumları (kalp, akciğer, böbrek hastalıkları) ve sigara içme alışkanlıkları yazılı bir anketle araştırıldı. Kontrol ve sigara kullanan gruplarda; yaş, boy, kilo ve beden kitle indeksleri (BKİ) birbirine yakın olan bireyler çalışma kapsamına alındı. Çalışmaya alınan katılımcılara ait tanımlayıcı özellikler Tablo 1’de gösterilmektedir.

3.1.2. Kullanılan araç ve gereçler

Mikroplate Eliza cihazı (KHB ST-360 otomatik, Shayhai Kehua Laboratory System Co, Ltd, Çin)

Free T₃ Eliza kiti (96 testlik) (Monobind Inc., Lake Forest, CA 92630, USA)

Free T₄ Eliza kiti (96 testlik) (Monobind Inc., Lake Forest, CA 92630, USA)

Total T₃ Eliza kiti (96 testlik) (Monobind Inc., Lake Forest, CA 92630, USA)

Total T₄ Eliza kiti (96 testlik) (Monobind Inc., Lake Forest, CA 92630, USA)

TSH Eliza kiti (96 testlik) (Monobind Inc., Lake Forest, CA 92630, USA)

İnsülin Eliza kiti (96 testlik) (INS-EASİA, BioSource, Europe S.A., Rue de l'Industrie, 8, B-1400 Nivelles, Belgium)

Kan şekeri ölçüm cihazı (Optium Xceed, Medisense Uk Ltd, 14/15 Eyston Way, Abingdon, Oxon)

Kan şekeri ölçüm stripleri (Optium plus Medisense Uk Ltd, 14/15 Eyston Way, Abingdon, Oxon)

Tablo 1. Çalışmaya alınan katılımcılara ait tanımlayıcı özellikler.

ÖZELLİKLER	SİĞARA KULLANAN		SİĞARA KULLANMAYAN	
	Erkek	Kadın	Erkek	Kadın
Sayı	25	25	15	15
Yaş (yıl)	22.60	22.60	21.13	21.93
Boy (cm)	174.24	165.12	172.86	165.60
Kilo (kg)	68.24	55.96	66.66	56.66
BKİ (kg/m ²)	22.43	20.48	22.28	20.66
Günlük sigara tüketimi	1 paket	1 paket	-----	-----
Sigara kullanım süresi	5–6 yıl	5–6 yıl	-----	-----

3.2. Yöntem

3.2.1. Kan alınması ve kanların analiz edilmesi

Çalışmaya katılan kişilerden en az 12 saatlik bir açlık döneminin ardından kan alındı. Kan almak için koldaki antekübital venler tercih edildi. Her bir katılımcıdan ortalama 5 cc kan alınarak biyokimya tüplerine konuldu. Alınan kanlar 5.000 devirde 10 dk santrifüj edildikten sonra, serumları ayrıldı ve analiz edileceği güne kadar - 80 °C'de saklandı. Hormon analizleri monoklonal antikorlar kullanılarak enzim bağlantılı immunosorbent assay (ELİSA) yöntemi ile yapıldı.

fT₃ ölçümü

Ölçüm amacıyla önce reaktifler hazırlandı.

Wash buffer (yıkama tamponu) hazırlama: 20 ml wash buffer 1.000 ml distile suya tamamlanarak hazırlandı. Sonra substrat (kromojen), bozulmaması için pipetlemeden 5 dk önce hazırlandı. Her numune için 100 µl substrat kullanıldı.

Kitler oda sıcaklığına getirildikten sonra reaktifler karıştırıldı. Kalibrasyon için kalibrator kullanıldı. Kalibrator ve numune sayısı kadar kuyucuk hazırlandı. Kuyucuklara sırasıyla a(0), b(1.5), c(3.2), d(6.5), e(15), f(20), 50 µl kalibrator pipetlendi. Tüm numuneler 50 µl olarak pipetlendi. Tüm kuyucuklara 100 µl fT₃ enzyme reagent pipetlendi. Kuyucukların üzeri kapatıldı ve 20-30 saniye kadar karıştırıldıktan sonra oda sıcaklığında 60 dk inkübe edildi. İnkübasyondan sonra 300 µl ile 5 kez yıkama yapıldı. Yıkamadan sonra kuyucukta kesinlikle sıvı damlası kalmamasına özen gösterildi ve üzerindeki fazla sıvı kurutma kağıdıyla alındı. Her kuyucuğa hazırlanan 100 µl substrat pipetlendi. Oda sıcaklığında tekrar 15 dk boyunca inkübe edildi. Sonra 50 µl top solution (durdurma solusyonu) pipetlenerek eklendi. Bir süre (15-20 sn) karıştırıldı. Sonuçlar en geç 30 dk içinde 450 nm de okutuldu. Oluşan kalibrasyon eğrisine göre sonuçlar değerlendirildi. fT₃ için referans aralığı 1.4–4.2 pg/ml olarak alındı.

tT₃ ölçümü

Ölçüm amacıyla önce reaktifler hazırlandı.

Wash buffer (yıkama tamponu) hazırlama: 20 ml wash buffer 1.000 ml distile suya tamamlanarak hazırlandı. Sonra substrat (kromojen) hazırlandı. Substratın bozulmaması için pipetlemeden 5 dk önce hazırlandı. Her numune için 100 µl substrat kullanıldı. Sonra her numune için 100 µl konjugat hazırlandı. tT₃ enzyme conjugate ve tT₃/T₄ conjugate buffer 1:11 oranında dilue edilerek kullanıldı.

Kitler oda sıcaklığına getirildikten sonra reaktifler karıştırıldı. Kalibrasyon için kalibrator kullanıldı. Kalibrator ve numune sayısı kadar kuyucuk hazırlandı. Kuyucuklara sırasıyla a(0), b(0.5), c(1.0), d(2.5), e(5.0), f(7.5), 50 µl kalibrator pipetlendi. Tüm numuneler 50 µl olarak pipetlendi. Tüm kuyucuklara 100 µl tT₃ enzyme reagent pipetlendi. Kuyucukların üzeri kapatıldı ve 20–30 saniye kadar karıştırıldıktan sonra oda sıcaklığında 60 dk inkübe edildi. İnkübasyondan sonra 300 µl ile 5 kez yıkama yapıldı. Yıkamadan sonra kuyucukta kesinlikle sıvı damlası kalmamasına özen gösterildi ve üzerindeki fazla sıvı kurutma kağıdıyla alındı. Her kuyucuğa hazırlanan 100 µl substrat pipetlendi. Oda sıcaklığında tekrar 15 dk boyunca inkübe edildi. Sonra 50 µl stop solution (durdurma solusyonu) pipetlenerek eklendi. Bir süre (15-20 sn) karıştırıldı. Sonuçlar en geç 30 dk içinde 450 nm de okutuldu. Oluşan kalibrasyon eğrisine göre sonuçlar değerlendirildi. tT₃ için referans aralığı 0.52–1.85 ng/ml olarak alındı

fT₄ ölçümü

Ölçüm amacıyla önce reaktifler hazırlandı.

Wash buffer (yıkama tamponu) hazırlama: 20 ml wash buffer 1.000 ml distile suya tamamlanarak hazırlandı. Sonra substrat (kromojen) hazırlandı. Substratın bozulmaması için pipetlemeden 5 dk önce hazırlandı. Her numune için 100 µl substrat kullanıldı.

Kitler oda sıcaklığına getirildikten sonra reaktifler karıştırıldı. Kalibrasyon için kalibrator kullanıldı. Kalibrator ve numune sayısı kadar kuyucuk hazırlandı. Kuyucuklara sırasıyla a(0), b(0.4), c(1.1), d(2.2), e(4.1), f(8.0), 50 µl kalibrator pipetlendi. Tüm numuneler 50 µl olarak pipetlendi. Tüm kuyucuklara 100 µl fT₄ enzyme reagent pipetlendi. Kuyucukların üzeri kapatıldı ve 20–30 saniye kadar karıştırıldıktan sonra oda sıcaklığında 60 dk inkübe edildi. İnkübasyondan sonra 300 µl ile 5 kez yıkama yapıldı. Yıkamadan sonra kuyucukta kesinlikle sıvı damlası kalmamasına özen gösterildi ve üzerindeki fazla sıvı kurutma kağıdıyla alındı. Her

kuyucuğa hazırlanan 100 µl substrat pipetlendi. Oda sıcaklığında tekrar 15 dk boyunca inkübe edildi. Sonra 50 µl stop solution (durdurma solusyonu) pipetlenerek eklendi. Bir süre (15–20 sn) karıştırıldı. Sonuçlar en geç 30 dk içinde 450 nm de okutuldu. Oluşan kalibrasyon eğrisine göre sonuçlar değerlendirildi. fT₄ için referans aralığı 0.76–2.24 ng/dl olarak belirlendi.

tT₄ ölçümü

Ölçüm amacıyla önce reaktifler hazırlandı.

Wash buffer (yıkama tamponu) hazırlama: 20 ml wash buffer 1.000 ml distile suya tamamlanarak hazırlandı. Sonra substrat (kromojen) hazırlandı. Substratın bozulmaması için pipetlemeden 5 dk önce hazırlandı. Her numune için 100 µl substrat kullanıldı. Sonra her numune için 100 µl konjugat hazırlandı. tT₃ enzyme conjugate ve total t3/t4 conjugate buffer 1:11 oranında dilue edilerek kullanıldı.

Kitler oda sıcaklığına getirildikten sonra reaktifler karıştırıldı. Kalibrasyon için kalibrator kullanıldı. Kalibrator ve numune sayısı kadar kuyucuk hazırlandı. Kuyucuklara sırasıyla a(0), b(2.0), c(5.0), d(10.0), e(15.0), f(25.0), 50 µl kalibrator pipetlendi. Tüm numuneler 50 µl olarak pipetlendi. Tüm kuyucuklara 100 µl tT₄ enzyme reagent pipetlendi. Kuyucukların üzeri kapatıldı ve 20–30 saniye kadar karıştırıldıktan sonra oda sıcaklığında 60 dk inkübe edildi. İnkübasyondan sonra 300 µl ile 5 kez yıkama yapıldı. Yıkamadan sonra kuyucukta kesinlikle sıvı damlası kalmamasına özen gösterildi ve üzerindeki fazla sıvı kurutma kağıdıyla alındı. Her kuyucuğa hazırlanan 100 µl substrat pipetlendi. Oda sıcaklığında tekrar 15 dk boyunca inkübe edildi. Sonra 50 µl stop solution (durdurma solusyonu) pipetlenerek eklendi. Bir süre (15–20 sn) karıştırıldı. Sonuçlar en geç 30 dk içinde 450 nm de okutuldu. Oluşan kalibrasyon eğrisine göre sonuçlar değerlendirildi. tT₄ için referans aralığı 4.4–11.6 µg/dl olarak belirlendi.

TSH ölçümü

Ölçüm amacıyla önce reaktifler hazırlandı.

Wash buffer (yıkama tamponu) hazırlama: 20 ml wash buffer 1.000 ml distile suya tamamlanarak hazırlandı. Sonra substrat (kromojen) hazırlandı. Substratın bozulmaması için pipetlemeden 5 dk önce hazırlandı. Her numune için 100 µl substrat kullanıldı.

Kitler oda sıcaklığına getirildikten sonra reaktifler karıştırıldı. Kalibrasyon için kalibrator kullanıldı. Kalibrator ve numune sayısı kadar kuyucuk hazırlandı. Kuyucuklara sırasıyla a(0), b(0.5), c(2.5), d(5), e(10), f(20), g(40) 50 µl kalibrator pipetlendi. Tüm numuneler 50 µl olarak pipetlendi. Tüm kuyucuklara 100 µl TSH enzyme reagent pipetlendi. Kuyucukların üzeri kapatıldı ve 20–30 saniye kadar karıştırıldıktan sonra oda sıcaklığında 60 dk inkübe edildi. İnkübasyondan sonra 300 µl ile 5 kez yıkama yapıldı. Yıkamadan sonra kuyucukta kesinlikle sıvı damlası kalmamasına özen gösterildi ve üzerindeki fazla sıvı kurutma kağıdıyla alındı. Her kuyucuğa hazırlanan 100 µl substrat pipetlendi. Oda sıcaklığında tekrar 15 dk boyunca inkübe edildi. Sonra 50 µl stop solution (durdurma solusyonu) pipetlenerek eklendi. Bir süre (15–20 sn) karıştırıldı. Sonuçlar en geç 30 dk içinde 450 nm de okutuldu. Oluşan kalibrasyon eğrisine göre sonuçlar değerlendirildi. TSH için referans aralığı 0.28–6.82 µIU/ml olarak belirlendi.

İnsülin ölçümü

Ölçüm amacıyla önce reaktifler hazırlandı.

Wash buffer (yıkama tamponu) hazırlama: 10 ml wash buffer 2.000 ml distile suya tamamlanarak hazırlandı. Sonra substrat (kromojen) hazırlandı. Substratın bozulmaması için pipetlemeden 5 dk önce hazırlandı. Her numune için 200 µl substrat kullanıldı.

Kitler oda sıcaklığına getirildikten sonra reaktifler karıştırıldı. Kalibrasyon için kalibrator kullanıldı. Kalibrator ve numune sayısı kadar kuyucuk hazırlandı. Kontrol ve numune kuyucuklarına sırasıyla 50 µl kalibrator pipetlendi. Sonra her kuyucuğa 50 µl anti-INS-HRP konjugat pipetlendi. Oda ısısında, 30 dakika yatay pozisyonda, 700 rpm'de çalkalanarak inkübe edildi. İnkübasyondan sonra her kuyucuğa 0.4 ml yıkama solusyonu verilerek 3 kez yıkama yapıldı. Her kuyucuğa hazırlanan 200 µl substrat pipetlendi. Oda sıcaklığında tekrar 15 dk boyunca 700 rpm'de çalkalanarak inkübe edildi. Sonra 50 µl stop solution (durdurma solusyonu) pipetlenerek eklendi. Bir süre (15–20 sn) karıştırıldı. Sonuçlar en geç 1 saat içinde 450 nm de okutuldu. Oluşan kalibrasyon eğrisine göre sonuçlar değerlendirildi.

Kan şekeri ölçümü için, kan şekeri ölçüm cihazı (glukometre) kullanıldı. Glukometrenin tahlil aralığı 20–500 mg/dl aralığındaydı. Açlık kan şekerinin normal değerleri 74-106 mg/dl arasında belirlendi. Ölçümden önce parmaklarda kapiller dolaşımı arttırmak ve parmakların temizliğini sağlamak amacıyla ellerin ılık suyla yıkanması ve kurulanması sağlandı. Parmak ucu hafifçe ovulduktan sonra, lanset ile delinerek bir damla kan test çubuğu üzerine alındı ve 5 sn beklendi. Ölçüm sonucu mg/dl olarak kaydedildi.

3.3. İstatistiksel Analiz

Çalışmaya dahil edilen özellikler bakımından cinsiyet ile sigara içen ve içmeyen gruplar arasında fark olup olmadığını belirlemek amacıyla; faktöriyel (iki faktörlü) varyans analizi yapıldı. Olgulara ait parametreler için sonuçları ortalama $\pm$ standart hata olarak verildi ve $P < 0.05$ değeri anlamlı kabul edildi. Ayrıca, alt gruplarda; özellikler arasında ilişki olup olmadığını belirlemek amacıyla Pearson korelasyon katsayısı hesaplandı. Bulguların istatistik analizi için SSPS for Windows istatistik paket programı kullanıldı.

4. BULGULAR

Sigara kullanan ve kullanmayan kadın ve erkek bireylere ait fT_3 , tT_3 , fT_4 , tT_4 , TSH, insülin ve glukoz değerleri Tablo 2’de gösterilmektedir. fT_3 düzeyi sigara içen ve içmeyen gruplar veya cinsiyetler arasında farklılık göstermedi ($P > 0.05$). Sigara içen kadınlarda fT_3 düzeyinin sigara içmeyen kadınlara göre hafifçe yüksek olduğu gözlemlense de, bu farklılık istatistiksel açıdan önem taşımadı ($P > 0.05$).

tT_3 düzeyi; sigara içen grupta, sigara içmeyen gruba göre anlamlı bir şekilde ($P < 0.05$) yüksek bulundu (Tablo 3). Aynı zamanda tT_3 düzeyi bakımından cinsiyetler arasında da farklılık görüldü. tT_3 düzeyinin sigara içen erkeklerde, sigara içen kadınlara oranla daha yüksek olduğu belirlendi ($P < 0.05$).

fT_3 , fT_4 , tT_4 , TSH ve glukoz değerleri açısından sigara içen ve içmeyen gruplar arasında fark saptanmadı ($P > 0.05$). Ancak fT_4 açısından cinsiyetler arasındaki fark istatistiksel açıdan önemli bulundu ($P < 0.05$). Sigara kullanan veya kullanmayan erkekde fT_4 düzeylerinin, sigara kullanan veya kullanmayan kadınlara göre daha yüksek olduğu saptandı ($P < 0.05$).

Tablo 2. Sigara kullanan ve kullanmayan kadın ve erkek bireylere ait fT_3 , tT_3 , fT_4 , tT_4 , TSH, insülin ve glukoz değerleri.

ÖZELLİKLER	SİGARA KULLANMAYAN		SİGARA KULLANAN	
	Erkek (n = 15)	Kadın (n = 15)	Erkek (n = 25)	Kadın (n = 25)
fT_3 (pg/ml)	3.22 ± 0.17	3.27 ± 0.14	3.22 ± 0.13	3.50 ± 0.12
tT_3 (ng/dl)	108.63 ± 6.22	102.25 ± 3.72	$125.52 \pm 4.97^*$	108.23 ± 4.96
fT_4 (ng/dl)	1.48 ± 0.07	1.29 ± 0.04	1.56 ± 0.07	1.36 ± 0.04
tT_4 (µg/dl)	7.92 ± 0.44	7.50 ± 0.27	8.24 ± 0.28	7.46 ± 0.27
TSH (µIU/ml)	1.19 ± 0.21	1.53 ± 0.18	1.07 ± 0.13	1.09 ± 0.13
İnsülin (µIU/ml)	9.80 ± 1.39	10.56 ± 2.31	$17.94 \pm 2.40^*$	$14.26 \pm 2.17^\dagger$
Glukoz (mg/dl)	83.07 ± 2.25	79.75 ± 1.55	87.31 ± 2.57	82.77 ± 2.49

Değerler ortalama $\pm$ standart hata olarak sunulmaktadır

*Sigara kullanan ve kullanmayan erkek bireyler arasındaki istatistiksel önemi ($P < 0.05$) ifade etmektedir

† Sigara kullanan ve kullanmayan kadın bireyler arasındaki istatistiksel önemi ($P < 0.05$) ifade etmektedir

İnsülin düzeyi bakımından gruplar arasında istatistiksel açıdan önemli fark saptandı ($P < 0.05$). İnsülin düzeyinin sigara kullanan kadın ve erkeklerde, sigara kullanmayanlara göre anlamlı şekilde arttığı saptandı ($P < 0.05$).

Sigara kullanan ve kullanmayan bireylere ait (kadın ve erkek ayırımı yapılmadan) fT_3 , tT_3 , fT_4 , tT_4 , TSH, insülin ve glukoz değerleri Tablo 3’de gösterilmektedir. Sigara kullanan ve kullanmayan gruplar arasında fT_3 , fT_4 , tT_4 , TSH, ve glukoz değerleri bakımından fark saptanmazken, insülin ve tT_3 değerleri sigara kullananlarda istatistiksel olarak ($P < 0.05$) daha yüksek bulundu.

Tablo 3. Sigara kullanan ve kullanmayan bireylere ait (kadın ve erkek ayırımı yapılmadan) fT_3 , tT_3 , fT_4 , tT_4 , TSH, insülin ve glukoz değerleri.

ÖZELLİKLER	SİGARA KULLANMAYAN (n = 30)	SİGARA KULLANAN (n = 50)
fT_3 (pg/ml)	3.25 ± 0.11	3.36 ± 0.09
tT_3 (ng/dl)	105.44 ± 3.61	$116.88 \pm 3.69^*$
fT_4 (ng/dl)	1.39 ± 0.04	1.47 ± 0.04
tT_4 (µg/dl)	7.71 ± 0.26	7.85 ± 0.19
TSH (µIU/ml)	1.37 ± 0.14	1.08 ± 0.09
İnsülin (µIU/ml)	10.19 ± 1.35	$16.11 \pm 1.62^*$
Glukoz (mg/dl)	81.42 ± 1.38	85.05 ± 1.80

Değerler ortalama $\pm$ standart hata olarak sunulmaktadır

*Gruplar arasındaki istatistiksel önemi ($P < 0.05$) ifade etmektedir

Sigara kullanmayan erkeklerde özellikler arasındaki korelasyon katsayıları incelendiğinde (Tablo 4); tT_4 düzeyi ile fT_3 ve fT_4 düzeyleri arasındaki korelasyon katsayıları dışında; diğer özellikler arasındaki korelasyon katsayıları istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($P > 0.05$). Sigara kullanmayan erkeklerde; tT_4 düzeyi arttıkça, fT_3 ve fT_4 düzeylerinin de sırasıyla % 56.2 ve % 53.7 oranında arttığı görüldü ($P < 0.05$).

Sigara kullanmayan kadınlarda özellikler arasındaki korelasyon katsayıları incelendiğinde (Tablo 5); tT_4 düzeyi ile yalnızca fT_4 düzeyi arasındaki korelasyon katsayısı istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($P < 0.05$). Sigara kullanmayan erkeklerde; TSH seviyesi ile tT_4 düzeyi arasındaki korelasyon katsayısı anlamlı

bulunmadığı halde ($P > 0.05$), sigara kullanmayan kadınlarda bu özellikler arasındaki ilişki anlamlı bulundu ($P < 0.05$). Dolayısıyla sigara kullanmayan kadınlarda; TSH düzeyi arttıkça, tT_4 düzeyinin de % 62.3 oranında arttığı görüldü. Diğer yandan, sigara kullanmayan erkeklerin aksine, sigara kullanmayan kadınlarda, BKİ ile fT_3 arasında % 54.0 oranında negatif korelasyon (-0.54) bulunması dikkat çekti. Yani, sigara kullanmayan kadınlarda; fT_3 düzeyi arttıkça, BKİ nin de % 54.0 oranında azaldığı görüldü.

Tablo 4. Sigara kullanmayan erkeklerde özellikler arasındaki Pearson korelasyon katsayıları ($n = 15$).

Özellikler	fT_3	tT_3	fT_4	tT_4	TSH	İnsülin	Glukoz	Yaş	Boy	Kilo	BKİ
fT_3 (pg/ml)	1										
tT_3 (ng/dl)	.403	1									
fT_4 (ng/dl)	.446	.266	1								
tT_4 (µg/dl)	.562*	.362	.537*	1							
TSH (µIU/ml)	-.150	-.060	-.210	.074	1						
İnsülin (µIU/ml)	-.404	-.132	-.201	-.385	.392	1					
Glukoz(mg/dl)	.287	.463	.201	.202	.261	.117	1				
Yaş	.406	.060	-.063	.211	.214	-.012	.338	1			
Boy	.186	-.138	.366	-.030	.129	-.042	.296	-.387	1		
Kilo	.145	-.320	.023	-.095	.247	-.278	.416	.052	.568*	1	
BKİ	.050	-.266	-.231	-.076	.200	-.285	.296	.364	-.072	.779**	1

*: $P < 0.05$, **: $P < 0.01$

Sigara kullanan erkeklerde özellikler arasındaki korelasyon katsayıları incelendiğinde (Tablo 6); sigara kullanmayan erkeklerin aksine, tT_4 ile tT_3 düzeyleri arasındaki korelasyon katsayısı istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($P < 0.05$). Dolayısıyla sigara kullanan erkeklerde; tT_4 düzeyi arttıkça, tT_3 düzeyinin de % 77.5 oranında arttığı saptandı. Bunun yanısıra, sigara kullanan erkeklerde insülin düzeyi ile yaş ve glukoz düzeyi arasındaki korelasyon katsayıları da istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($P < 0.05$). Sigara kullanan erkeklerde yaş arttıkça insülinin düzeyinin % 44.5 oranında, glukoz düzeyinin ise % 43. 7 oranında arttığı görüldü ($P < 0.05$).

Tablo 5. Sigara kullanmayan kadınlarda özellikler arasındaki Pearson korelasyon katsayıları (n = 15).

Özellikler	fT ₃	tT ₃	fT ₄	tT ₄	TSH	İnsülin	Glukoz	Yaş	Boy	Kilo	BKI
fT ₃ (pg/ml)	1										
tT ₃ (ng/dl)	.327	1									
fT ₄ (ng/dl)	.152	-.117	1								
tT ₄ (µg/dl)	.084	.117	.563*	1							
TSH (µIU/ml)	.097	-.141	.363	.623*	1						
İnsülin (µIU/ml)	.092	.243	-.374	-.179	.045	1					
Glukoz (mg/dl)	-.016	.410	-.110	-.374	-.411	-.190	1				
Yaş	-.425	-.505	.509	.400	.121	-.486	-.159	1			
Boy	.281	.095	.251	.446	.197	.002	-.373	.010	1		
Kilo	-.373	-.077	.135	.062	.030	.305	-.160	.019	.391	1	
BKI	-.540*	-.143	.017	-.162	-.060	.332	.010	.022	-.080	.886**	1

*: P < 0.05, **: P < 0.01

Tablo 6. Sigara kullanan erkeklerde özellikler arasındaki Pearson korelasyon katsayıları (n = 25).

Özellikler	fT ₃	tT ₃	fT ₄	tT ₄	TSH	İnsülin	Glukoz	Yaş	Boy	Kilo	BKI
fT ₃ (pg/ml)	1										
tT ₃ (ng/dl)	.213	1									
fT ₄ (ng/dl)	-.290	.018	1								
tT ₄ (µg/dl)	.088	.775**	.181	1							
TSH (µIU/ml)	-.243	-.351	.244	-.307	1						
İnsülin (µIU/ml)	-.031	.156	-.134	.036	-.339	1					
Glukoz (mg/dl)	.027	.306	-.032	.112	-.312	.437*	1				
Yaş	-.052	.104	.132	.027	-.395	.445*	-.004	1			
Boy	.093	.035	.102	-.171	-.009	.246	-.109	.238	1		
Kilo	-.063	.042	.141	-.175	-.041	.337	-.068	.308	.917**	1	
BKI	-.347	.029	.151	-.087	-.099	.334	.074	.296	.265	.626**	1

*: P < 0.05, **: P < 0.01

Sigara kullanan kadınlarda özellikler arasındaki korelasyon katsayıları incelendiğinde (Tablo 7); sigara kullanan erkeklere benzer şekilde; yaş ile glukoz düzeyi arasında % 48.1 oranında pozitif ilişki bulundu (P < 0.05). Sigara kullanan

kadınlarda da, tT_3 değeri ile tT_4 değeri arasında % 56.7 oranında pozitif korelasyon saptandı ($P < 0.05$). Sigara kullanan kadınlarda, sigara kullanan erkeklerden farklı olarak; fT_3 ile TSH arasında % 42.6 oranında pozitif korelasyon ($P < 0.05$), fT_3 ile fT_4 arasında ise % 49.1 oranında negatif korelasyon ($P < 0.05$) ve fT_3 ile yaş arasında % 41.8 oranında negatif korelasyon ($P < 0.05$) saptandı. Dolayısıyla, sigara kullanan kadınlarda yaş ve fT_4 düzeyi arttıkça, fT_3 düzeyinin azaldığı, TSH düzeyi arttıkça ise fT_3 düzeyinin arttığı görüldü.

Tablo 7. Sigara kullanan kadınlarda özellikler arasındaki Pearson korelasyon katsayıları (n = 25).

Özellikler	fT_3	tT_3	fT_4	tT_4	TSH	İnsülin	Glukoz	Yaş	Boy	Kilo	BKI
fT_3 (pg/ml)	1										
tT_3 (ng/dl)	.209	1									
fT_4 (ng/dl)	-.491*	.066	1								
tT_4 (μg/dl)	.221	.567**	.260	1							
TSH (μIU/ml)	.426*	.120	-.298	-.042	1						
İnsülin (μIU/ml)	.013	.256	-.127	-.137	-.316	1					
Glukoz (mg/dl)	.176	.178	.031	.130	.134	.313	1				
Yaş	-.418*	.092	.305	-.162	.026	.131	.481*	1			
Boy	.034	-.204	-.124	-.243	.327	-.194	-.116	-.032	1		
Kilo	.115	.005	-.162	-.108	.202	-.072	.144	.086	.769**	1	
BKI	.132	.173	-.129	.030	.041	.041	.268	.142	.373	.879**	1

*: $P < 0.05$, **: $P < 0.01$

5. TARTIŞMA VE SONUÇ

Bu çalışma; sigara kullanan 18–25 yaş grubu üniversite öğrencisi genç erkek ve kadınlarda, tT_3 , fT_3 , tT_4 , fT_4 , TSH, insülin ve glukoz düzeylerini, aynı yaş grubunda olup hiç sigara kullanmayan sağlıklı bireylerle karşılaştırmak ve sigaranın bu hormonlar üzerine olan etkilerini araştırmak amacıyla yapıldı. Sigaranın endokrin sistem üzerine etkileri çok çeşitlidir. Sigaranın içinde bulunan başlıca nikotin ve tiyosiyanat gibi bazı toksik maddeler bu etkilerin ortaya çıkmasından sorumludur. Sigara hipofiz, tiroit, adrenal bez, testis ve over fonksiyonlarını, kalsiyum metabolizmasını ve insülinin aktivitesini etkilemektedir (Kapoor ve Jones, 2005).

Bu çalışmada, sigara kullanan kadın ve erkeklerde tT_3 değerlerinde, sigara kullanmayanlara göre anlamlı bir artış tespit edildi. Nikotinin sempatik aktivasyona yol açtığı ve buna bağlı olarak tiroit hormon sekresyonunu arttırdığı ileri sürülmüştür (Christensen ve ark., 1984; Fisher ve ark., 1997). Ayrıca sigarada bulunan tiyosiyanat ve 2,3-hidroxypridine gibi bazı maddeler normal tiroit fizyolojisini etkileyebilmektedir.

Sigara kullananlar üzerinde yapılan çalışmalarda, TSH düzeyinin düşük, bazı durumlarda ise normal olduğu bildirilmektedir. Petersen ve ark. (1991), sigara ve yaş faktörünün tiroit hastalıkları, TSH ve tiroit hormonlarına etkilerini araştırmışlardır. Rastgele seçilen, 50–72 yaş arasındaki 1.154 kadın çalışmaya alınmış, kadınlar da kendi aralarında 50, 58, 64, 66, ve 72 yaş olmak üzere 5 gruba ayrılmıştır. Elli ve 58 yaş grubundaki sigara kullanan kadınlarda serum TSH konsantrasyonu, kullanmayanlara göre düşük bulunmuştur. Diğer yaş gruplarında ise önemli bir değişiklik saptanmamıştır. Bizim çalışmamız da benzer bir şekilde, serum TSH seviyesi açısından sigara kullanan ve kullanmayan gruplar arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir farklılık görülmedi.

Amerika’da, 35–40 yaş arası toplam 200 kadın ve erkek katılımcı üzerinde yapılan bir çalışmada, katılımcılar sigara içmeyenler, az sigara içenler (günlük 11 ± 5), orta derecede sigara içenler (21 ± 0.8) ve aşırı sigara içenler (33 ± 1.5) olmak üzere 4 gruba ayrıldıktan sonra tiroit hormon düzeylerine bakılmıştır. Aşırı sigara içenlerde (33 ± 1.5), sigara içmeyenlerle karşılaştırıldığında serum tT_3 ve tT_4 düzeylerinde önemli derecede

bir düşüş saptanmıştır. Serum tT_3 ve tT_4 seviyesindeki düşüşün, serum TSH seviyesinde önemli bir değişikliğe neden olmadığı saptanmıştır. Serum fT_4 ve fT_3 düzeylerinde ise, kontrol grubuyla karşılaştırıldığında, sigara içen gruplarda önemli bir değişikliğin olmadığı belirlenmiştir (Sepkovic ve ark., 1984). İlgili çalışmanın aksine, çalışmamızda sigara kullanan katılımcıların serum tT_3 seviyesinde anlamlı bir artış tespit edildi. tT_3 seviyelerindeki bu farklılık hem sigara içen gruplar arasında hem de cinsiyetler arasında saptandı. Sigara içenlerde, içmeyenlere göre ve erkeklerde, kadınlara göre serum tT_3 seviyesi daha yüksek olduğu belirlendi. tT_4 ve TSH seviyelerinde ise sigara içen ve içmeyen gruplar ve cinsiyetler arasında bir farklılık saptanmadı. Bizim çalışmamızda ilgili çalışmadan daha farklı sonuçların elde edilmesi, daha genç bireylerin (18–25 yaş) denemeye alınması ve günlük sigara tüketiminin (20 adet) daha az olmasıyla izah edilebilir. Bu durumda sigara kullanımının tiroit hormon düzeyleri üzerine olan etkisinin, bireyin yaşı ve günlük sigara kullanım miktarına göre değişebileceği söylenilebilir.

Tiroit hormonlarının serbest formu olan fT_3 , fT_4 ve TSH düzeylerinin sigarayla ilişkisinin 6.085 kadın ve erkek katılımcı üzerinde araştırıldığı bir çalışmada ise serum TSH seviyesinin sigara içenlerde (hem kadın, hem erkek) içmeyenlere göre anlamlı bir şekilde düştüğü bildirilmiştir. Aynı çalışmada serum fT_3 ve fT_4 düzeylerinin de sigara içenlerde, içmeyenlere göre anlamlı bir şekilde yüksek olduğu bildirilmiştir (Jorde ve Sundsfjord, 2006). Oysa bizim çalışmamızda fT_3 , fT_4 , ve TSH değerleri açısından sigara içen ve içmeyen gruplar arasında fark saptanmadı.

Sigaranın hipotiroidizm yada hipertiroidizmle ilişkisini saptamak için yapılan bir çalışma da; günlük 12–18 adet sigara içen 32 ve hiç sigara içmeyen 31 erkek katılımcı çalışmaya dahil edilmiş ve çalışmanın sonucunda sigara içen grupta tT_3 , tT_4 ve TSH düzeylerinin önemli ölçüde azaldığı, böylece aşırı sigara kullanımının hipotiroidiye yol açabileceği ileri sürülmüştür (Gülcü ve ark., 2003). Kadın ve erkekler gönüllüler üzerinde yapılan başka bir çalışmada ise, sigaranın hipertiroidizmle ilişkili olduğu, hipotiroidizme neden olmadığı ileri sürülmüştür. Aynı çalışmada, sigarayı içmeyi bırakmanın tiroit fonksiyonlarını olumlu yönde değiştirdiği de saptanmıştır. Ayrıca kadın ve erkek katılımcılarda ortalama serum TSH seviyesi sigara içen ve sigarayı bırakmış olan grupta içmeyenlere göre daha düşük bulunmuştur. Ancak sigarayı

bırakmış olan grupta TSH seviyelerinin dereceli olarak yükseldiği ileri sürülmüştür (Asvold ve ark., 2007). Bizim çalışmamız da; sigara içenlerde tespit edilen yüksek serum tT_3 düzeyi ile bu sonucu desteklemektedir. Nikotinin sempatik sistemi uyardığı ve sonuçta tiroit hormonu sekresyonunu arttırdığı ileri sürülmektedir (Christensen ve ark. 1984; Fisher ve ark., 1997). Nikotin beyinde yaygın olarak bulunan nikotinik kolinergik reseptörlere bağlanarak norepinefrin salınımına yol açmakta ve sempatik sinir sistemini uyarmaktadır (Jones ve Benowitz, 2002; Tutka ve ark., 2005). Ayrıca çalışmamızda, erkeklerde tiroit hormonlarının kadınlara göre daha yüksek bulunması farklı nedenlere bağlanabilir. Yapılan bazı çalışmalarda kadınların nikotin düzeyi daha düşük olan sigaraları tercih ettiği, plazma ve idrardaki nikotin düzeylerinin erkeklerle karşılaştırıldığında daha düşük olduğu, nikotinin metabolizmasının ise daha hızlı olduğu belirlenmiştir (Zeman ve ark., 2002). Yapılan başka bir çalışmada nikotin ve nikotinin metaboliti olan kotinin infüzyonu sonucunda, kadınlarda kotininin plazma yarılanma ömrünün erkeklerden daha kısa olduğu belirlenmiştir (Benowitz ve ark., 1999). Erkeklerde nikotin ve nikotinin bir metaboliti olan kotinin klerensinin de kadınlara göre daha yavaş olduğu yapılan bazı çalışmalarla saptanmıştır (Benowitz ve ark., 2004). Bu verilerin ışığında erkeklerin kadınlara göre, sigara ve içinde bulunan metabolitlerden daha çok etkilendiği ve bu yüzden metabolik değişikliklerin daha belirgin ortaya çıktığı söylenebilir.

Müller ve ark. (1995), sigara içen subklinik hipotiroizimli hastalarda, serum TSH konsantrasyonunun ve serum T_3/ft_4 oranının sigara içmeyenlere göre daha yüksek olduğunu, buna karşın serum ft_4 konsantrasyonunun hafifçe düştüğünü saptamışlardır. Belirgin hipotiroidizmli hastalarda ise, sigara içenlerde ve içmeyenlerde serum TSH, ft_4 ve tT_3 konsantrasyonlarının benzer olduğu fakat hipotiroidizme ait metabolik etkilerin doza bağlı olarak arttığını ileri sürülmüştür. Buna bağlı olarak sigara içiminin, subklinik hipotiroidizmli hastalarda tiroit hormon sekresyonunu azalttığı ve tiroit hormonu azlığının periferik etkilerini şiddetlendirdiği bildirilmiştir (Utiger, 1998). Hashimoto tiroiditi ve postpartum tiroit disfonksiyonunun sigarayla ilişkili olduğu fakat sigaranın hipotiroidizmle ilişkisinin istatistiksel olarak anlamlı olmadığını gösteren çalışmalar da vardır (Vestergaard, 2002).

Çalışmamızda, insülin düzeyi sigara kullanan bireylerde (erkek ve kadın) kullanmayanlara göre daha yüksek saptandı. Ayrıca sigara kullanan erkeklerde yaşla insülin direnci arasında pozitif bir korelasyonun olduğu, aynı durumun sigara kullanan kadınlarda oluşmadığı saptandı. Bu durum sigara kullanan erkeklerde, yaş ilerledikçe insüline karşı oluşan direncin kadınlara oranla daha fazla artacağını gösterdi. Sigara kullananlarda insülin düzeyinde oluşan bu belirgin artışa rağmen, glukoz düzeyi açısından sigara kullanan ve kullanmayan arasında istatistiksel olarak önemli bir farklılık saptanmadı. Bu durum sigara içen kişilerde insüline karşı bir direncin oluşabileceğini göstermektedir. Sigaranın insülin direnci gelişimine nasıl katkıda bulunduğu tam olarak anlaşılamamıştır. Ancak nikotin, karbonmonoksit ve sigarada bulunan diğer toksik maddelerin doğrudan insülin direncinin şekillenmesine etkilerinin olduğu zannedilmektedir. Başka bir görüşe göre ise; devamlı sigara kullanımı, vasküler değişiklikler (arteriyel spazm ve ateroskleroz) oluşturarak iskelet kaslarına giden kan akımının azaltmakta ve endotel fonksiyonunu bozarak, insülin bağımlı glukoz dağılımını azaltmaktadır (Benowitz, 2003; Facchini ve Hollenbeck, 1992). Başka bir olası mekanizma ise nikotinin sempatik sinir sistemini aktive ederek insülin direnci gelişmesine neden olduğudur. Nikotin, sempatik sinir sistemini aktive ederek katekolamin salınımını artırır. Katekolamin seviyelerinin sürekli yüksek olması, hücrel insülin reseptörlerinin ve glukoz taşıyıcı proteinlerin sayısını azaltmakta ve insülin resistansının ortaya çıkmasına neden olmaktadır (Smith ve ark. 1992). Nikotin, ayrıca insülin karşıtı hormonlar olan kortikosteroidlerin ve büyüme hormonunun salınımını arttırarak insülin direnci gelişmesine katkıda bulunur. Sigara içenlerde, insülin direnciyle ilişkili olarak serbest yağ asidi ve trigliserit düzeyleri de yüksektir. Artmış plazma serbest yağ asidi düzeylerinin insülin direncine neden olduğu ve insülin bağımlı glukoz dağılımını bozduğu yönünde bulgular mevcuttur. Bazı çalışmalarda hem insülin direnci hem de lipit intoleransı olduğu tespit edilmiştir (Benowitz, 2003; Eliasson ve ark., 1997). Sigaranın doğrudan insülin reseptörlerinin afinitesini azaltarak, periferik insülin etkinliğini azalttığını gösteren çalışmalar da vardır (Borissova ve ark., 2004). Ayrıca sigaranın pankreas dokusu üzerine doğrudan toksik etkisinin olması ve sigara içenlerde görülen yüksek kadmiyum düzeyleri de insülin sekresyonunda bozulmaya neden olmakta ve çeşitli pankreas hastalıklarının ortaya çıkma riskini arttırmaktadır (www.doctorsandtobacco.org, 2008).

Facchini ve Hollenbeck (1992), sigara ile insülin direnci arasındaki ilişkiyi araştırdıkları bir çalışmada, oral glukoz yüklemesine cevap olarak, plazma glukoz düzeyinin her iki grupta normal olduğunu; glukoz, insülin ve somatostatin infüzyonuna cevap olarak oluşan plazma insülin düzeyinin ise, sigara içenlerde belirgin bir şekilde yükseldiğini saptamışlardır. Çalışmanın sonucunda, sürekli sigara içenlerde hiperinsülinemi ve insülin direncinin geliştiği ve buna bağlı olarak da koroner kalp hastalığı riskinin arttığı ileri sürülmüştür.

Tip I ve Tip II diyabetik hastalarda, sigaranın insülin ve glukoz düzeylerine etkilerinin araştırıldığı farklı çalışmalar vardır. İnsüline bağımlı olmayan diyabetiklerde (Tip II), sigara içmenin insülin düzeyi ve sensitivitesi ve ayrıca plazma glukoz düzeyi üzerine etkilerinin araştırıldığı bir çalışmada; katılımcılara oral glukoz yüklemesi yapılmış ve kan glukoz ve insülin düzeyleri 30, 60, 90, 120, 180, 240'ıncı dakikalarda ölçülmüştür. Sigara içen grupta, içmeyen grup arasında serum glukoz düzeyleri arasında belirgin bir fark saptanmazken, plazma insülin düzeyi sigara içen grupta daha yüksek saptanmıştır (Targher ve ark., 1997). Buna bağlı olarak sigaranın Tip II diyabetli hastalarda, insülin direncini daha da artırdığı saptanmıştır. Böylece sigaranın sağlıklı insanlarda olduğu kadar Tip II diyabetik hastalarda da serum insülin ve glukoz düzeylerini olumsuz yönde etkilediği belirlenmiştir.

Sonuç olarak; sigara içen kadın ve erkeklerde, tiroit hormonlarından tT_3 ve insülinin düzeylerinin yükseldiği, dolayısıyla sigaranın sağlıklı kişilerde tiroit hormon sekresyonunu arttırdığı ve ayrıca insülin seviyesindeki yükselmeye rağmen glukoz düzeyinin normal kalması, bu kişilerde insülin direncinin geliştiğini gösterdi. Bunun dışında tT_3 ve fT_4 değerlerinin erkeklerde, kadınlara göre daha yüksek bulunması, sigaranın cinsiyetler arasında farklı etkilere yol açtığını ve dolayısıyla erkeklerde oluşturduğu etkilerin daha şiddetli olabileceğini gösterdi. Ayrıca sigara kullanan erkeklerde yaşla insülin direnci arasında pozitif bir korelasyonun olması, ancak aynı durumun sigara kullanan kadınlarda oluşmaması, sigara kullanan erkeklerde, yaş ilerledikçe insüline karşı oluşan direncin kadınlara oranla daha fazla artabileceğini gösterdi. Sigaranın etkilerinin, özellikle genç yaş grubunda (18–25) ve 5 yıllık bir kullanım sonucunda bile, bu şekilde belirgin bir halde ortaya çıkması dikkat çekicidir.

Özellikle sigara içen genç bireylerde görülen insülin direnci, ileride bu kişilerde Tip II diyabet gelişme riskini arttıracaktır.

ÖZET

Arslan A, Kadın ve erkek öğrencilerde sigara kullanımının bazı hormon düzeyleri üzerine olan etkilerinin karşılaştırılması olarak araştırılması, Y.Y.Ü. Sağlık Bilimleri Enstitüsü Fizyoloji Anabilim Dalı Yüksek Lisans Tezi, Van, 2008. Bu çalışmada 18–25 yaş grubundaki üniversite öğrencilerinde, sigara içmenin tiroit hormonları (fT_3 , fT_4 , tT_3 , tT_4 , TSH), insülin ve kan şekeri düzeylerine etkileri araştırıldı. Bu vaka kontrol tipi çalışma sağlıklı 40 kadın (sigara kullanan 25, sigara kullanmayan 15 kişi) ve 40 erkek (sigara kullanan 25, sigara kullanmayan 15 kişi)’den oluştu. Sigara kullanan ve kullanmayan gruptaki bireyler yaş, cinsiyet ve vücut kitle indeksi yönünden benzer seçildi. Sigara kullanan grup, günlük sigara tüketimi 20 adet civarında ve 5 yıldır sigara kullanan kişilerden oluşturuldu. Serum hormon analizleri için 12 st’lik bir açlık döneminin ardından kan alındı. Alınan kanlar analiz edilene kadar -80^0C ’de saklandı. Hormon analizleri monoklonal antikorlar kullanılarak enzim bağlantılı immunosorbent assay (ELİSA) yöntemi ile yapıldı. Sigara kullanan kadın ve erkeklerde tT_3 ve insülin değerlerinin sigara kullanmayanlara oranla daha yüksek ($P < 0.05$) olduğu saptandı. Sigara kullanan erkeklerde yaşla insülin direnci arasında pozitif bir korelasyonun ($P < 0.05$) olduğu gözlemlendi. Ayrıca tT_3 ve fT_4 düzeyleri sigara kullanan ve kullanmayan erkeklerde, kadınlara göre daha yüksek ($P < 0.05$) saptandı. Sigaranın bazı tiroit hormonlarının sekresyonunu arttırdığı ve yaşlanmayla birlikte özellikle erkeklerde insülin direnci gelişmesine neden olabileceği sonucuna varıldı.

Anahtar sözcükler: Sigara, endokrin sistem, tiroit hormonları, insülin, insülin direnci

SUMMARY

Arslan A, Comparative investigation of the effects of smoking on some hormone levels of female and male student, University of Yuzuncu Yil, Health Sciences Institute, MSc Thesis in the Department of Physiology, Van, 2008. This study was designed to investigate the effect of cigarette smoking on the levels of serum thyroid hormones (fT₃, fT₄, tT₃, tT₄, TSH), insulin and blood glucose of young students aging 18–25 years old. Forty healthy female (25 smokers, 15 nonsmokers) and 40 healthy male (25 smokers, 15 nonsmokers) students were chosen as subjects. Smoking and non-smoking groups were matched for age, sex and body mass index status. The smoker group was composed of individuals who have been smoking approximately 20 cigarettes per day for five years. After 12 hours of fasting period, 5 ml of blood sample was taken for the determination of serum hormone levels. All samples were stored frozen at –80⁰ C until the day of the analysis. Serum concentrations of thyroid hormones and insulin were determined by enzyme-linked immunosorbent assays (ELISA) using monoclonal antibody and blood glucose was measured by glucometer. It was found that female and also male smokers have higher ($P < 0.05$) serum tT₃ and insulin hormone levels than non-smokers. A positive correlation was found between the age and insulin resistance in male smokers. It was also also found that male smokers have higher ($P < 0.05$) serum tT₃ and fT₄ hormone levels than female smokers ($p < 0.05$). It was concluded that smoking increased some thyroid hormone secretion and might contribute to the development of insulin resistance with aging.

Keywords: smoking, endocrine system, thyroid hormones, insulin, insulin resistance

KAYNAKLAR

- Al-Delaimy WK, Cho E, Chen WY, Colditz G, Willet WC (2004). A Prospective study of smoking and risk of breast cancer in young adult women. *Cancer Epidemiology Biomarkers Prevention*, 13, 398–404.
- Andersen AN, Semczuk M, Tabor A (1984). Prolactin and pituitarygonadal function in cigarette smoking infertile patients. *Andrologia*, 16, 391–396.
- Arbol del JL, Raya MunÄoz J, Ojedaa L, LoÂpez Cascalesa A, Rico Irlesa J, Mirandab MT, Ruiz Requenac ME, Aguirre JC (2000). Plasma concentrations of beta-endorphin in smokers who consume different numbers of cigarettes per day. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior*, 67, 25–28.
- Asvold BO, Bj ro T, Nilsen TI, Vatten LJ (2007). Tobacco smoking and thyroid function: a population-based study. *Archives of Internal Medicine*, 167, 1428–32.
- Baron JA, Vecchia CL, Levi F (1990). The antiestrogenic effect of cigarette smoking in women. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 162, 502–514.
- Bartalena L, Marcocci C, Tanda ML, Manetti L, Dell’Unto E, Bartolomei MP, Nardi P, Martino E, Pinchera A (1998). Cigarette smoking and treatment outcomes in Graves ophthalmopathy. *Annals of Internal Medicine*, 129, 632–635.
- Benowitz NL, Perez -Stable EJ, Fong I, Modin G, Herrera B, Jacob P (1999). Ethnic differences in N-glucuronidation of nicotine and cotinine. *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 291, 1196–1203.
- Benowitz NL (2003). Cigarette smoking and cardiovascular disease: pathophysiology and implications for treatment. *Progress in Cardiovascular Diseases*, 46, 91–111.
- Benowitz NL, Swan GE, Lessov CN, Jacob P (2004). Oral contraceptives induce CYP2A6 activity and accelerate nicotine metabolism. *Clinical Pharmacology and Therapeutics*, 75, 36.
- Beratis NG, Varvarigou A, Makri M, Vagenakis AG (1994). Prolactin, growth hormone and insulin-like growth factor–1 in newborn children of smoking mothers. *Clinical Endocrinology*, 40, 179–185.
- Berlin I, Anthenelli RM (2001). Monoamine oxidases and tobacco smoking. *International Journal of Neuropsychopharmacology*, 4, 33–42.
- Bertelsen JB, Hegedus L (1994). Cigarette smoking and the thyroid. *Thyroid*, 327–331.
- Beziaud F, Halimi JM, Lecomte P, Tichet J (2004). Cigarette smoking and diabetes mellitus. *Diabetes and Metabolism*, 30, 161–166.

- Bonde JP, Storgaard L (2002). How work-place conditions, environmental toxicants and lifestyle affect male reproductive function. *International Journal of Andrology*, 25, 262–268.
- Borissova AM, Tankova T, Kirilov G, Dakovska L, Krivoschie S (2004). The effect of smoking on peripheral insulin sensitivity and plasma endothelin level. *Diabetes and Metabolism*, 30, 147–152.
- Brot C, Jorgensen NR, Sorensen OH (1999). The influence of smoking on vitamin D status and calcium metabolism. *European Journal of Clinical Nutrition*, 53, 920–926.
- Burns DM (2003). Epidemiology of smoking-induced cardiovascular disease. *Progress in Cardiovascular Diseases*, 46, 11–29.
- Christensen SB, Ericsson UB, Janzon L, Tibblin S, Melander A (1984). Influence of cigarette smoking on goiter formation, thyroglobulin, and thyroid hormone levels in women. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 58, 615–618.
- Cooper GS, Sandler DP, Bohlig M (1999). Active and passive smoking and the occurrence of natural menopause. *Epidemiology*, 10, 771–773.
- Coutant R, De Casson FB, Douay O, Mathieu E, Rouleau S, Beringue F, Gillard P, Limal JM, Descamps P (2001). Relationships between placental GH concentration and maternal smoking, newborn gender and maternal leptin: possible implications for birth weight. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 86, 4854–4859.
- Egan KM, Stampfer MJ, Hunter D, Hankinson S, Rosner BA, Holmes M, Willett WC, Colditz GA (2002). Active and passive smoking in breast cancer: prospective results from the Nurses' Health Study. *Epidemiology*, 13, 138–145.
- Eliasson B, Mero N, Taskinen MR, Smith U (1997). The insulin resistance syndrome and postprandial lipid intolerance in smokers. *Atherosclerosis*, 129, 79–88.
- Eliasson B (2003). Cigarette smoking and diabetes. *Progress in Cardiovascular Diseases*, 45, 405–413.
- Ericsson UB, Lindgrade F (1991). Effect of cigarette smoking on thyroid function and the prevalence of goitre, thyrotoxicosis and autoimmune thyroiditis. *Journal of Internal Medicine*, 229, 67–71.
- Facchini FS, Hollenbeck CB, Jeppesen J, Chen YD, Reaven GM (1992). Insulin resistance and cigarette smoking. *Lancet*. 339, 1128–1130.
- Field AE, Colditz GA, Willett WC, Longcope C, Mckinlay JB (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. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 79, 1310–1316.
- Fisher CL, Mannino DM, Herman WH, Frumkin H (1997). Cigarette smoking and thyroid hormone levels in males. *International Journal of Epidemiology*, 26, 972–977.

- Foy CG, Bell MA, Farmer PF, Goff PC, Wagenknecht PE (2005). Smoking and incidence of diabetes among U.S. adults. *Diabetes Care*, 28, 2501–2507.
- Fрати AC, Iniestra F, Ariza CR (1996). Acute effect of cigarette smoking on glucose tolerance and other cardiovascular risk factors. *Diabetes Care*, 19, 112–118.
- Friedman AJ, Ravnikaş VA, Barbieri RL (1987). Serum steroid hormone profiles in postmenopausal smokers and nonsmokers. *Fertility and Sterility*, 47, 398–401.
- Fukayama H, Nasu M, Murakami S, Sugawara M (1992). Examination of antithyroid effects of smoking products in cultured thyroid follicles: only thiocyanate is a potent antithyroid agent. *Acta Endocrinologica*, 127, 520–525.
- Fuxe K, Andersson K, Eneroth P, Harfstrand A, Agnati LF (1989). Neuroendocrine actions of nicotine and of exposure to cigarette smoke: medical implications. *Psychoneuroendocrinology*, 14, 19–41.
- Galanti MR, Granath F, Cnattingius S, Ekboş-Schnell A, Ekboş A (2005). Cigarette smoking and the risk of goitre and thyroid nodules amongst parous women. *Journal of Internal Medicine*, 258, 257–264.
- Gasparoni A, Autelli M, Ravagni-Probizer MF, Bartoli A, Regazzi-Bonora M, Chirico G, Rondini G (1998). Effect of passive smoking on thyroid function in infants. *European Journal of Endocrinology*, 138, 379–382.
- Gossain VV, Sherma NK, Srivastava L, Michelakis AM, Rovner DR (1986). Hormonal effects of smoking. II: Effects on plasma cortisol, growth hormone and prolactin. *American Journal of Medical Science*, 291, 325–327.
- Guyton AC, Hall JE (2006). Textbook of medical physiology, Elsevier Inc. 11th Edition, 931–961
- Gölcü F, Polat SF, Gürsu MF (2003). Aşırı sigara kullanımının tiroid fonksiyon testleri ile eser element düzeylerine etkileri. *Türkiye Klinikleri Tıp Bilimleri Dergisi*, 23, 386–391.
- Holm İA, Manson JE, Michels KB, Alexander EK, Willet WC, Utiger RD (2005). Smoking and other lifestyle factors and the risk of graves' hyperthyroidism. *Archives of Internal Medicine*, 165, 1606–1611.
- Jones RT, Benowitz NL (2002). Therapeutics for nicotine addiction. *Neuropsychopharmacology*, The Fifth Generation of Progress, 1533–1543.
- Jorde R, Sundsfjord J (2006). Serum TSH levels in smokers and non-smokers. The 5th Tromsø study. *Experimental and Clinical Endocrinology and Diabetes*, 114, 343–347.
- Kapoor D, Jones TH (2005). Smoking and hormones in health and endocrine disorders. *European Journal of Endocrinology*, 152, 491–499.

- Kato I, Toniolo P, Koenig KL, Shore RE, Zeleniuch-Jacquotte A, Akhmedkhanov A, Riboli E (1999). Epidemiologic correlates with menstrual cycle length in middle aged women. *European Journal of Epidemiology*, 15, 809–814.
- Kawakami N, Takatsuka N, Shimizu H, Ishibashi H (1997). Effects of smoking on the incidence of non-insulin-dependent diabetes mellitus. *American Journal of Epidemiology*, 145, 103–109.
- Klaiber EL, Broverman DM (1988). Dynamics of estradiol and testosterone and seminal fluid indexes in smokers and nonsmokers. *Fertility and Sterility*, 50, 630–634.
- Kreiger N, Parkes R (2000). Cigarette smoking and the risk of thyroid cancer. *European Journal of Cancer*, 36, 1969–1973.
- Law MR, Wald NJ (2003). Environmental tobacco smoke and ischemic heart disease. *Progress in Cardiovascular Diseases*, 46, 31–38.
- Lee LL, Lee JSC, Waldman SD, Casper RF, Grynepas MD (2002). Polycyclic aromatic hydrocarbons present in cigarette smoke cause bone loss in an ovariectomized rat model. *Bone*, 30, 917–923.
- Leonard S, Bertrand D (2001). Neuronal nicotinic receptors: from structure to function. *Nicotine and Tobacco Research*, 3, 203–223.
- Lutfy K, Brown MC, Nerio N, Aimiwu O, Tran B, Anghel A, Friedman TC (2006). Repeated stress alters the ability of nicotine to activate the hypothalamic–pituitary–adrenal axis. *Journal of Neurochemistry*, 99, 1321–1327.
- Mack WJ, Martin SP, Maso LD, Galanti R, Xiang M, Franceschi S, Halquist A, Jin F, Kolonel L, Vecchia CL, Levi F, Linos A, Lund E, Mctiernan A, Mabuchi K, Negri E, Wingren G, Ron E (2003). A pooled analysis of case- control studies of thyroid cancer: Cigarette smoking and consumption of alcohol, coffe and tea. *Cancer Causes and Control*, 14, 773–785.
- Meberg A, Marstein S (1986). Smoking during pregnancy – effects on the fetal thyroid function. *Acta Paediatrica Scandinavica*, 75, 762–766.
- Mendelson JH, Sholar MB, Goletiani N, Siegel AJ, Mello NK (2005). Effects of low and high nicotine cigarette smoking on mood states and the HPA axis in men. *Neuropsychopharmacology*, 30, 1751–1763.
- Morgan TM, Crawford L, Stoller A, Toth D, Yeo KJ, Baron JA (2004). Acute effects of nicotine on serum glucose, insulin, growth hormone, and cortisol in healthy smokers. *Metabolism*, 53, 578–582.
- Müller B, Zulewski H, Huber P, Ratcliffe JG, Staub JJ (1995). Impaired action of thyroid hormone associated with smoking in women with hypothyroidism. *New England Journal of Medicine*, 333, 964–969.

- Newcomer LM, Newcomb PA, Trentham-Dietz A, Storer BE (2001). Hormonal risk factors for endometrial cancer: modification by cigarette smoking (United States). *Cancer Causes Control*, 12, 829–835.
- Petersen K, Lindstedt G, Lundberg PA, Bengtsson C, Lapidus L, Hystrom E (1991). Thyroid disease in middle-aged and elderly Swedish women: Thyroid related hormones, thyroid dysfunction and goiter in relation to age and smoking. *Journal of Internal Medicine*, 229, 407–414.
- Peto R, Lopez AD, Boreham J, Thun M, Heath Jr C (1996). Mortality from smoking in developed countries 1950–2000. Indirect estimates from national vital statistics. *American Journal of Epidemiology*, 143, 529–530.
- Pontikides N, Krassas GE (2002). Influence of cigarette smoking on thyroid function, goiter formation and autoimmune thyroid disorders. *Hormones*, 1, 91–98.
- Rapuri PB, Gallagher JC, Balhorn KE, Ryschon KL (2000). Smoking and bone metabolism in elderly women. *Bone*, 27, 429–436.
- Reaven G, Tsao PS (2003). Insulin resistance and compensatory hyperinsulinemia the key player between cigarette smoking and cardiovascular disease? *Journal of the American College of Cardiology*, 41, 1044–1047.
- Rimm EB, Chan J, Stampfer MJ, Colditz GA, Willett WC (1995). Prospective study of cigarette smoking, alcohol use, and the risk of diabetes in men. *British Medical Journal* 310, 555–559.
- Rimm EB, Manson JE, Stampfer MJ, Colditz GA, Willett WC, Rosner B, Hennekens CH, Speizer FE (1993). Cigarette smoking and the risk of diabetes in women. *American Journal of Public Health*, 83, 211–214.
- Rohleder N, Kirschbaum C (2006). The hypothalamic–pituitary–adrenal (HPA) axis in habitual smokers. *International Journal of Psychophysiology*, 59, 236–243.
- Sepkovic DW, Haley NJ, Wynder EL (1984). Thyroid activity in cigarette smokers. *Archives of Internal Medicine*, 144, 501–503.
- Seyler LE, Pomerleau OF, Fertig JB, Hunt D, Parker K (1986). Pituitary hormone response to cigarette smoking. *Pharmacology Biochemistry and Behaviour*, 24, 159–162.
- Shiverick KT, Salafia C (1999). Cigarette smoking and pregnancy I: ovarian, uterine and placental effects. *Placenta*, 20, 265–272.
- Silvera SAN, Miller AB, Rohan TE (2005). Risk factors for thyroid cancer: A prospective cohort study. *International Journal of Cancer*, 116, 433–438.
- Skurnik Y, Shoenfeld Y (1998). Health effects of cigarette smoking. *Clinics in Dermatology*, 16, 545–556.

- Smith U, Attvall S, Eriksson J, Fowelin J, Lönnroth P, Wesslau C (1992). The insulin-antagonistic effect of the counterregulatory hormones. Clinical and mechanistic aspects. In: Östonsen CG, Efendic S, Vranic M. New concepts in the pathogenesis of NIDDM. New York: Plenum Pres. *Advances in Experimental Medicine and Biology*, 334, 169–180.
- Staropoli CA, Flaws JA, Bush TL, Moulton AW (1998). Predictors of menopausal hot flushes. *Journal of Womens Health*, 7, 1149–1155.
- Targher G, Alberiche M, Zenere MB, Bonadonna RC, Muggeo M, Bonora E (1997). Cigarette smoking and insulin resistance in patients with noninsulin-dependent diabetes mellitus. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 82, 3619–3624.
- Terry PD, Miller AB, Rohan TE (2002). A prospective cohort study of cigarette smoking and the risk of endometrial cancer. *British Journal of Cancer*, 86, 1430–1435.
- Trummer H, Habermann H, Haas J, Pummer K (2002). The impact of cigarette smoking on human semen parameters and hormones. *Human Reproduction*, 17, 1554–1559.
- Tutka P, Mosiewicz J, Wielosz M (2005). Pharmacokinetics and metabolism of nicotine. *Pharmacological Report*, 57, 143–153.
- Tziomalos K, Charsoulis F (2004). Endocrine effects of tobacco smoking. *Clinical Endocrinology*, 61, 664–674.
- Utiger RD (1998). Effects of smoking on thyroid function. *European Journal of Endocrinology*, 138, 368–369.
- Velasco E, Malacara JM, Cervantes F, Leon JD, Davalos G, Castillo J (1990). Gonadotrophins and prolactin serum levels during the perimenopausal period: correlation with diverse factors. *Fertility and Sterility*, 53, 56–60.
- Vestergaard P (2002). Smoking and thyroid disorders. *European Journal of Endocrinology*, 146, 153–161.
- Vio F, Salazar G, Infante C (1991). Smoking during pregnancy and lactation and its effects on breast-milk volume. *American Journal of Clinical Nutrition*, 54, 1011–1016.
- Wald NJ and Hackshaw AK (1996). Cigarette smoking: an epidemiological overview. *British Medical Bulletin*, 32, 3–11.
- Watts, NB (1999). Postmenopausal osteoporosis. *Obstetric Gynecology Survey*, 54, 532–538.
- Weiderpass E, Baron JA (2001). Cigarette smoking, alcohol consumption, and endometrial cancer risk: a population-based study in Sweden. *Cancer Causes Control*, 12, 239–247.
- Weigert M, Hofstetter G, Kaipf D, Gottlich H, Krischker U, Bichler K, Poehl M, Feichtinger W (1999). The effect of smoking on oocyte quality and hormonal

parameters of patients undergoing in vitro fertilization-embryo transfer. *Journal of Assisted Reproduction and Genetics*, 16, 287–293.

Wilkins JN, Carlson HE, Van Vunakis H, Hill MA, Grritz E, Jarvik ME (1982). Nicotine from cigarette smoking increases circulating levels of cortisol, growth hormone, and prolactin in male chronic smokers. *Psychopharmacology*, 78, 305–308.

Windham GC, Elkin EP, Swan SH, Waller KO, Fenster L (1999). Cigarette smoking and effects on menstrual function. *Obstetrics and Gynaecology*, 93, 59–65.

World Health Organization (1999). Combating the tobacco epidemic, World Health Report.

www.doctorsandtobacco.org, (2008).

www.hastane.trakya.edu.tr, (2008).

www.istanbulsaglik.gov.tr, (2008).

www.ssuk.org.tr, (2008).

www.toraks.org.tr (2008). Toraks Derneği Tütün ve Sağlık Çalışma Grubu

Yardımcı S, Atan A, Delibası T, Sunguroglu K, Güven MC (1997). Long-term effect of cigarette-smoke exposure on plasma testosterone, luteinizing hormone and follicle-stimulating hormone levels in male rats. *British journal of Urology*, 79, 66–69.

Zeman MV, Hiraki L, Sellers EM (2002). Gender differences in tobacco smoking: higher relative exposure to smoke than nicotine in women. *Journal of Women's Health and Gender-Based Medicine*, 11, 147–153.

Zivaljecic V, Vlajinac H, Marinkovic J, Paunovic I, Diklic A, Dzodic R (2004). Cigarette smoking as a risk factor for cancer of the thyroid in women. *Tumori*, 90, 273–275.

ÖZGEÇMİŞ

1973 yılında Gaziantep’de doğdu. İlköğretim ve lise eğitimini Altınüzüm Atatürk Lise’sinde tamamladı. 1993 yılında Cumhuriyet Üniversitesi Hemşirelik Yüksekokulu’nu kazandı. 1997 yılında mezun oldu. 1998 yılında Muş Sosyal Sigortalar Kurumu dispanserinde göreve başladı. 1999 yılında Yüzüncü Yıl Üniversitesi Muş Sağlık Yüksekokulu’na öğretim görevlisi olarak atandı. 1999–2004 yılları arasında Muş Sağlık Yüksekokulu’nda çalıştı. 2004 yılında Van Sağlık Yüksekokulu’nda çalışmaya başladı. Halen aynı yerde görevine devam etmektedir. 2005–2006 öğretim döneminde Yüzüncü Yıl üniversitesi Temel Tıp Bilimleri Fizyoloji Ana Bilim Dalı’nda yüksek lisans eğitimi almaya başladı. Evli ve bir çocuk annesidir.