

N. Mendoza
V. Maldonado
R. Villegas
S. Sedeño
M.D. López
L. Martínez
J. Fontes
A.I. Núñez

Unidad de Reproducción Humana. Servicio de Ginecología y Obstetricia. Hospital Universitario Virgen de las Nieves. Granada.

Correspondencia:

Nicolás Mendoza Ladrón de Guevara.
Unidad de Reproducción Humana. Servicio de Ginecología y Obstetricia. Hospital Virgen de las Nieves.
Avenida de las Fuerzas Armadas, 2. 18014 Granada.
Correo electrónico: nmendozal@segovia.es.

Fecha de recepción: 4/3/02

Aceptado para su publicación: 11/5/02

Efecto del tabaco sobre los resultados de un programa de fecundación *in vitro*

273

Effect of tobacco on the results of an in vitro fertilization program

N. Mendoza, V. Maldonado, R. Villegas, S. Sedeño, M.D. López, L. Martínez, J. Fontes, A.I. Núñez. Efecto del tabaco sobre los resultados de un programa de fecundación *in vitro*.

RESUMEN

Objetivo: Comprobar si existen diferencias dependientes del hábito de fumar en los resultados de nuestro programa de fecundación *in vitro*.

Pacientes y método: Realizamos un análisis retrospectivo de 1.041 pacientes incluidas en un programa de fecundación *in vitro* desde el año 1998 hasta el 2001, las cuales se dividieron en tres grupos de 614 mujeres no fumadoras, 308 fumadoras de menos de 15 cigarrillos por día y 119 fumadoras de más de esta cantidad.

Resultados: La tasa de implantación y de embarazos fue similar en los tres grupos de pacientes. Las muy fumadoras necesitaron más dosis de hormona foliculoestimulante para llegar a un desarrollo folicular adecuado y alcanzaron niveles menores de estradiol al final del ciclo ($p < 0,05$). Las no fumadoras obtuvieron un mayor número de folículos maduros y de ovocitos que las fumadoras ($p < 0,05$).

Conclusión: Aunque la consecución del embarazo no se afecta por el hecho de fumar, otros parámetros, como el desarrollo folicular, el nivel de estradiol o el número de ovocitos recuperados, disminuyen con el consumo de tabaco.

PALABRAS CLAVE

Embarazo. Fecundación *in vitro*. Tabaquismo.

SUMMARY

Aim: Determine whether smoking affects the results of our *in vitro* fertilization program.

Patients and method: We performed a retrospective study of 1,041 patients included in an *in vitro* fertilization program from 1998 to 2001. The patients were divided into three groups: 614 non-smoking women, 308 women who smoked less than 15 cigarettes per day and 119 who smoked more than 15 cigarettes per day.

274 **Results:** The rate of implantation and pregnancy was similar in the three groups. Heavy smokers required higher doses of follicle-stimulating hormone to achieve sufficient follicular development and had lower estradiol levels at the end of the cycle ($p < 0.05$). Non-smokers had a higher number of mature follicles and ovocytes than did smokers ($p < 0.05$).

Conclusion: Although pregnancy rates are unaffected by smoking, other parameters such as follicular development, estradiol levels or the number of ovocytes recovered are reduced by smoking.

KEY WORDS

Pregnancy. *In vitro* fertilization. Smoking.

INTRODUCCIÓN

La certidumbre sobre el perjuicio que el hábito de fumar ocasiona en el ámbito cardiovascular y pulmonar no ha impedido que su abuso siga siendo habitual en nuestro medio, con un incremento preocupante entre jóvenes del sexo femenino^{1,2}. De forma análoga, se han acumulado testimonios que apuntan a que los nocivos efectos de sus componentes participan también del deterioro en otras zonas funcionales del organismo, como el hueso³ o el ovario⁴.

La relación entre el tabaco y la fertilidad ha sido motivo de publicaciones diversas que han implicado a aquél en determinados procesos ligados con la capacidad reproductiva, desde una mayor incidencia de diagnósticos de esterilidad hasta una mayor dificultad para la concepción con el empleo de técnicas de reproducción asistida (RA). Este tipo de asociaciones aparece siempre con una relación dependiente de las dosis, lo que hace que estas tesis sean especialmente aplicadas a las mujeres con elevado consumo de cigarrillos por día. Se desconoce, sin embargo, si el efecto nocivo del tabaco radica en su acción hipoes-trogénica o si su alcance incluye otros aspectos reproductivos (maduración ovocitaria, fecundación o anidación) pues, aun cuando se hayan descrito peores resultados con la RA en mujeres fumadoras, no te-

nemos evidencia clara de este hecho⁵. En consecuencia, el objetivo de este estudio será comprobar si existen diferencias dependientes del hábito tabáquico en los resultados de nuestro programa de RA.

PACIENTES Y MÉTODO

Realizamos un análisis retrospectivo de todas las pacientes incluidas en un programa de fecundación *in vitro* (FIV) con microinyección espermática (ICSI) o sin ella llevado al cabo en la Unidad de Reproducción Humana del Hospital Universitario Virgen de las Nieves de Granada desde el año 1998 hasta el 2001. Las pacientes fueron divididas en 3 grupos en función del hábito tabáquico, de manera que fueron consideradas fumadoras moderadas aquellas consumidoras actuales de menos de 15 cigarrillos por día, y muy fumadoras las que superaban esta cantidad. No se tuvo en cuenta el hábito o la cantidad de cigarrillos fumados en el pasado. Tampoco se investigó el tipo de tabaco o la cantidad de nicotina consumida por cigarrillo.

Fueron excluidas del estudio todas las pacientes mayores de 38 años o que presentasen una disminución de la reserva ovárica (documentado con la prueba de estimulación con FSH exógena)⁶. De esta manera, analizamos un total de 1.284 ciclos realizados en 1.041 pacientes, las cuales fueron divididas en 3 grupos de 614 mujeres no fumadoras, 308 fumadoras moderadas y 119 muy fumadoras. A todas se les realizó un estudio de esterilidad básico (en la tabla 1 se describen las causas que justificaron la realización del ciclo de FIV-ICSI) y, previamente a su inicio, se repitió la exploración ginecológica con toma citológica, el seminograma y las serologías para la hepatitis B, hepatitis C y el virus de la inmunodeficiencia humana. Todas las parejas firmaron el consentimiento para ser sometidas a estas técnicas.

Todos los ciclos estudiados siguieron la pauta lenta de estimulación para conseguir un desarrollo folículo múltiple. Se empleó siempre hormona foliculo-estimulante (FSH) recombinante (Puregon, Organon, España; Gonal, Serono, España) más análogos diarios desde el día 21 del ciclo anterior (Synarel, SEID; Depapeptyl 0,1, Lasa; Procrin, Abbot). La dosis inicial de FSH osciló entre 150 y 450 unidades, en función de la edad de la mujer e independiente del consumo de tabaco. La punción folicular se programó 36 h después de la administración de gonadotrofina coriónica hu-

Tabla 1 Causas de los ciclos de reproducción asistida

Indicación	No fumadora (n = 721 ciclos)		Fumadora moderada (n = 400 ciclos)		Muy fumadora (n = 163 ciclos)	
	N	%	N	%	N	%
Factor masculino	254	35,2	122	30,5	59	36,2
Factor tubárico	141	19,5	114	28,5	44	27
Factor ovárico	38	5,3	18	4,5	3	1,8
Endometriosis	33	4,6	17	4,2	14	8,6
ESCA	141	19,6	72	18	15	9,2
Mixta	77	10,7	39	9,8	20	12,3
Otras	37	5,1	18	4,5	8	4,9
Total	721		400		163	

ESCA: esterilidad sin causa aparente.

Tabla 2 Variables estudiadas

Porcentaje de cancelaciones por respuesta escasa
Días de estimulación
Concentración de estradiol el día de administración de HCG
Dosis total de FSH
Número de folículos maduros (> de 17 mm)
Número de ovocitos obtenidos
Número de ovocitos fecundados
Porcentaje de pacientes con menos de 9 ovocitos por punción
Porcentaje de punciones con menos de 1.000 pg/ml de E2
Porcentaje de transferencias
Porcentaje de gestaciones por ciclo
Porcentaje de gestaciones por transferencia
Tasa de implantación (número de sacos gestacionales/número de embriones transferidos)

mana (a dosis variable entre 5.000 y 10.000 U), siempre que se obtuviesen al menos 3 folículos de 18 mm, y se realizó en el quirófano, con anestesia local y bajo control ecográfico transvaginal. La técnica se consumó con la transferencia embrionaria entre 48 y 72 h después de la punció, seleccionando los 3 mejores embriones de los conseguidos, sin que en ningún momento se superara este número. Las pacientes recibieron progesterona natural micronizada después de la punció, al menos durante 14 días, a dosis de 400 mg/12 h por vía vaginal. Pasados 15 días se realizó una prueba de embarazo, que fue confirmado por ecografía en caso de ser positivo.

En la tabla 2 presentamos las variables analizadas en la valoración del efecto del tabaco sobre los ciclos de FIV o ICSI. Se definió como "respuesta escasa" cuando se consiguieron menos de 3 folículos de más de 17 mm.

RESULTADOS

Los resultados se presentan en la tabla 3, aunque los hemos separado, en función de la edad de las pacientes, en otras dos tablas (4 y 5): entre 35 y 38 años y menores de 35 años.

La tasas de implantación y de embarazos fue similar en los 3 grupos de pacientes, ligeramente superior entre las no fumadoras, aunque sin significación estadística. Estos datos presentan una estrecha relación con el porcentaje de transferencias realizadas, muy parecidas entre los 3 grupos comparados.

La menor tasa de cancelaciones por respuesta escasa se observó entre las fumadoras moderadas (9,8%; $p < 0,05$). Las muy fumadoras necesitaron más dosis de FSH para llegar al desarrollo folicular múltiple adecuado, y alcanzaron concentraciones significativamente menores de estradiol al final del ciclo ($p < 0,05$).

Las mujeres que no fumaban obtuvieron un mayor número de ovocitos por punció que las fumadoras, diferencia que aumenta de manera considerable cuando se las compara con las pacientes menores de 35 años ($p < 0,001$).

DISCUSIÓN

El tabaquismo produce en la mujer un efecto antiestrogénico, en parte por su acción sobre el metabolismo esteroide, en parte por un mecanismo antiestrogénico propiamente dicho. Estas acciones se desarrollan a cualquier edad, y es conocida su repercusión en el embarazo⁷, su asociación a oligomenorrea⁸, la reducción de la reserva ovárica⁹ e, incluso, la baja incidencia de cáncer de endometrio¹⁰, todos ellos

Tabla 3 Resultados en el total de pacientes estudiadas

Variable	No fumadoras	Fumadoras moderadas	Muy fumadoras
Número de pacientes	614	308	119
Número de ciclos	721	400	163
Número de punciones/ciclo	548 (76%)	331 (82,8%)	128 (78,5%)
Número de cancelaciones por respuesta escasa (% del total de ciclos)	108 (15%)	39 (9,8%) ^{a,c}	27 (16,6%)
Días estimulación (media ± DE)	11,2 ± 3	11 ± 2,9	11,6 ± 2,5
Dosis FSH (media ± DE)	2.322,8 ± 1.507,2 ^a	2.150,7 ± 1.325,7 ^{a,c}	2.636,8 ± 1.509,1
Ovocitos obtenidos por punción (media ± DE)	8,3 ± 4,7 ^{a,b}	7,5 ± 4,1	7,4 ± 4,2
Ciclos con menos de 9 ovocitos	308	204	84
Ovocitos fecundados (media ± DE)	3,9 ± 3,3	3,7 ± 3	3,8 ± 3
Número de folículos > 17 mm el día de hCG	7,6 ± 3,9 ^{a,b}	6,8 ± 3,7	6,5 ± 3,5
Estradiol día hCG (media ± DE)	2.658, ± 2.492,4 ^a	2.362,3 ± 2.307,8	2.173,4 ± 2.500,1
Punciones con valor de estradiol inferior a 1.000 pg/ml	47	35	16
Transferencia por punciones	430 (78,5%)	258 (78%)	100 (78,1%)
Gestaciones por ciclo	131 (18,2%)	71 (17,8%)	29 (17,8%)
Gestaciones por transferencia	131 (30,5%)	71 (27,5%)	29 (29%)
Tasa de implantación	15,25 (178/1.167)	14,9 (100/670)	14,4 (40/277)

^ap < 0,05 respecto de muy fumadoras. ^bp < 0,05 respecto de fumadoras moderadas. ^cp < 0,05 respecto de no fumadoras.

FSH: hormona folícuoloestimulante.

Tabla 4 Resultados obtenidos en las pacientes entre 35 y 38 años

Variable	No fumadoras	Fumadoras moderadas	Muy fumadoras
Número de pacientes	158	82	36
Número de ciclos	221	106	47
Número de punciones/ciclo	159 (72%)	87 (82,1%)	39 (83%)
Número de cancelaciones por respuesta escasa (% del total de ciclos)	46 (20,8%)	12 (11,3%) ^a	6 (12,8%)
Días estimulación (media ± DE)	11,5 ± 2,7	10,8 ± 2,9 ^{a,c}	11,9 ± 2,3
Dosis FSH (media ± DE)	2.610,7 ± 1.637	2.365,6 ± 1.375,3 ^a	3.033,1 ± 1.712
Ovocitos obtenidos por punción (media ± DE)	7,4 ± 4,5	7,9 ± 4,4	7,9 ± 4,6
Ciclos con menos de 9 ovocitos	101	52	23
Ovocitos fecundados (media ± DE)	3,2 ± 3,1	3,6 ± 3,2	4,4 ± 3,4
Número de folículos > 17 mm el día de hCG (media ± DE)	7,1 ± 2,9	7,0 ± 2,8	6,3 ± 6,3
Estradiol día hCG (media ± DE)	2.267,7 ± 2.107,7	2.816,5 ± 3.408,6	1.919,1 ± 1.239
Punciones con valor de estradiol inferior a 1.000 pg/ml	21	7	5
Transferencia por punciones	119 (74,8%)	62 (71,3%)	30 (76,9%)
Gestaciones por ciclo	35 (15,8%)	15 (14,2%)	7 (14,9%)
Gestaciones por transferencia	35 (29,4%)	15 (24,2%)	7 (23,3%)
Tasa de implantación	15,3 (45/294)	12 (19/158)	11,1 (10/90)

^ap < 0,05 respecto de muy fumadoras. ^bp < 0,05 respecto de fumadoras moderadas. ^cp < 0,05 respecto de no fumadoras.

FSH: hormona folícuoloestimulante.

trastornos relacionados con el hipoestrogenismo. Es, por tanto, razonable pensar que la acción antiestrogénica del tabaco lo sea también para el tratamiento y el resultado de un ciclo de RA, y así lo han comunicado algunos autores en mujeres que han sido sometidas a estas técnicas¹¹⁻¹⁹.

Tanto la nicotina como otros componentes del tabaco pueden inhibir la acción enzimática de la aromatasa²⁰ o reforzar la actividad de las enzimas citocromo P-450 hepáticas²¹, responsables del anabolismo y catabolismo de los estrógenos, respectivamente. Aunque no se conoce con exactitud cuál es el me-

Tabla 5 Resultados obtenidos en las pacientes menores de 35 años

Variable	No fumadoras	Fumadoras moderadas	Muy fumadoras
Número de pacientes	456	226	83
Número de ciclos	500	294	116
Número de punciones/ciclo	389 (77,8%)	244 (83%)	88 (75,9%)
Número de cancelaciones por pobre respuesta (% del total de ciclos)	62 (12,4%)	27 (9,2%) ^a	21 (18,1%)
Días estimulación (media ± DE)	11 ± 3,1	11,1 ± 2,9	11,5 ± 2,6
Dosis FSH (media ± DE)	2.184 ± 1.422,5 ^a	2.072,3 ± 1.302,5 ^a	2.483,2 ± 1.404,5
Ovocitos obtenidos por punciación (media ± DE)	8,7 ± 4,7 ^{b,c}	7,1 ± 4	7,2 ± 4
Ciclos con menos de 9 ovocitos	207	152	61
Ovocitos fecundados (media ± DE)	4,1 ± 3,3	3,7 ± 3	3,5 ± 2,7
Número de folículos > 17 mm el día de hCG (media ± DE)	8,0 ± 3,5 ^{a,b}	7,4 ± 3,6	7,1 ± 2,8
E2 día hCG (media ± DE)	2.819 ± 2.620 ^{a,b}	2.207,1 ± 1.766,5	2.268,1 ± 2.829,8
Punciones con nivel de estradiol inferior a 1.000 pg/ml	26	28	11
Transferencia por punciones	311 (79,9%)	196 (80,3%)	70 (79,6%)
Gestaciones por ciclo	96 (19,2%)	56 (19%)	22 (19%)
Gestaciones por transferencia	96 (30,9%)	56 (28,6%)	22 (31,4%)
Tasa de implantación	15,3 (133/870)	15,6 (80/512)	16,2 (31/191)

^ap < 0,05 respecto de muy fumadoras. ^bp < 0,001 respecto de muy fumadoras. ^cp < 0,05 respecto de fumadoras moderadas.
FSH: hormona foliculoestimulante.

canismo patogénico, parece de general acuerdo que las concentraciones de estradiol están reducidas en mujeres que superan cierto umbral de adicción al tabaco. De esta manera, en las fumadoras de más de 15 cigarrillos/día se incrementa la concentración sanguínea de metabolitos del estradiol derivados de la vía de hidroxilación del carbono 2 (2 hidroxiestriona), en detrimento de la vía de hidroxilación 16α, que es la que proporciona los esteroides con actividad estrogénica (estriona, 16α estrona y estriol)⁸. Por esta razón hemos utilizado esta cantidad de cigarrillos como frontera entre el consumo moderado y el excesivo de tabaco.

Por otra parte, a pesar de que la edad y la concentración basal de FSH son los dos factores que más influyen en los resultados de los ciclos de FIV⁴, existen opiniones a favor de incluir también al hábito tabáquico¹¹, con la importante diferencia, respecto de aquéllos, de ser un factor negativo perfectamente reversible. En general, los estudios que han evaluado el impacto del tabaco en la respuesta ovárica a la estimulación para RA ofrecen datos contradictorios. Estas diferencias dependen, en muchos casos, de los criterios de selección de las pacientes, pero parece un argumento aceptado por todos que la tasa de embarazos no se modifica por el hecho de fumar. Sin embargo, este hallazgo debe considerarse con caute-

la, si tenemos en cuenta las limitaciones de las técnicas de RA, lo que nos exige una valoración de otros parámetros clínicos o analíticos subrogados de la variable embarazo, como la dosis de FSH necesaria¹⁸ o el número de ovocitos recuperados tras la punció nfolicular^{11,19}.

Si sólo nos atenemos a la tasa de embarazos, objetivo último de la RA, nuestros datos reflejan los mismos hallazgos de la bibliografía, pero los porcentajes de éxitos que se alcanzan en la actualidad con estas técnicas nos parecen aún escasos. En consecuencia, considerar esta variable como referencia única es peligroso, por cuanto puede descartar precipitadamente el impacto de factores perjudiciales, como el tabaco. Por ello, es necesario recurrir a otros valores que determinen el alcance del hábito tabáquico. En este sentido, ofrecemos datos que apuntan a que resultados parciales, como el número de ovocitos conseguidos o la concentración de estradiol alcanzada, empeoran cuanto mayor es el consumo de cigarrillos.

Teniendo en cuenta las limitaciones que presenta un estudio retrospectivo, y coincidiendo con la bibliografía en no ofrecer peores porcentajes de embarazos en mujeres fumadoras, sí hemos encontrado que el tabaco produce menores concentraciones de estradiol al final del ciclo de estimulación. Más trascendente aún, el número de ovocitos obtenido en las punciones es

278

sensiblemente inferior conforme se incrementa el hábito tabáquico ($p < 0,05$ respecto de fumadoras de menos de 15 cigarrillos por día y $p < 0,001$ respecto de fumadoras de más de 15 cigarrillos por día). Excluyendo del análisis a las pacientes con más de 35 años (tabla 5), estas diferencias se incrementan, lo que nos indica que, en ausencia de un factor natural limitante (la edad), el tabaco contribuye significativamente en el resultado de una técnica de RA.

Existen, además, otros datos en contra del consumo inmoderado de tabaco, como son el porcentaje de cancelaciones por respuesta escasa, la dosis total de FSH o el número de folículos maduros alcanzados. De nuevo, la consumidoras de tabaco presentan peores respuestas en el número de folículos maduros, sobre todo las mujeres menores de 35 años, donde se alcanzan 8 folículos mayores de 17 mm de media ($p < 0,05$ comparados con los 2 grupos de fumadoras). Con respecto a los dos primeros parámetros, observamos un dato inesperado: los mejores resultados se obtienen en el grupo de mujeres fumadoras moderadas. Se podría creer que el efecto dañino del tabaco, cuando se consume en poca cantidad, queda compensado con una mayor dosis de FSH, y que su acción hipoestrogénica es mínima en comparación con los elevados valores de estrógenos que se alcanzan

con el tratamiento de estimulación para obtener un desarrollo folicular múltiple.

Por otra parte, el resultado tras la punción folicular se inclina a favor de las no fumadoras, con un mayor número de ovocitos recuperados y una concentración de estradiol plasmático más elevada. Aquí es donde ve rosímidamente podemos mejorar los resultados de la RA con el abandono del hábito. Puesto que en la fecundación no parece influir el consumo de tabaco por parte de la mujer, el porcentaje de ovocitos fecundados no se altera, como tampoco lo hace el de gestaciones, dependiente fundamentalmente del número y la calidad de los embriones transferidos.

En conclusión, en RA, el significado clínico de las variables subrogadas de la variable embarazo es, a veces, confuso, aunque somos conscientes de que sólo consiguiendo una buena respuesta en términos de número de folículos maduros, concentración de estradiol o número de ovocitos recuperados, podemos alcanzar que una mujer sometida a una de estas técnicas quede embarazada. Si el tabaco está asociado al empeoramiento de estos parámetros, tenemos otras poderosas razones para el abandono del hábito, independientemente de que en nuestra casuística no se refleje el menor número de gestaciones entre las fumadoras.

BIBLIOGRAFÍA

1. Comisión Europea. La situación demográfica de la Unión Europea. Informe 1994. Comisión Europea. Luxemburg: Oficina de Publicaciones Oficiales de las Comunidades Europeas, 1995.
2. Weigert M, Hofstetter G, Kaipl D, Gottlich H, Krischker U, Bichler K, et al. The effect of smoking on oocyte quality and hormonal parameters of patients undergoing *in vitro* fertilization-embryo transfer. *J Assist Reprod Genet* 1999;16:287-93.
3. Gudmundsson JA, IJungell S, Berquist C, Wide L, Nilius SJ. Increased bone turnover during gonadotropin-releasing hormone superagonist-induced ovulation inhibition. *J Clin Endocrinol Metab* 1987;65:159-63.
4. Zenzes MT, Reed TE, Casper RF. Effects of cigarette smoking and age on the maturation of human oocytes. *Hum Reprod* 1997;12:1736-41.
5. Augood C, Duckitt K, Templeton AA. Smoking and female infertility: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod*. 1998;13:1532-9.
6. Fanchin R, de Ziegler D, Olivennes F, Taieb J, Dzik A, Frydman R. Exogenous follicle stimulating hormone ovarian reserve test (EFORT): a simple and reliable screening test for detecting "poor responders" in *in-vitro* fertilization. *Hum Reprod* 1994;9:1607-11.
7. Bremme K, Langerstrom M, Andersson O, Johansson S, Eneroth P. Influences of maternal smoking and fetal sex on maternal serum oestriol, prolactin, hCG and hPI levels. *Arch Gynecol Obstet* 1990;247:95-103.
8. Michnovicz JJ, Naganuma H, Hershcopf RJ, Bradlow HL, Fishman J. Increased urinary catechol estrogen excretion in female smokers. *Steroids* 1988;52:69-83.

9. Laurent SL, Thompson SJ, Addy C, Garrison CZ, Moore EE. An epidemiologic study of smoking and primary infertility in women. *Fertil Steril* 1992;57:565-72.
10. Nemr AEL, Shawaf TAI, Sabatini L, Wilson C, Lowe AM, Grudzinskas JG. Effect of smoking on ovarian stimulation in in-vitro fertilization and embryo transfer. *Human Reprod* 1998;113:2192-8.
11. Crha I, Hruba D, Fiala J, Ventruba P, Zakova J, Petrenko M. The outcome of infertility treatment by in-vitro fertilisation in smoking and non-smoking women. *Cent Eur J Public Health* 2001;9:64-8.
12. Klonoff-Cohen H, Natarajan L, Marrs R, Yee B. Effects of female and male smoking on success rates of IVF and gamete intra-Fallopian transfer. *Hum Reprod* 2001;16:1382-90.
13. Mortimer D. The future of male infertility management and assisted reproduction technology. *Hum Reprod* 2000;15:98-110.
14. Joesbury KA, Edirisinghe WR, Phillips MR, Yovich JL. Evidence that male smoking affects the likelihood of a pregnancy following IVF treatment: application of the modified cumulative embryo score. *Hum Reprod* 1998;13:1506-13.
15. Feichtinger W, Papalambrou K, Poehl M, Krischker U, Neumann K. Smoking and in vitro fertilization: a meta-analysis. *J Assist Reprod Genet* 1997;14:596-9.
16. Hughes EG, Brennan BG. Does cigarette smoking impair natural or assisted fecundity? *Fertil Steril* 1996;66:679-89.
17. Van Voorhis BJ, Dawson JD, Stovall DW, Sparks AE, Syrop CH. The effects of smoking on ovarian function and fertility during assisted reproduction cycles. *Obstet Gynecol* 1996;88:785-91.
18. Sterzik K, Strehler E, De Santo M, Trumpp N, Abt M, Rosenbusch B, et al. Influence of smoking on fertility in women attending an in vitro fertilization program. *Fertil Steril* 1996;65:810-4.
19. Lesko SM, Rosenberg L, Kaufman DW, Helmrich SP, Miller DR, Strom B, et al. Cigarette smoking and the risk of endometrial cancer. *N Engl J Med* 1985;313:593-6.
20. Barbieri RL, Gochberg J, Ryan KJ. Nicotine cotinine and abasine inhibit aromatase in human trophoblast in vitro. *J Clin Invest* 1986;77:1727-33.
21. Thomas EJ, Edridge W, Weddell A, McGill A, McGarrigle HH. The impact of cigarette smoking on the plasma concentrations of gonadotrophins, ovarian steroids and androgens and upon the metabolism of oestrogens in the human female. *Hum Reprod* 1993;8:1187-93.