

T.C.
YÜZÜNCÜ YIL ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**AKTİF VE PASİF SİGARA İÇİCİLERDE SERUM KOTİNİN
DÜZEYLERİ VE BÖBREK FONKSİYONU İLE İLİŞKİSİNİN
ARAŞTIRILMASI**

Biyolog Ahmet DÖNDER
TEMEL TIP BİLİMLERİ
BİYOKİMYA ANABİLİM DALI
YÜKSEK LİSANS TEZİ

DANIŞMANLAR
Doç. Dr. H. Haluk DÜLGER
Prof. Dr. M. Ramazan ŞEKEROĞLU

VAN - 2009

T.C.
YÜZÜNCÜ YIL ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**AKTİF VE PASİF SİGARA İÇİCİLERDE SERUM KOTİNİN DÜZEYLERİ VE
BÖBREK FONKSİYONU İLE İLİŞKİSİNİN ARAŞTIRILMASI**

Biyolog Ahmet DÖNDER
TEMEL TIP BİLİMLERİ
BİYOKİMYA ANABİLİM DALI
YÜKSEK LİSANS TEZİ

DANIŞMANLAR
Doç. Dr. H. Haluk DÜLGER
Prof. Dr. M. Ramazan ŞEKEROĞLU

Bu araştırma, Yüzüncü Yıl Üniversitesi Araştırma Fonu tarafından 2008-SBE-YL145
no'lu proje olarak desteklenmiştir.

VAN - 2009

T.C.
YÜZÜNCÜ YIL ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**AKTİF VE PASİF SİGARA İÇİCİLERDE SERUM KOTİNİN DÜZEYLERİ VE
BÖBREK FONKSİYONU İLE İLİŞKİSİNİN ARAŞTIRILMASI**

Biyolog Ahmet DÖNDER
TEMEL TIP BİLİMLERİ
BİYOKİMYA ANABİLİM DALI
YÜKSEK LİSANS TEZİ

Jüri Başkanı
Prof. Dr. M. Ramazan ŞEKEROĞLU

Üye
Prof. Dr. Reha ERKOÇ

Üye
Doç. Dr. H. Haluk DÜLGER

TEZ KABUL TARİHİ
05 / 08 / 2009

TEŞEKKÜR

Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalında aldığım Yüksek Lisans eğitimim süresince bana bilgi ve tecrübelerini aktaran, aynı zamanda her konuda destek ve yardımcı olan saygıdeğer hocalarım, Biyokimya Anabilim Dalı Başkanı ve Danışman hocam Sayın Prof. Dr. M. Ramazan ŞEKEROĞLU'na ve tüm deneyim ve bilgilerinden faydalandığım Danışman hocam Sayın Doç. Dr. H. Haluk DÜLGER'e, Göğüs Hastalıkları ve Tüberküloz Anabilim Dalı Başkanı Sayın Doç. Dr. Bülent ÖZBAY'a, tezimin istatistiksel analizleri sırasındaki yardımlarından dolayı Biyoistatistik Anabilim Dalı Başkanı Sayın Doç. Dr. Sıddık KESKİN'e, Sayın Doç. Dr. Tevfik NOYAN'a, laboratuvar çalışmalarım sırasındaki yardımlarından dolayı Laborant Suat SÖNMEZ ve İlker TOKTAMIŞ'a, ayrıca Yüksek Lisans eğitimim ve tezimin hazırlanması döneminde maddi ve manevi desteklerini benden esirgemeyen sevgili Anne ve Babam'a teşekkürü bir borç bilirim.

İÇİNDEKİLER

Kabul ve Onay	II
Teşekkür	III
İçindekiler.....	IV
Simgeler ve Kısaltmalar.....	VII
Tablolar	VIII
1. GİRİŞ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Sigara	3
2.1.1. Sigaranın tarihçesi.....	3
2.1.2. Sigaranın epidemiyolojisi	3
2.1.3. Tütün ve sigaranın yapısı.....	4
2.1.4. Sigaranın içerdiği kimyasal maddeler.....	4
2.2. Nikotinin Farmakolojisi.....	6
2.2.1. Kotinin.....	7
2.2.2. Sigaranın mutajenik ve kanserojenik etkisi.....	8
2.2.3. Sigara bağımlılığı.....	9
2.2.4. Pasif içicilik.....	9
2.3. Sigaranın Genel Sağlık Üzerine Olan Etkileri.....	10
2.3.1. Sigaranın solunum sistemine etkileri.....	11
2.3.2. Sigaranın sinir sistemi üzerine etkisi	12
2.3.3. Sigaranın kardiyovasküler sistem üzerine etkisi.....	13
2.3.4. Sigaranın gastrointestinal sistem üzerine etkisi.....	13
2.3.5. Sigara ve oksidan sistem.....	14

2.4. Sigara ve Hastalıklar.....	14
2.4.1. Sigara ve akciğer hastalıkları.....	16
2.4.2. Sigara ve hematolojik hastalıklar.....	17
2.4.3. Sigara ve böbrek kanseri.....	18
2.5. Böbrek.....	18
2.5.1. Böbreğin fizyolojisi.....	18
2.5.2. Böbreğin fonksiyonları.....	19
2.6. Serum Proteinleri.....	20
2.6.1. Albumin.....	20
2.6.2. Globülin.....	22
2.7. Böbrek Fonksiyon Testleri.....	22
2.7.1. Üre.....	22
2.7.2. Kreatinin.....	22
2.7.3. Mikroalbumin.....	23
2.7.4. Beta 2 mikroglobulin.....	23
2.8. Sigara ve Böbrek Fonksiyonları.....	24
3. GEREÇ VE YÖNTEM	30
3.1. Gereç	30
3.1.1. Gereçlerin sağlanması	30
3.1.2. Gruplandırma	30
3.1.3. Örneklerin alınması ve saklanması	30
3.1.4. Çalışmada kullanılan araç ve gereçler	31
3.1.5. Çalışmada kullanılan kimyasal maddeler ve reaktifler.....	31
3.2. Yöntem.....	31

3.2.1. Serum kotinin, idrar mikroalbumin ve β -2 mikroglobulin analizleri.....	31
3.2.2. İdrar kreatinini ile serum glukoz, üre, kreatinin, total protein, albumin ve globulin analizleri.....	32
3.3. İstatiksel Analizler.....	32
4. BULGULAR	34
5. TARTIŞMA VE SONUÇ	40
ÖZET	45
SUMMARY	46
KAYNAKLAR	47
ÖZGEÇMİŞ.....	55

SİMGELER VE KISALTMALAR

KAH	: Koroner arter hastalığı
KOAH	: Kronik obstrüktif akciğer hastalığı
FEV1	: 1.Saniyedeki zorlu ekspiratuvar volüm
GFR	: Glomerüler filtrasyon hızı
β-2 M	: Beta-2 mikroglobulin
HLA	: Histokompatibiliti kompleks antijenin
BUN	: Blood urea nitrogen
Ig	: İmmünoglobulin
HDL	: Yüksek dansiteli lipoprotein
LDL	: Düşük dansiteli lipoprotein
Cd	: Kadmiyum
DNA	: Deoksiribonükleik asit
BPDE	: Benzopiren diol epoksid
PAH	: Poliaromatik hidrokarbonlar
WHO	: World health organization
UAER	: Uriner albumin atılım hızı
ÇSD	: Çevresel sigara dumanı
ng	: Nanogram

TABLÖLAR

Tablo 1. Sigara dumanındaki bazı maddeler.....	5
Tablo 2. Aktif ve pasif sigara içicilerle kontrol gruplarındaki parametrelerin tanımlayıcı istatistik değerleri ve karşılaştırma sonuçları.....	35
Tablo 3. Aktif sigara içen grupta parametreler arasındaki korelasyon katsayıları.....	36
Tablo 4. Pasif sigara içen grupta parametreler arasındaki korelasyon katsayıları.....	37
Tablo 5. Kontrol grubunda parametreler arasındaki korelasyon katsayıları.....	38
Tablo 6. Mikroalbumin / Kreatinin oranının gruplarla olan ilişkisi.....	39

1. GİRİŞ

Tütün kullanımı tüm dünyada insan sağlığını tehdit eden en önemli etkenlerden biridir. Başta sigara olmak üzere tütün ürünlerinin kullanılması ciddi hastalıklara ve ölümlere yol açmaktadır. Dünya Sağlık Örgütü'nün (WHO) tahminlerine göre dünya çapında 1.3 milyar kişi sigara içmektedir. Sigara içen nüfusun büyük bir bölümü gelişmekte olan ülkelerde yaşamakta ve çoğu erkektir (Beyer ve Waverly, 2003; Özdemir, 2007).

Sigaranın genel sağlık üzerindeki negatif etkileri iyi bilinmektedir. Sigara akciğer kanseri, kronik bronşit ve koroner kalp hastalıkları olmak üzere başlıca üç tip ölümcül hastalığa yol açar. Araştırmalara göre sigara kullanımının yaygın olduğu ülkelerde akciğer kanserinin % 80-90'ından, kronik bronşit ve amfizem ölümlerinin % 75-90'ından koroner kalp hastalığı ölümlerinin % 25-30'undan sigaranın sorumlu olduğu düşünülmektedir (Pekşen, 1995).

Sigara akut semptomimetik aktivasyona neden olarak kan basıncını ve kalp hızını yükseltir. Glomerüler filtrasyon hızını (GFR) ve renal kan akımını azaltarak renovasküler direnci anlamlı artırır. Sigara böbreğin yapı ve fonksiyonunu etkileyerek renal disfonksiyonu başlatır. Renal damarlar dahil arteriel damarlarda yapısal lezyonlar tanımlanmıştır. Endotelin-1 konsantrasyonlarını artırır, nitrik oksitin aracılık ettiğı vazodilatasyonu azaltır, prostasiklin tromboksan oranını değiştirir, karbonmonoksit aracılığıyla hipoksi, reaktif oksijen türlerinin oluşumu ile oksidatif stres ve endotelial hücre hasarı yapar. Sigara toksik kronik tübüler hasara yol açabilir (Fels, 1999).

Hipertansiyon ve tip-1 diabetes mellitus gibi hastalıklara bağlı renal yetmezlik sonucu gelişen mikroalbuminüri insidansındaki artışı nikotinin hızlandırdığı bilinmektedir (Hansen ve ark., 1996).

Sigaranın santral ve periferik sinir sistemi, kardiyovasküler sistem ve endokrin sistem üzerine toksik etkileri bilinir. Ayrıca, sigara kullanımının akciğer, larinks, özofagus, böbrek, mesane, meme kanserine neden olduğu yapılan çalışmalarla bildirilmiştir (Cooper, 2006).

Sigara içimi ve onun metabolitlerine bağlı gelişen mesane ve böbrek kanserlerinin, bazı Avrupa ülkelerindeki erkeklerin % 40'ında ve Amerika Birleşik Devletlerindeki kadınların % 17'sinden fazlasında ölümlere neden olduğu bildirilmiştir. Son zamanlarda yapılan çalışmalarda sigara içenlerde yüksek serum kadmium (Cd) seviyeleri tespit edilmiş ve bu kişilerin proksimal tübüler fonksiyonlarındaki değişiklik sonucu Cd nefrotoksitesine neden olduğu bildirilmiştir (Roszczenko ve ark., 2004).

Sigaranın yanması sonucunda yaklaşık olarak 4000 tane kimyasal bileşik oluşmaktadır. Bunların içinde en az 40 tanesinin karsinojenik olduğu bilinmektedir. Sigara ve sigara dumanında çok sayıda zararlı kimyasal madde bulunmaktadır. Bu maddelerden birisi olan nikotin, aktif ve pasif sigara içimi ile vücuda alınabilir. Vücuda alınan nikotin, metaboliti olan "kötinin"e dönüşür ve bu şekilde idrarla dışarı atılır. Değişik şekillerde vücuda alınan nikotinin böbrek fonksiyonları üzerine olan etkileri önemli olup, son zamanlardaki çalışmalarda nefrotoksite ve nefropati ile ilişkisi üzerinde durulmaktadır (Cooper, 2006).

Önceki araştırmalarda daha çok hipertansiyon ve diabetes mellitus gibi hastalıklarda sigara içiminin böbrek hasarını artırıp artırmadığı araştırılmıştır. Bu çalışmada ise, bilinen herhangi bir hastalığı bulunmayan, aktif ve pasif olarak sigara dumanına maruz kalan kişilerde erken dönem böbrek hasarının oluşup oluşmadığının incelenmesi amaçlanmaktadır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Sigara

2.1.1. Sigaranın tarihçesi

Kristof Kolomb Amerika'yı keşfettiğinde, yerlilerden öğrenilen tütün içme alışkanlığı kısa zamanda yaygınlaşmıştır. 20.yy'ın başlarında tütünün kâğıda sarılarak üretilmeye başlanması bu süreci hızlandırmıştır. İlk zamanlarda çok ucuza satılan hatta bedava dağıtılan sigaranın 2. Dünya Savaşı'ndan sonra zararları görülmeye başlanmıştır. Avrupa'ya 1560 yılında getirilen tütün, Fransızların Portekiz de bulunan Büyükelçisi Jean Nicot tarafından Paris'e taşınarak kraliçeye takdim edilmiş ve saray bahçesine dikilmesi sağlanmıştır. Tütünün içinde bulunan en önemli zehirli madde olan nikotin, elçinin isminden gelmektedir. Tütün keyif verici ve tedavi edici özelliğinin yanı sıra büyük yangınlara sebep olması ve kötü kokusu sebebiyle kralların, din adamlarının tepkisine neden olmuş ve o zaman yasaklar konmuştur (Fletcher ve Peto, 1977; Yücel 2007).

2.1.2. Sigaranın epidemiyolojisi

Sigara içme alışkanlığı, dünyadaki en önemli halk sağlığı sorunlarından ve ölüm nedenlerinden biridir. Her 10 saniyede bir kişi, tütün ürünlerinin sonuçlarına bağlı nedenlerden hayatını kaybetmektedir. 1998 yılının başlarından itibaren, yılda yaklaşık 4 milyon ölümün tütün ürünlerine bağlı olarak geliştiği ve mevcut eğilimlerin değişmeden devam etmesi durumunda, 2030 yılında yaklaşık 10 milyonu bulacağı tahmin edilmektedir. WHO; sigaraya bağlı ölümlerin genellikle 35-69 yaş grubunda meydana geldiğini ve insan yaşamında 20-25 yıllık kayıplara yol açtığını bildirmiştir. WHO'nun tahminlerine göre, günümüzde 15 yaş üstü nüfusunun, yaklaşık üçte biri sigara içmektedir. Bunların büyük kısmı gelişmekte olan ülkelerde yaşamakta ve çoğunu erkekler oluşturmaktadır (WHO, 1997; Sayar, 2008).

2.1.3. Tütün ve sigaranın yapısı

Tütün yaprağının kimyasal bileşimi, ana komponentleri açısından diğer bitkilerin yapraklarından çok farklı değildir. Tütün yaprağında bulunan bazı sekonder bitki maddeleri, onu diğer bitki yapraklarından ayırır. Her türlü bitkisel materyalde olduğu gibi, tütünde de su ve kuru maddeler bulunmaktadır. Kuru madde de, inorganik ve organik bileşikler olmak üzere iki gruba ayrılır. Tütün yaprağında su oranı, çeşidine yaprağın bitkide bulunduğu yere ve kırılma zamanına göre değişir. Kuru tütün yaprağında su oranı bazık grup tütünlerde % 10, asidik grup tütünlerde % 10'un altındadır. Tütün yaprağında su oranı tütünün yanması kokusu ve lezzetine etki eder. Kuru sigara dumanının nemli sigaralara göre, boğazı daha tırmalayıcı olduğu ve kolay yandığı bilinmektedir. Rutubetli sigaralar, kuru sigaralara nazaran daha hafif hissedilir. Bunda aynı miktar tütünü yakmak için, nemli tütünlerde daha fazla hava emilmesi etkili olmaktadır (İncekara, 1979).

2.1.4. Sigaranın içerdiği kimyasal maddeler

Sigara ve sigara dumanında çok sayıda zararlı kimyasal madde bulunmaktadır. Bu maddelerden birisi olan nikotin, aktif ve pasif sigara içimi ile vücuda alınabilir. Sigaranın yanması sonucunda yaklaşık olarak 4000 tane kimyasal bileşik oluşmaktadır. Bunların içinde en az 40 tanesinin karsinojenik olduğu bilinmektedir.

Kurutulmuş tütün büyük oranda karbonhidratlar ve proteinlerden oluşur. Alkaloidler % 0.5-5, bunların da % 95'i nikotindir; terpenler % 0.1-3; polifenoller % 0.1-2.5, karboksilik asitler: % 0.1-0.7; alkanlar: % 0.1-0.4; alkali nitratlar: % 0.01-5; aromatik hidrokarbonlar; Aldehitler; Ketonlar; Aminler; nitriller; N- ve O- heterosiklik birleşikler; pestisitler; 30'dan fazla metalik birleşik içerir. Sigara dumanı içinde bazıları farmakolojik olarak aktif, antijenik, sitotoksik, mutajenik ve karsinojenik olan 4000'den fazla madde içerir. Bunlardan bazıları Tablo 1'de görülmektedir. Ana akım dumanının % 92-95'i gaz fazındadır ve 1 mililitre'de(ml) 0.3-3.3 milyar partikül içerir. Ortalama partikül çapı 0.2-0.5 ml dir, yani solunabilir düzeydedir (Cooper, 2006).

Tablo 1. Sigara dumanındaki bazı maddeler (Behr ve Nowak, 2002).

Partikül Fazı	Başlıca etki	Gaz fazı	Başlıca etki
Tar (katran)	Mutajenik/karsinojenik	Karbonmonoksit	Oksijenin hemoglobine bağlanmasını bozar
Nikotin	Doza bağımlı uyarıcı veya parasempatik N-kolinerjik reseptörler üzerine depressör	Nitrojenoksitler	İrritan, proinflamatuvar, Siliyotoksik
Aromatik hidrokarbonlar	Mutajenik / karsinojenik	Aldehitler	İrritan, proinflamatuvar, Siliyotoksik
Fenol	İrritan, mutajenik / karsinojenik	Hidrosiyanik asit	İrritan, proinflamatuvar, Siliyotoksik
Kresol	İrritan, mutajenik, karsinojenik	Akrolein	İrritan, proinflamatuvar, Siliyotoksik
β -naftilamin	Mutajenik /karsinojenik	Amonyak	İrritan, proinflamatuvar, Siliyotoksik
Benzo(a)piren	Mutajenik / karsinojenik	Nitrosaminler	Mutajenik/ Karsinojenik
Katekol	Mutajenik/karsinojenik	Hydrazine	Mutajenik/ Karsinojenik
Carbazole	Tümör hızlanması		

Sigara dumanı iki faza ayrılmaktadır; partikül fazı ve gaz fazı. Cambridge glass-fiber filtresi kullanılarak sigara dumanının her iki fazı tanımlanmıştır. Partikül fazı cam fiber filtreden sigara dumanı geçerken içinde hapsolan kısımdan, gaz fazı ise bu filtreden geçen materyalden oluşmaktadır (Pryor ve Stone, 1993).

Aktif sigara içen kişinin ağzından çektiği dumana ana duman (mainstream), sigaranın yanan ucundan gelen dumana ise yan duman (sidestream) adı verilmektedir. Ana akım dumanının % 92-95'i gaz fazındadır ve 1 ml'de 0.3-3.3 milyar partikül içerir. Sigaranın çevresel etkisinin çoğu (% 85) yan dumanından, çok az bir bölümü ise ana dumandan oluşmaktadır. Yan duman ana duman ile karşılaştırıldığında çok yüksek seviyede toksik gaz komponenti içermektedir. Partikül fazının her gramında 1017'den, gaz fazında ise 1015'ten fazla serbest radikal bulunmaktadır (Ambrose ve Barua, 2004).

Katran

Sigara yakıldığında inhale edilen kahverengi partiküllere verilen isim olup, sigara içenlerin parmaklarının ve dişlerinin sararmasından sorumludur. İçilen sigara markası ile içerdiği katran miktarı değişmektedir. Zararlı etkileri fark edildikten sonra sigaralardaki ortalama katran miktarı 30 mg'dan 11 mg'a düşürülmüştür. Akciğer kanseri gelişmesinde sigara dumanında bulunan katran ve içerdiği benzaprin epoksit maddesinin önemli olduğu ve bu maddenin akciğer hücrelerinde tümör baskılayıcı genlerin DNA'nın yapısını bozduğu saptanmıştır (Gençöz ve ark., 2003).

Karbonmonoksit

Karbonmonoksitin hemoglobinle birleşme gücü oksijene oranla 200 kez daha fazladır. Bu nedenle solunumla vücuda alınan karbonmonoksit, kanda hemoglobinle kolayca birleşerek karboksihemoglobin yapar. Bu durum dokulara oksijen taşıma kapasitesini düşürür. Hiç sigara içmeyen kişilerde, çevre faktörlerine bağlı olarak, karboksihemoglobin düzeyi % 2'ye kadar çıkabilir. Karboksihemoglobinin kısa surede % 10'un üstüne çıkmasına neden olan karbonmonoksit solunması, sağlığı etkiler. Kanda karboksihemoglobin düzeyinin % 20'ye ulaşması, ani rahatsızlıkların ortaya çıkmasına neden olur. Sigara tiryakilerinin kanında yaklaşık % 15 oranında karboksihemoglobin bulunabileceği belirtilmektedir (Öztürk ve Aykut, 1992).

2.2. Nikotin Farmakolojisi

Kimyasal özellikleri bakımından alkaloittir. Organik kimyada (3-{1-metil-2}-pirolidil) ismiyle bilinen piridin tipindeki alkaloitlerin en önemli üyesidir. Nikotin ham nikotin veya nikotin sülfat hâlinde, tütünden buhar destilasyonu veya trikloretilen

gibi bir çözücü ile ekstrakte edilerek elde edilir. Nikotin kimyasal formülü $C_{10}H_{14}N_2$ dir (Cooper, 2006).

Tütünün işlenmesine ve cinsine göre değişmekle birlikte, bir sigaradaki nikotin miktarı 20 mg'a kadar çıkabilir. Sigaranın içilmesi sırasında, nikotin yanarak ayrışması sonucu büyük bir kısmı tahrip olur. Bu nedenle, sigara içilmesi esnasında vücuda alınan nikotin miktarı 20 mg'ın çok altındadır ve ortalama olarak 1 mg kadardır. Ancak bu miktar içilen sigaranın cinsine, inhalasyon derinliğine ve inhalasyondan sonra nefes tutma süresine göre 0.05 mg ile 2 mg arasında değişme gösterebilir Nikotin, molekül yapısının küçük ve lipofilikliğin yüksek olması nedeni ile uygulandığı vücut yüzeylerinden oldukça hızlı bir şekilde absorpsiyona uğrar. Tütün yaprağının çiğnenmesi veya sakız şeklinde kullanılması durumunda nikotin daha yavaş absorbe edilir ve plazmadaki konsantrasyonuna daha geç ulaşır, sigara şeklinde kullanılması sonrası ise, akciğerlerden süratle absorbe olarak dolaşıma geçer. Bunun nedeni, kuvvetli baz yapısında olması ve ağız mukozasından absorpsiyonunun intestinal sisteme göre oldukça sınırlı olmasıdır (Oldendorf, 1974; Kaya, 2006).

Sigara içmek her yaş grubuna ait kişileri etkileyebilir. Nikotin alındıktan sonra kan içerisinde hızlı bir şekilde absorblanır ve kırmızı kan hücrelerine karbon monoksiti bağlar. Sigara içmenin bir sonucu olarak oksidatif stres artar ve kronik iltihaplanmaya yol açar. Çünkü sigara içinde bulunan nikotin uyarıcı etkiler yapar ve çeşitli bezlerin salgılanmasını artırır. Ayrıca sigara içenlerde immün sistem baskılanır ve büyük organlara karsinogenik benzo pyren halkasını bağlar. Kan basıncını yükseltir. Nikotin tüketimi sadece sigara içimi ile değil ayrıca tütünün çiğnenmesi ve burna çekilmesi ile ve farmösitik nikotin paketleriyle de vücuda alınabilir (Cooper, 2006).

2.2.1. Kotinin

Akciğer veya ağız yoluyla vücuda giren nikotin % 5-10'u değişmeden idrarla atılırken % 85-90'ı karaciğerde nikotinoksid ve kotinin olarak bilinen iki ana metabolite dönüşür. Nikotin yarılanma ömrü 30-60 dakikadır. Nikotin metaboliti olan kotininin yarılanma ömrü ise 15-20 saat olup gün içerisindeki kan kotinin düzeyleri farklılık göstermez. Kotininin yarılanma ömrü çocuklarda daha uzundur. Çocuklarda kotinin yarılanma ömrünün uzun olmasının nedeni karaciğer sitokrom P450 enzim sisteminin

tam gelişmemiş olmasını belirten çalışmalar olmasına rağmen yaşla ilgisi olmadığını belirten çalışmalar da bulunmaktadır (Kayaalp, 2002; Leong ve ark., 1998; Taş, 2008).

Leong ve ark. (1998) yaptıkları bir çalışmada, ortalama yaşları 4.5 ay ve 95.6 ay olan iki grubun kotinin yarılanma süreleri 28.3 saat ve 27.1 saat olarak bulmuşlardır. İki grup arasında istatistiksel fark olmaması dolayısıyla, çocuklarda, kotinin yarılanma süresinin uzun olmasının, yaştan çok sigara dumanına maruziyetin fazla olması ile ilişkili olduğunu belirtmişlerdir.

2.2.2. Sigaranın mutajenik ve kanserojenik etkisi

Sigaranın kanserojenik ve mutajenik etkileri, içinde barındırdığı, günümüzde sayısı 55'e kadar yükselmiş olan kanserojen maddeler sayesinde ortaya çıkmaktadır. Bunlar poliaromatik hidrokarbonlar (PAH), aza-arenler, nitrosaminler, aromatik aminler, aldehitler, organik ve inorganik bileşiklerdir. Bu maddeler özellikle PAH ve nitrosamin metabolitleri DNA'ya kovalent bağlar ile bağlanmakta (guanin ve adenin baz bölgeleri) ve DNA'nın bu haline DNA-adducts denilmektedir. DNA-adducts, sigaranın metabolitlerinin DNA'ya bağlanarak oluşturduğu artık-DNA'yı ifade etmektedir. Böylece, DNA'nın başlangıç fazı geri dönüşümsüz olarak bölünmekte ve DNA'daki bu değişiklik ilerleme fazına geçildiğinde malign fenotipe dönüşümün ilk basamağını oluşturmaktadır. DNA'ya bağlanan toksik bileşiklerin seviyesi (DNA-adducts), maruz kalınan biyolojik genotoksik etkenin dozu ile ilişkilidir. Sigara içenlerin oral kavite, akciğer, bronş ve diğer organların hücrelerinin DNA'sında sigaranın meydana getirdiği bazı artık maddelere rastlanmış olması, bu sistem kanserlerinin oluş mekanizmalarını anlamamızda önemlidir. Sigara, onkojenleri aktive etmekte ve kanser baskılayıcı genleri süprese etmektedir. Bunun yanı sıra onkojen veya tümör baskılayıcı gen sisteminde 10-20 arasında mutasyon oluşturduğu ve buna bağlı akciğer kanseri geliştirdiği düşünülmektedir. PAH'nın metaboliti olan benzopiren diol epoksid (BPDE) insan kanser hücresinde, tümör baskılayıcı genlerden p53 geninin 157. 248. ve 273. lokulasyonlarında sıcak nokta mutasyonlarına yol açtığı gösterilmiştir ve sigara içen akciğer kanseri hastalarda p53 antikorları saptanmıştır. BPDE, guaninin N2 bölgesinden DNA'ya bağlandığında bu durum düzeltilemediğinde DNA polimeraz tarafından replikasyon sırasında yanlış okunmaya yol açar ve bu % 70 sıklıkla guanin bazının timin bazına transversiyonu ile sonuçlanır. Sigaraya bağlı akciğer kanserinde,

guanin timin transversiyon oranı % 30 iken, diğer organ kanserlerinde % 10 oranındadır. Yine üretral, gastrointestinal, oral ve epitelial kanser oluşumunda p53 genindeki poliformizmine işaret eden çalışmalar mevcuttur (Öztuna, 2004; Işık, 2008).

2.2.3. Sigara bağımlılığı

Bağımlılık, bir maddenin kişinin sağlığını ve yaşamını olumsuz yönde etkilemesine rağmen kullanımının devamıdır. Nikotin sigara dumanıyla vücuda alınan yaklaşık 4000 kimyasal maddeden biridir ve bu maddeler içinde beyne etkisi en belirgin olanıdır. Her sigara ile vücuda 1-2 miligram nikotin alınır. Nikotin solunduktan 10 saniye sonra beyne ulaşır. Sigaranın içindeki nikotin bağımlılık yapar. Sigara içenlerin üçte biri her yıl bırakmayı denemekte ve her yıl % 35'i en az 1 gün bırakmaktadır (Hatziandreu ve ark., 1990; Yücel, 2007).

2.2.4. Pasif içicilik

Tütün ürünlerinin yanan uçlarından ve bunları tüketen kişilerin solunum havalardan çıkardıkları dumana çevresel sigara dumanı (ÇSD) denir. Yanan bir sigara iki şekilde duman oluşturur, birincisi sigara içen kişinin üflediği sigara dumanı ki buna ana akım dumanı, ikincisi ise sigaranın yanması sonucu oluşan dumandır buna ise yan akım dumanı denir. ÇSD; ana akım dumanı ve yan akım dumanı karışımı ile oluşmaktadır (WHO, 2000; Babalık, 2007).

Yan akım dumanı oluşurken yanma ısısı daha düşük olduğu için yan akım dumanında ana akım dumanına göre çok daha fazla kimyasal madde mevcuttur. ÇSD'nin esas kaynağı tütün yanmasıdır. ÇSD'ı çoğu toplumda vardır. Maruziyet sigara içilen her kapalı ortamda oluşur. Maruziyet derecesi sigara içen kişi sayısı, tüketilen sigara sayısı, odanın büyüklüğü ve havalandırması ile sigaraya maruz kalınan süreyle ilişkilidir. ÇSD'nin deney hayvanları üzerine karsinojenik, mutajenik ve kardiyovasküler etkileri çeşitli çalışmalarla gösterilmiştir. Ayrıca bağışıklık sisteminde makrofajların sayısında azalma ve fagositik aktivitelerinde azalama yaptığı gösterilmiştir. Üreme ile ilgili olarak da deney hayvanı yavrularında düşük doğum ağırlığına neden olduğu gösterilmiştir (WHO, 2000; Babalık, 2007).

Başta akciğer olmak üzere larenks, sino-nazal, mesane gibi birçok kanserde riski arttırdığı gösterilmiştir. Akciğerlerde fonksiyonları azaltarak astım gibi kronik obstruktif akciğer hastalığına ve respiratuvar semptomlara neden olduğu insanlarda ise başta solunum sistemi olmak üzere birçok sisteme etkileri mevcuttur. ÇSD'dan etkilenim sonucunda çocuklarda bronşit, bronşiyolit, pnömoni gibi alt solunum yolu enfeksiyonları, orta kulak enfeksiyonu, üst solunum yolu irritasyonu, azalmış akciğer fonksiyonu ve astımlı çocuklarda artmış astım atak sayısı görülmektedir. Sigara içmeyen ancak ÇSD'dan etkilenen hamile kadınların bebeklerinin yaklaşık 10-110 gr arasında ortalama 35 gr daha düşük ağırlıkla doğduğunu çalışmalar göstermektedir. Annenin gebelikte sigara içmesi, anne sütü verilmesi ve diğer tüm karıştırıcı faktörler kontrol edildiğinde annenin doğumdan sonra sigara içmesi durumunda Ani Bebek Ölümü Sendromu riski 2.3 kat, babanın sigara içmesi durumunda 3.5 kat arttığı tespit edilmiştir (WHO, 2000).

Sigara dumanında 50 tane karsinojenik maddeye maruz pasif içiciler akciğer kanserine ve koroner kalp hastalıklarına yakalanma riskleri artar. Pasif içicilik ile genellikle çocuklar ve hamile bayanlar zarar görür. Pasif içici olan çocuklarda astım, bronşit, pnömoni gibi vakaların artmasına neden olur. Çalışma yerlerinde bir günde beş saatten daha fazla sigara içilen bir ortamda kalınırsa meme kanserine yakalanma riskinin artması ile ilişkilendirilmiştir (Cooper, 2006).

2.3. Sigaranın Genel Sağlık Üzerine Olan Etkileri

Başta sigara olmak üzere tütün kullanımı en önemli hastalık ve ölüm nedenidir. Avrupa genelindeki 51 ülkede 1.2 milyon, dünya genelindeki 4.9 milyon insan her yıl sigaradan ölmektedir. Ülkemizde ise en az 70.000 kişiyi öldürdüğü hesaplanmaktadır. Bu tüm ölümlerin % 14'üdür. 1990'da 440.000 Amerikalının direk olarak sigaraya bağlı hastalıklardan öldüğü hesaplanmıştır. Sigara içimi ABD'de en önemli önlenebilir prematür ölüm nedeni kabul edilmektedir. Örneğin 25 yaşında ağır bir sigara içicisinin içmeye göre beklenen yaşam süresi % 25 (yaklaşık 23 yıl) daha kısadır. Sigara içiciler içmeyenlere göre daha fazla hastalanırlar (Karlıkaya, 2005; Pınar, 2008).

Sigara içenler mortalite etkileri dışında aynı zamanda içmeyenlere göre daha fazla hastalanırlar. Sigara içenler, bırakanlara veya hiç içmemişlere göre akut ve kronik

hastalığa yakalanarak gündelik aktiviteden daha fazla yoksun kalırlar; daha fazla yatalak gün geçirirler; daha fazla okul veya iş devamsızlığı yaparlar. Ergenlik çağında sigara içmeye başlayan ve düzenli olarak sigara içen kişilerin yarısı sigaradan ölmekte ve bunların yarısı orta yaşlarda ölmektedir. Bu kişilerin beklenen yaşam süreleri içmeyenlerle karşılaştırıldığında 20-25 yıl daha kısadır (Peto, 1994; Yücel, 2007).

Sigara direkt ölümle sonlanmayan yaklaşık 50 kadar kronik hastalıkla ilişkilidir. Sigara akciğer kanseri, kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH) ve periferik aterosklerozun (damar tıkanıklığı) ana nedenidir. Kalp-damar ve beyin-damar hastalıklarının ise başlıca nedenlerindendir. Sigara yirmiye yakın ölümcül hastalıkla ilişkilidir. Yakın zamanlarda elde edilen kanıtlar kadınların sigaradan daha fazla zarar görme olasılıkları olduğunu göstermektedir.

Toplumsal bir halk sağlığı sorunu olan sigaranın bırakılması için sigara bırakma kampanyaları önemli olup, sigarayı bırakmaya yönelik gerekirse tıbbi yardıma başvurulabilir. Bunun için çeşitli metotlar kullanılmakta olup, genelde düşük doz nikotin replasmanları kullanılmakta ve zamanla nikotin kesilmektedir. Nikotine uzun dönem maruz kalınan çalışma yerlerinde ve toplu oturma alanlarında sigara içilmesinin yasaklanması pasif içiciler için özellikle önem arz etmektedir (Cooper, 2006).

2.3.1. Sigaranın solunum sistemine etkileri

Sigara alt solunum yollarının hemen her yerinde patofizyolojik değişikliklere yol açmaktadır. Bunlar peribronşiyal inflamasyon ve fibrozis, epitel yapı ve fonksiyonunda değişiklikler, vasküler intimal kalınlaşma ve alveoler harabiyettir. Fonksiyonel bozukluklar inhale edilen maddelerin klirensinde bozulma, patojen adherensinde artış, anormal vasküler ve epitelial permeabilite artışıdır (Foster ve ark., 1985; Murin ve ark., 2000; Özdemir, 2007).

Diğer sistemlerden farklı olarak solunum sistemi doğrudan dış çevre ile ilişkilidir. Her nefes ile beraber mikroplar, dumanlar, gazlar v.b. pekçok madde ile karşı karşıya kalmaktadır. Solunum sisteminin bu zararlı maddelere ve mikroplara karşı savunma mekanizmaları vardır. Sigara içimi ile ortaya çıkan siliaların sayısında ve frekansında azalma, viskoelastisitesi ve volümü artmış mukus tabakası ile mukosilier

klirensin bozulması sonucu iritan inhaler partiküllerden, mikroorganizmalardan bronşial lümenin temizlenmesi bozulmakta ve enfeksiyon riski artmaktadır (Skrett, 1994 ; Todisco ve ark., 1995; Bennett ve Chapman, 1992).

Sigara içenlerde birçok solunum fonksiyon bozukluğu geliştiği saptanmıştır. Genel olarak sigara içenlerin 1. saniyedeki zorlu ekspiratuvar volüm (FEV1) değerleri daha düşük, FEV1 azalma hızı daha fazladır. Bu her iki etki de doz-yanıt ilişkisi gösterir ve kadında erkeğe göre daha dramatiktir. Bu bulguların orta yaşlı bir bireyde gösterilmesi ciddi KOAH riskinin en önemli göstergelerinden birisi kabul edilmektedir. Solunumsal yakınmalar sigara içicilerinde belirgin şekilde artmıştır. Kronik öksürük, balgam, hırıltı ve dispne arasında doz-yanıt ilişkisi vardır. Hava yolu epitelinde siliyer kayıp, müköz bez hipertrofisi, goblet hücre sayısında artış ve permeabilite artışı bu semptomlardan sorumlu olan değişikliklerdir (Su, 1996; Pınar, 2008).

Sigara içimine devam edilmesi ile hava yollarını kaplayan pseudostratifiye silli epitelde önce epidermoid metaplazi daha sonra karsinoma *in situ* hatta invaziv bronkojenik karsinomaya kadar varan yapısal değişiklikler meydana gelmektedir. Bu değişikliğin sıklığı ve yoğunluğu günlük içilen sigara sayısına bağlıdır (Sherman, 1992; Pınar, 2008).

Sigara içimi KOAH için esas risk faktörüdür. KOAH ve sigara arasında doğrudan doz-yanıt ilişkisi vardır. Proteolitik ve anti-proteolitik dengesizliğe, bronş aşırı duyarlılığına yol açtığı ve inflamatuvar etkilere yol açtığı gösterilmiştir. Sigara içenlerin % 10-15'inde klinik olarak belirgin hava akım kısıtlanması ortaya çıkar. Sonuç olarak sigara içenlerde içmeyenlere göre KOAH, pnömoni ve gripten ölümler belirgin şekilde fazladır (Beck ve ark., 1981).

2.3.2. Sigaranın sinir sistemi üzerine etkisi

Beyin damarlarının hastalıkları, felç (inme); ülkemizde ve diğer pek çok ülkede en sık ölüm nedenleri arasındadır. Bu hastalıkların oluşunda sigara önemli rol oynamaktadır. İleri yaşlarda ortaya çıkan bir tablo da Alzheimer hastalığıdır. Önceleri sigara içmenin bu hastalık bakımından koruyucu rol oynadığı şeklinde bilgiler yayınlanmışsa da, geniş kapsamlı çalışmaların sonucunda sigaranın herhangi koruyucu

etkisi olmadığı, hatta eğer bir etki varsa bunun Alzheimer hastalığı olasılığını artırıcı yönde olduğu bilgisi ortaya konmuştur. Algılama fonksiyonlarında zamanla ortaya çıkan kayıpların da sigara içenlerde daha fazla olduğu bulunmuştur (Bilir ve ark., 1997).

2.3.3. Sigaranın kardiyovasküler sistem üzerine etkisi

Birçok prospektif çalışma hem kadın hem erkek sigara içicilerinde miyokard infarktüsü, tekrarlayıcı kalp atakları, koroner arter hastalığına (KAH) bağlı ani ölüm risklerinin daha fazla olduğunu göstermektedir. Sigara içenlerde KAH insidansı 2-4 kat fazladır. KAH'dan ölüm riski günde içilen sigara, inhalasyon derinliği, sigaraya başlama yaşı ve içilen yıl sayısı ile ilişkilidir. Ayrıca sigara, KAH'ın hiperkolesterolemi ve diyabet gibi diğer risk faktörlerini de büyük oranda etkilemektedir (Beck ve ark., 1981; Özdemir, 2007).

Sigara akut ve kronik miyokard değişikliklerine yol açar. Akut olarak sigara oksijen ihtiyacını artırarak veya kan akımını azaltma yolu ile oksijen sunumunu azaltarak miyokard iskemisine yol açar. Bu değişiklikler koroner arter spazmı ve / veya trombosit agregasyonu ve adhezyonu ile sonuçlanabilir. Ayrıca sigara özellikle ventriküler fibrilasyon olmak üzere disritmilerin eşikliğini azaltarak ani ölüme yol açabilir. Kronik olarak, sigara içimi muhtemelen tekrarlayan endotel hasara yol açarak koroner ateroskleroza sebebiyet verir; düz kas proliferasyonunu hızlandırarak trombosit yapışkanlığını artırır; LDL - kolesterolü artırır ve /veya HDL - kolesterolü azaltır (Beck ve ark., 1981; Özdemir, 2007).

2.3.4. Sigaranın gastrointestinal sistem üzerine etkisi

Sigara alt özefagus sfinkter basıncını azaltarak gastroözefageal reflü üzerinde olumsuz etki gösterir. Sigara içimi peptik ülser için önemli bir risk faktörüdür. Klinik çalışmalar sigara içiminin hastalığın ortaya çıkmasını arttırdığı, ülser iyileştirmesini geciktirdiği, nükslerin ve komplikasyonlarının gelişimini arttırdığı göstermektedir. Sigara içenlerde hem duodenal hem de gastrik ülserin daha sık geliştiği gösterilmiştir (Stemmermann ve ark., 1989; Sayar, 2008).

Prospektif çalışmalarda sigara içenlerde pankreatik kanserden ölüm oranlarının 1.6-3.1 oranlarına kadar arttırdığı görülmüştür. Günde bir paketten daha fazla sigara

içen erkekler 4 kat daha fazla pankreas kanseri riski altındadır. Sigara içiminin kesilmesinden ancak 15 yıl sonra risk sigara içiminden önceki durumuna dönebilir (Farrow ve Davis, 1990).

Genel olarak Crohn Hastalığı bulunan ve en az bir yıl boyunca sigara içmeyen hastalarda hastalığın seyri sigara içmeyenlerdekine benzer şekilde daha selim olmaktadır. İleriye yönelik, 12-18 ay süreli bir kohort çalışması sırasında sigarayı içmeyi sürdürenlerde Crohn Hastalığı'ndaki alevlenme oranı (% 46), sigarayı bırakanlardakine göre (% 23) iki kat daha yüksektir (Cosnes ve ark., 1999).

2.3.5. Sigara ve oksidan sistem

Sigara dumanında bulunan oksidan maddeler ve oksijen radikalleri toksik oksijen radikallerinin kaynağıdır ve sigaraya bağlı kalp damar hastalıklarının oluşmasında önemli rol oynar. Sigara dumanı oksidan-antioksidan dengesini organizmada oksidan lehine bozar. En önemli antioksidanlar olan, albumin, üratlar ve C vitamini plazmanın antioksidan kapasitesinin % 85'ini oluştururken diğer antioksidanlar % 15'ini oluşturur. Bir sigara içimiyle 1014 serbest radikal oluşur. Alveoler makrofaj ve plazmadaki fagositik hücrelerden salgılanan oksidanlar serbest radikal artışına ve okside LDL artışına neden olarak lipit peroksidasyon artışıyla hem vazodilatasyonda azalma hem de aterosklerotik süreç başlamış olur. Serbest radikallerde artış aynı zamanda anti oksidan savunma kapasitesini de arttırır. Sigara içenlerde plazma vitamin E, vitamin C, beta-karoten seviyesinde azalma görülür (Ergün, 1998; Işık, 2008).

Sigara içiminin oksidatif stresi arttırdığını gösteren diğer bir çalışmada da sigara içen kişilerde eritrosit süperoksit dismutaz, katalaz ve glutatyon peroksidaz enzim aktivitelerinin azaldığı gösterilmiştir (Cooper, 2006).

2.4. Sigara ve Hastalıklar

Değişik şekillerde içilen tütün 40 tane karsinogenik ajan içerir ve birçok kanser türünün oluşumunu artırır. Sigara içenlerde koroner kalp hastalıklarının gelişmesi sigara içmeyenlere göre 2-4 kat daha fazladır. Sigara içimi ve onun metabolitlerine bağlı gelişen mesane ve böbrek kanserlerinin, bazı Avrupa ülkelerindeki erkeklerin % 40'ında ve Amerika Birleşik Devletlerindeki kadınların % 17'sinden fazlasında ölümlere neden

olduğu bildirilmiştir. Sigara dumanı ağız, dil, yemek borusu, nefes boruları, akciğerlere ve mideye doğrudan gelir. Dumanın içinde bulunan zehirli maddeler saniyeler içinde kalp, beyin, böbrek, mesane gibi pek çok organa ulaşır ve zarar verir (Cooper, 2006).

Sigaranın neden olduğu hastalıklar

- Ateroskleroz
- Koroner kalp hastalığı
- Serebrovasküler hastalık
- Periferik arter hastalığı
- Abdominal aorta anevrizması
- Ergenlerde ve genç erişkinlerde damar duvarlarında, ateroskleroz (damar sertliği) plaklarının başlangıç safhası olan yağlı şeritlere (fatty streaks) neden olur.
- Kronik obstruktif akciğer hastalığı
- Kronik akciğer hastalığı olmaksızın pnomoni dahil akut solunum yolu hastalıkları
- Çocukken ve ergenken sigara kullanımı veya ÇSD'na maruz kalma, akciğer gelişmesini ve büyümesini geri bırakır
- Akciğer işlevlerinde düşmenin daha erken yaşlarda ortaya çıkması
- Öksürük, balgam, hışırtılı solunum ve nefes darlığı gibi solunum yolu belirtileri
- Çocuklar ve gençlerde astım benzeri belirtiler
- Kadında fertilitede azalma

Hamilelik esnasında sigara içilmesine bağlı görülen patolojiler

- Ani bebek ölümü
- Düşük doğum ağırlığı
- Miadından önce doğum
- Erken membran ruptürü
- Plasenta previa (önde gelen plasenta)
- Plasenta dekolmanı (plasantanın erken ayrılması)
- Bebeklikte akciğer fonksiyonlarının düşüklüğü
- Katarakt
- Ameliyat sonrası yara iyileşmesinde gecikme, ameliyat sonrası solunum yolu sorunları
- Kalça kırığı
- Menopoz sonrası kadınlarda kemik mineral yoğunluğunda azalma

- Helikobakter pilori pozitif kişilerde peptik ülser
- Periodontitis (dişeti hastalığı)
- İş yerinde hastalığa bağlı devamsızlık fazlalığı, sağlık masraflarının yüksekliği
- Ölüm oranlarının yüksekliği (A.B.D. Sağlık Bakanlığı 2004 Raporu)

2.4.1. Sigara ve akciğer hastalıkları

Sigara ve kronik obstrüktif akciğer hastalıkları

Yaşın ilerlemesi ile beraber vücuttaki en belirgin değişikliklerin görüldüğü organlardan birisi akciğerler ve solunum sistemidir. Yaş ilerledikçe nefes yollarının ve akciğerlerin elastisitesi azalır, solunum kapasitesinde azalma meydana gelir. Bu değişikliklerin yanı sıra vücudun bağışıklık sisteminde de gerileme olur ve bu durum enfeksiyonlara, özellikle de alt solunum yolları enfeksiyonlarına eğilimi artırır. Bunun dışında kronik bronşit ve amfizem de enfeksiyonların kolay yerleşmesi bakımından önemlidir. Özellikle kronik bronşitin meydana gelmesinde sigara içilmesinin başlıca bir risk faktörü olduğu öteden beri bilinmektedir. Sigara etkisi ile hava yollarının içinde bulunan tüycükler harab olur, böylelikle akciğerlerin savunma mekanizması bozulur ve enfeksiyonların yerleşmesi kolaylaşır (Karlıkaya, 2006; Pınar, 2008).

Akciğer kanseri

Sigara dumanında bulunan oksidanlar, hem serbest radikaller hem de radikal olmayan oksidanlardan oluşur ki, bu oksidanlar DNA, proteinler ve lipidler üzerinde biyolojik harabiyete neden olur. Sigara dumanının karsinogenik etkisi, karsinogenlerin DNA'ya ulaşmasına bağlı DNA'da bozuk tekrarlanım ve mutasyonların oluşmasına bağlıdır. Sigara dumanındaki en etkili karsinogenler, PAH, aromatik aminler, nitrosaminler, buharlaşan organik bileşikler (benzen, formaldehit) ve polonium-210 gibi radyoaktif elementlerdir (Maser, 1999; Sayar, 2008).

1964'teki "Surgeon General" raporu ilk kez resmi olarak, sigara içiminin akciğer kanseri ile nedensel ilişkisini bildirmiştir. Bundan sonra yapılan çalışmalarda da inkar edilemeyecek şekilde sigaranın akciğer kanserinin tüm histolojik tipleri (epidermoid, küçük hücreli, büyük hücreli ve adenokarsinom) için hem erkekte, hem kadında başlıca neden olduğu kanıtlanmıştır. Akciğer kanseri en sık görülen kanser tiplerindendir. Bütün

dünyada yıllık 1.3 milyon ölümle en sık öldüren kanserdir ve başlıca sağlık sorunlarından birisi olmaya devam etmektedir (Cohen ve Khuri, 2003).

Sigaranın kanser oluşumuna etkisi

Kanser görülme sıklığının ilerleyen yaş ile birlikte arttığı bilinmektedir. İnsanlardaki kanserlerin en az 10 tanesinin meydana gelmesinde sigara önemli rol oynar. Bu kanserlerin başında akciğer kanseri gelmektedir. Bütün akciğer kanseri olgularının yüzde 85-90 kadarı sigara nedeniyle meydana gelir Sigaraya bağlı diğer kanser tipleri şunlardır:

- Akciğer kanseri
- Dudak, ağız ve yutak kanseri
- Gırtlak kanseri
- Yemek borusu kanseri
- Mide kanseri
- Pankreas kanseri
- Böbrek ve mesane kanseri
- Rahim ağzı kanseri (Bilir ve ark., 1997).

2.4.2. Sigara ve hematolojik hastalıklar

Peptik ülser gelişimi açısından sigara önemli risk faktörü olduğundan bu hastalarda kronik kan kaybına bağlı demir eksikliği anemisi gelişebilir. Sigara kullananlarda nötrofil sayısı sigara dumanına maruz kalma ile orantılı olarak artış gösterir. Günde iki paket sigara içenlerdeki nötrofil sayısı normalin yaklaşık 2 katına çıkmaktadır. Sigara içenlerde sigaranın bırakılmasından iki hafta sonra artmış hemoglobin konsantrasyonunun, hematokritin, eritrosit sayısının, lökosit sayısının, lenfosit ve trombosit sayılarının normale döndüğü bilinmektedir. Sigara içilmesi ile lösemi oluşumu arasında bir ilişki belirlenmiştir. Bu kısmen sigaradaki benzene maruz kalmakla ilgili olabilir. Ayrıca sigara dumanı ürethan ve nitrosaminler gibi potansiyel olarak lösemiye neden olan kimyasal maddeleri ve radyoaktif bileşikler de içerir. Yirmi yılı aşkın süre günde bir paketten fazla sigara içen erkeklerde akut myeloblastik lösemi gelişme riski 2-3 kat artmaktadır (Greer ve ark., 1999; Sayar, 2008).

2.4.3. Sigara ve böbrek kanseri

Böbrek kanseri genellikle 50-70 yaşları arasında ortaya çıkar. Erkeklerde kadınlara göre 2-3 kat daha fazla görülür. Böbrek kanserinin nedeni henüz tam olarak bilinmemektedir. Ancak, araştırmacılar böbrek kanseri gelişmesi açısından bazı risk faktörleri belirlemişlerdir. Ancak, bu risk faktörlerine sahip olan herkes böbrek kanserine yakalanmayacağı gibi her böbrek kanserli hastada da bu faktörler bulunmayabilir. Araştırmalar sigara içenlerde böbrek kanseri görülme riskinin iki kat fazla olduğunu göstermektedir. Bu risk günde içilen sigara miktarı ve sigara içme süresiyle daha da artar. Sigara bırakıldığında artmış olan risk zamanla azalır (Anonim, 2009).

2.5. Böbrek

2.5.1. Böbreğin fizyolojisi

Böbrekler salgılayıcı ve düzenleyici organlardır. Vücuttaki fazla suyu ve artık ürünleri idrar şeklinde uzaklaştırırlar. Böbrekler; kardiovasküler, endokrin ve sinir sistemi ile koordineli çalışarak vücut sıvılarının içeriklerini, vücutta fazla miktarda su ve gıda maddeleri alınsa bile, çok dar bir aralıkta tutmayı başarırlar. Böbreklerin homeostatik rolü sayesinde vücuttaki dokular ve hücreler nispeten sabit bir hemodinamik ortamda fonksiyon görürler.

İstirahat halindeki bir insanda böbrekler, kardiyak çıkışın yaklaşık % 20-25'ini almaktadır. Böbreğin temel süzme fonksiyonları nefronlar tarafından sağlanır. Her böbrekte yaklaşık 1.000.000-1.250.000 arasında nefron bulunur. Kanın plazma kısmı glomerüllerde süzülerek ultrafiltratı meydana getirir. Bu ultrafiltratın içerisinde kanın hücresel bileşenleri ve proteinler yer almaz. Glomerüler ultrafiltrat nefronun tübül sisteminde ilerlerken suyun % 99'dan fazlası ve bazı ihtiyaç duyulan moleküller çeşitli miktarlarda geri emilime uğrarken bazı molekülleri ise salgırlar. Sonuçta ultrafiltratta reabsorbe edilmeyen maddeler ve su, idrarı meydana getirir ve vücuttan uzaklaştırılır (Berne ve Levy, 2000; Dostbil, 2006).

2.5.2. Böbreğin fonksiyonları

Vücuttaki sıvı ve elektrolit dengesinin düzenlenmesi

Vücut sıvısındaki elektrolitlerin kontrolü, dokulardaki normal hücre völümünün korunması için gereklidir. Vücuttaki sıvı miktarının kontrolü ise kardiovasküler sistemin normal fonksiyon görmesi için gereklidir. Böbrekler ayrıca sodyum, potasyum, klor, bikarbonat, hidrojen, kalsiyum ve fosfat gibi bazı inorganik iyonların miktarlarının düzenlenmesi rolünü de üstlenirler. Bu maddelerin vücutta birikmemeleri için idrarla atılmaları şarttır (Dostbil, 2006).

Asit-baz dengesi

Vücuttaki pek çok metabolik olay pH'ya oldukça duyarlıdır. Bu nedenle pH değerinin çok dar bir aralıkta tutulması gerekir. pH; böbrek, akciğerler ve karaciğerin koordineli çalışması ve vücut sıvılarındaki tamponlarla dengede tutulmaya çalışılır (Berne ve Levy, 2000).

Metabolik artık ürünlerin ve yabancı maddelerin atılması

Üre, ürik asit, kreatinin, hemoglobin metabolizmasının son ürünleri ve hormonların metabolitleri böbrekler vasıtasıyla vücuttan atılır. Böbrekler aynı zamanda, ilaçlar, pestisitler ve diğer kimyasal maddeleri de vücuttan uzaklaştırırlar (Dostbil, 2006).

Endokrin fonksiyon

Böbrekler; renin, kalsitriol, eritropoetin üreten önemli endokrin organlardır. Renin, Na⁺-K⁺ dengesini ve kan basıncını düzenlemeye yardımcı olan renin-angiotensin-aldosteron sistemini aktive eder. Kalsitriol [1,25(OH)₂D₃], kalsiyumun gastrointestinal sistemden emilmesi ve kemiklere yerleşmesi için gereklidir. Eritropoietin, kemik iliğinde eritrosit yapımını uyarır (Berne ve Levy, 2000).

2.6. Serum Proteinleri

2.6.1. Albumin

Su ve seyreltik tuz çözeltilerinde çözünen albuminler 580 dolayında amino asitten oluşan tek bir polipeptid zincirinden ibaret proteinlerdir ve ikincil yapısı çoğunlukla α -heliks'dir (% 54). Moleküler ağırlığı 60-70 bin arasında değişir ve 20 farklı çeşitleri vardır. Albuminlerin bileşiminde yüksek oranda sistin, düşük oranda metionin ve triptofan ile birlikte yüklü amino asitler, aspartik ve glutamik asitler, lizin ve arjinin bulunmaktadır (Pamuk, 2000).

Bir kan proteini olan albüminin izoelektrik noktası 4.8 olup fizyolojik pH'da önemli derecede negatif yüklüdür. Plazmadaki derişimleri yaklaşık 50 mg/ml olan albüminlerin en önemli görevlerinden biri ozmotik basınç yaparak kılcal damarlardan kanın geri toplanmasını sağlamaktır. Kandaki ozmotik basıncın % 75-80 kadarı albüminler tarafından yapılır. Molekül başına 18 eksi yük taşıdıklarından Na^+ derişimini çok etkiler ve suyun plazma ile hücre dışı arasındaki hareketini ayarlarlar. Eğer su damarlara geri alınamazsa dokularda ödem meydana gelir. Albümin iki nedenle ozmotik basıncı büyük ölçüde etkiler: Ağırlık temelinde en bol bulunan proteindir ve diğer önemli plazma proteinlerine oranla düşük moleköl ağırlığına sahiptir. Ozmotik basıncın çözeltideki tanecik sayısına göre değişmesi gibi molekülün bağlanması gibi özellikler göz önünde bulundurulduğunda pH 7.4' de albüminin negatif yükünün yüksek olması, çözeltide bulunan taneciklerin sayısına göre tahmin edilenden daha büyük bir ozmotik etki meydana getirerek yüzeylerinde su kümeleri oluşumuna neden olur. (Friendli, 1996; Montgomery ve ark., 2000; Pamuk, 2000).

Yüksek serum konsantrasyonu nedeni ile albümin sentezinin bozulması (malnütrisyon, malabsorbsiyon, hepatik fonksiyon bozukluğu) veya kayıplara (asit oluşumu, protein kaybeden nefropati veya enteropati) bağlı olarak azalması, damar içi onkotik basıncında önemli olan değişikliklere yol açarak olgularda periferik ödem oluşumuna neden olmaktadır. Albümin ayrıca bir amino asit deposu gibi davranarak karaciğerin protein sentezi aktivitesini desteklemektedir. Ayrıca albümin, birçok organik ve inorganik molekül için (tiroksin, bilirubin, penisilin, kortizol, östrojen, serbest yağ asitleri, warfarin, kalsiyum, magnezyum, hem) taşıyıcı görevi yapmaktadır.

Analbüminemi şeklindeki genetik bozuklukların yanı sıra albüminin pek çok kalıtsal varyantı görülmektedir. En sık rastlanan allotip olan albümin A ile karşılaştırıldığında bu albüminler, elektroforezde daha hızlı veya daha yavaş göç ederek çift albümin tepesi bisalbüminemi oluşumuna neden olmaktadır. Dolaşımda bulunan albüminin % 8 kadarı enzimatik olmayan yolla, % 25 kadarı ise hiperglisemide glikolize olmaktadır. Bu nedenle yarı ömrü 17-20 gün olan albümin, diyabetin izlenmesinde önem arz etmektedir. Klinikte serum total protein ve albümin sıklıkla kullanılmaktadır. Hiperalbuminemi, vücut su konsantrasyonunun azaldığı dehidratasyonda görülmektedir. Örnek alımı sırasında turnike uygulamasının süre olarak uzun tutulması hidrostatik basınç artışı ile damar içindeki sıvı kısmın damar dışına çıkışına ve albümin ile birlikte bazı serum bileşenlerinin artmasına neden olmaktadır. Oldukça sık rastlanan serum albümin düzeyinin azalması (hipoalbuminemi), vücut su konsantrasyonunun arttığı durumlarda (intravenöz sıvı tedavi uygulamaları sırasında oluşabilecek aşırı hidrasyon gibi) görülmektedir. Akut ve kronik karaciğer hastalıklarına veya protein alımındaki eksikliklere bağlı olarak sentezinin azalması veya karaciğerin protein sentezi kapasitesinin başka bir proteine yönelmesi, hipoalbuminemi nedenleri arasındadır. Doku hasarı veya inflamasyon nedeni ile katabolizmasının artmasında hipoalbuminemi görülmektedir. Malabsorbsiyon sendromları veya malnütrisyonu bağlı olarak sentez için gereken amino asitlerin azalması hipoalbuminemiye yol açmaktadır. Nefrotik sendrom, kronik glomerulonefrit, diyabet, sistemik lupus eritematozis olgularında idrarla, inflamasyon veya neoplastik hastalıklar sonucu görülen protein kaybının olduğu enteropatilerde gaitayla, yanıklarda ise deriden protein kayıpları, hipoalbuminemiye yol açmaktadır. Dağılımın değişerek ekstravasküler bölüklerde toplanması halinde (asit oluşumu gibi portal kan basıncının artması ve peritoneal sıvıya albümin geçişi) hipoalbuminemi görülmektedir. Kalsiyum ve magnezyum iyonlarının önemli bir bölümü albümine bağlı olarak dolaşımda bulunduğu için albümin konsantrasyonunun azalması, plazma kalsiyum ve magnezyum iyon düzeylerinin azalmasına neden olmaktadır. Beyin omurilik sıvısı gibi vücut sıvıları ile patolojik durumlarda oluşan plazma filtratlarında albumin bulunmaktadır. İdrarla albumin atılması belli bir düzeye kadar normal olarak kabul edilmekte, fakat konsantrasyonun artması nefropati lehine yorumlanmaktadır (Onat ve ark., 2006).

2.6.2. Globülin

Plazmada α -1 ve α -2 olarak iki sınıf α -globülin vardır. En önemli α -1 globülinler, yüksek yoğunluğa sahip lipoproteinler (HDL)'dir. En önemli α -2 globülinler, haptoglobülin (Plazmaya kaçan serbest hemoglobin için taşıyıcı protein), seruloplazmin (bakır taşıyan protein), protrombin (kan pıhtılaşmasında görevli bir proenzim) ve glikoproteinlerdir (Pamuk, 2000; Bozgeyik, 2006).

2.7. Böbrek Fonksiyon Testleri

2.7.1. Üre

İnsan ve tüm omurgalılarda protein katabolizmasının temel elemanıdır. Zehirsiz olup suda çok iyi çözünür. % 90 idrarda, az miktarda ter ve tükürükle, çok azıda dışkı ile atılır. Üre, amino asitlerin deaminasyon ürünü olarak başlıca karaciğerde üretilir. İdrarla atılımı azot ıtrahının başlıca yoludur. Amino asit deaminasyonu yolu ile ortaya çıkan amonyağın kanda toksik düzeylere ulaşması karaciğerde üreye dönüşümü ile engellenmektedir. Kandaki üre, yüksek proteinli diyet alımında, doku yıkımında ve azalmış protein sentezinde artmaktadır (Burtis ve Ashwood, 2005; Balahoroğlu, 2005).

Klinik açıdan plazma/serum üre düzeylerinin belirlenmesinin temel yararı, plazma/serum kreatinini ile birlikte ölçülmesindedir. Normal kreatinin düzeyleri ile birlikte olan yüksek oranlar, hiperkatabolik durumlarda, prerenal üremi veya yüksek protein alımında görülür. Yükselmiş kreatinin düzeyleri ile ilişkili yüksek olanlar ise postrenal tıkanma veya renal hastalık üzerine yerleşmiş prerenal üremi göstergesi olabilir (Özgünen ve Üstdal, 1997; Balahoroğlu, 2005).

2.7.2. Kreatinin

Kreatin, kasın önemli bir yapı taşı olup glisin ve arjininden sentez edilir. Kaslar istirahat halinde iken kreatinin hemen tamamı, fosforlanmış durumdadırlar. Fosfokreatin, kendi kendine ve enzim kullanılmadan fosfat (Pi) kısmını kaybeder ve halkasal bir yapı kazanarak kreatinin haline dönüşür. Kreatinin iskelet kasında kreatinden enzimatik olmayan dehidrasyon ile oluşur. Normal kişilerde serum kreatinin düzeyleri ve idrar ile kreatinin atılması kas kütesinin bir göstergesidir ve diyet

değişikliklerine çok az yanıt verir. Kas kütlesi birimi başına kreatinin miktarı, dolayısıyla spontan kreatin yıkımı hızında sabittir. Kas kütlesinin direk bir göstergesi olduğu için serum kreatinin düzeyleri erkeklerde kadınlara göre daha yüksektir. Glomerüllerden serbestçe filtre olan kreatinin, tübüllerden bir miktar geri emilime uğramaktadır. Kreatinin bu özelliği nedeni ile GFR tahmininde kreatinin klirensi kullanılmaktadır (Onat ve ark., 2006; Champe ve Harvey, 1997).

2.7.3. Mikroalbumin

İdrarla normal protein atılım hızı sağlıklı bireylerde 80 ± 24 mg/gündür. Normalin üst sınırı olarak günde 150 mg proteinin idrarla atıldığı kabul edilmektedir. Atılan proteinin 5-50 mg/gün kadarı albumindir. Bu miktar idrarla atılan tüm proteinlerin % 15-20 kadarını kapsamaktadır. Sağlıklı kişilerde üriner albumin atılım hızı (UAER) 5-20 µg/dk olarak kabul edilir. Eğer bu miktar 20-200 µg/dk (yada 30-300 mg/24 saat) sınırlarında kalıyorsa mikroalbuminüri olarak tanımlanmaktadır (Perry ve ark., 1975). Genellikle mikroalbuminüri terimi kullanılmasına rağmen bu kullanım şeklinin hatalı olduğu ve kullanılmaması gerektiği önerilmektedir. Mikroalbuminüri terimi rutin tarama yöntemleriyle taranabilen düzeylerden daha az fakat normalden daha fazla idrarla albumin atılım oranının tanımlamasından ziyade albumin molekülünün küçük bir molekül yapısını ifade eder. Daha doğru ifade paucialbuminüria olacaktır (Silverman ve Christenson, 1994; Noyan, 2000).

2.7.4. Beta 2 mikroglobulin

Beta 2 mikroglobulin (β -2 mikroglobulin) ilk olarak 1968 yılında Berggard ve Bearn tarafından Wilson hastalığı ve kadmiyum zehirlenmesi olan hastanın idrarından izole edilmiştir. Her iki durum da, proksimal tübüler hasarla karakterizedir. Bu buluşu takip eden çalışmalarda böbrek fonksiyonun değerlendirilmesinde β -2 mikroglobulinin rolü, metabolizması ve yapısı hakkında daha fazla bilgiye ulaşılmıştır (Kind, 1982; Noyan, 2000).

Serum β -2 mikroglobulinin molekül ağırlığı 11815 kDa olan, birbirine disülfid köprüleri aracılığıyla bağlı düşük molekül ağırlıklı bir proteindir. β -2 mikroglobulin sınıf bir major histokompatibiliti kompleks antijenin (HLA-A, B, C) hafif zincir olarak

tanımlanmaktadır. HLA antijenleri nukleusa sahip hücrelerin yüzeyinde bulunurlar ve burada sentez edilirler (Price, 1992).

β -2 mikroglobulin 100 aminoasit uzunluğundadır ve ağır zincire non kovalent olarak bağlanmıştır. β -2 mikroglobulinin yapısı ve aminoasit dizisi immünoglobulin G'nin CH3 bölgesine benzerlik gösterir. β -2 mikroglobulinin fonksiyonu bilinmemektedir, fakat çoğunlukla hücre yüzeyinin antijenlerinin biyosentez ve salınımı kontrol ettiği düşünülmektedir β -2 mikroglobulin bağlanmadığı zaman HLA molekülleri serolojik özelliklerini kaybetmektedir. HLA'nın yıkımı ve metabolizması sonucunda β -2 mikroglobulin ağır zincirden uzaklaşır ve ekstraselüler sıvıda serbest dolaşmaya başlar. β -2 mikroglobulinin en az % 95'i serbest monomer olarak plazma yada idrarda bulunmaktadır, yalnız çok küçük miktarı diğer moleküllere bağlı bulunmaktadır (Kind, 1982; Noyan, 2000).

2.8. Sigara ve Böbrek Fonksiyonları

Sigaranın karsinogenik özelliklerine ek olarak, ön planda kardiyovasküler sistem ve solunum sistemi üzerine zararlı etkileri vardır. Sigaranın böbrek, böbrek pelvisi, üreter ve mesane karsinomu kolaylaştırıcı etkisi daha önceden bilinmektedir. Bunların dışında son yıllarda sigaranın böbrek fonksiyonları üzerine olumsuz etkilerinin olduğu ve böbrek hastalarında böbrek yetersizliğini hızlandırabileceği anlaşılmıştır (Ecder, 2007).

Sigara akut semptomimetik aktivasyona neden olarak kan hasıncını ve kalp hızını yükseltir. GFR, ve renal kan akımını azaltarak renovasküler direnci anlamlı artırır. Sigara böbreğin yapı ve fonksiyonunu etkileyerek renal disfonksiyonu başlatır. Renal damarlar dahil arteriel damarlarda yapısal lezyonlar tanımlanmıştır. Endotelin-1 konsantrasyonlarını artırır, nitrik oksitin aracılık ettiği vazodilatasyonu azaltır, prostasiklin tromboksan oranını değiştirir, karbonmonoksit aracılığıyla hipoksi, reaktif oksijen türlerinin oluşumu ile oksidatif stres ve endotelial hücre hasarı yapar Sigara toksik kronik tübüler hasara yol açabilir. Cd nefrotoksik etkileri iyi bilinmektedir (Fels, 1999; Sayar, 2008).

Cd birikimi tübülo intertisyal nefrit gelişimine ya da ilerlemesine yol açabilir. Son zamanlarda yapılan çalışmalarda sigara içenlerde yüksek serum Cd seviyeleri tespit edilmiş ve bu kişilerin proksimal tübüler fonksiyonlarındaki değişiklik sonucu Cd nefrotoksitesine neden olduğu bildirilmiştir (FeIs, 1999; Roszczenko ve ark., 2004).

Aktif sigara içen böbrek hastalarında miyokard infarktüsü, renovasküler hipertansiyon, erken periferik tıkaçıcı damar hastalığı ve renal pelvis kanseri gibi bazı hastalıklara yakalanma riski yüksektir ve bunların hepsi mortalite artışına neden olmaktadır. Ağır böbrek yetmezliği olan hastalarda plazma nikotin düzeyleri çok yükselmiştir (Orth ve ark., 1998).

Normal olarak filtre edilen düşük molekül ağırlıklı proteinlerin, böbreğin proksimal tübuluslarında oluşan bozukluğa bağlı olarak, geri emilemeyip idrarla atılımı tübüler proteinüri olarak tanımlanır. Tübüler proteinüri tek başına oluşabileceği gibi glomerüler proteinüriyle birlikte de oluşabilir. Tübüler proteinüri tek başına olduğu zaman idrarda albuminüri çok az miktarda olabilir ancak bu miktar striples tesbit edilemeyecek kadar düşük düzeyde gerçekleşir. Tübüler proteinüri; kronik piyonefrit gibi tübülo-intertisyal hastalıklarda, Fanconi sendromu gibi proksimal tübüler geri emilimin bozulduğu durumlarda ya da aşırı üretime bağlı olarak tübüler geri emilim kapasitesinin üzerinde düşük molekül ağırlıklı proteinlerin idrarda varlığında görülebilir. İdrarla günde en fazla 150 mg proteinin atıldığı kabul edilmektedir. Atılan proteinin % 15-20 kadarı albumindir. Sağlıklı kişilerde üriner albumin atılım hızı 5-20 µg/dk olarak kabul edilir. Eğer bu miktar 20-200 µg/dk (ya da 30-300 mg/24 saat) sınırlarında kalıyorsa mikroalbuminüri olarak tanımlanmaktadır (Silverman ve Christenson, 1994).

Sigara içilmesinin böbrek hastalarındaki olumsuz etkilerini gösteren ilk çalışmalar tip-1 diabetes mellitusu olan hastalarda yapılmıştır. Sigara içen tip-1 diabetik hastalarda nefropati gelişme riskinin sigara içmeyenlere göre daha fazla olduğu gösterilmiştir. Ayrıca mikroalbuminüri döneminden belirgin nefropati geçiş dönemi hızlandırır. Yapılan bir çalışmada hem tip-1 hem de tip-2 diabetes mellituslu hastalardan sigara içenlerde kreatinin klirensindeki azalmanın içmeyenlere göre daha fazla azalma olduğunu saptamışlardır (Orth ve Ritz, 2002).

Sigara içimi diabetik olan ve diabetik olmayan her iki grup içinde primer böbrek riskini artırır. Böbrek trasplantı olan hastalarda veya böbrek yetmezliği olan hastalar sigara içenler kardiyovasküler riske sahiptir. Avrupa birliği ve Amerikada sigara içmek her ne kadar zararlı olduğu biliniyorsa da yılda 400.000 den daha fazla kişi kanserden, kronik ve obstruktif akciğer hastalıklardan ölmektedir (Orth ve Ritz, 2002).

Başka bir çalışmada da sigara içen erkeklerin içmeyenlere göre böbrek kanserine yakalanma riski daha fazla olduğu bulunmuş ama kadınlar arasında bu oran daha az olduğu bulunmuştur (Chiu ve ark., 2001).

Sigara içenlerde renal plazma akımının içmeyenlere göre daha düşük olduğu bulunmuştur. Ayrıca kronik sigara içiminin böbrekler üzerinde zararlı bir etkiye sahip olduğu ve üriner sistem üzerinde tümör başlangıcında rol oynadığı belirtilmiştir (Gambaro ve ark., 1998).

Primer böbrek hastalığı olmayan yaşlılar kardiyovasküler yüksek riske sahip olan toplumlar filtreleme oranı kaybı ve sigara içilmesi arasındaki ilişki belgelenmiştir. Çünkü böbrek nakli olan hastalar primer veya sekonder böbrek hastalığına sahip hastalarda sigara içinde bulunan zararlı maddeler böbreklere olan etkisi artmaktadır. Sigara içenler ayrıca yüksek risk taşır, üroepitel kanseri ve böbrek hücre kanserini geliştirir. Bunun yanı sıra kolesterol mikro embolizmini ve böbrek arter stenozisi geliştirir (Orth ve Ritz, 2002)

Sigara içicilerde üriner albümin konsantrasyonu ciddi bir şekilde artmaktadır. 40619 kişi üzerinde (Jansen ve ark. 2000) yapılan bir çalışmada yaşları 28-75 arası olan diabetik ve hipertansiyonlu olmayan kişilerde sigara içiciliğinin mikroalbümin oranıyla ilişkili olduğu bulunmuştur (Hillege ve ark., 2001).

Orth ve ark. (2001) son dönem böbrek yetmezliğindeki hastalarda sigaranın kardiyovasküler komplikasyonları arttırdığını öne sürmüşlerdir. Bir başka çalışmalarında da sigaranın inflamatuvar ve non-inflamatuvar renal hastalıklarda son dönem böbrek yetmezliği gelişme riskini arttırdığını göstermişlerdir (Orth ve ark., 1998).

Hipertansiyonu olan 51 hasta üzerinde yapılan prospektif çalışmada kan basıncını kontrol altına alınması durumunda bile sigara içilmesinin böbrek yetersizliği gelişmesinde en güçlü belirleyici faktör olduğu doğrulanmıştır (Regalado ve ark., 2000).

Tip-1 diabete sahip olan hastalarda retrospektif çalışmalarda sigara içiciliğinin renal riskleri arttırdığı belirlenmiştir. Christiansen (1978)'in yaptığı çalışmada sigara içicilerde diabetik nefropati gelişmesi sigara içmeyenlere göre yüksek riske sahip olduğunu kanıtlamıştır. Bu inceleme ise Telmer ve ark. (1984) tarafından tip-1 diabete sahip 668 hasta arasında yaptığı çalışmada doğrulanmıştır.

Sigara içilmesinin diabetik nefropati dışındaki diğer böbrek hastlıklarında da olumsuz etkilerinin olduğu bilinmektedir. Büyük bir epidemiyolojik çalışma olan MFRIT (multiple faktör risk intervention trial) 332 544 bireyi içeren çalışmalarında, sigara içen erkeklerde son dönem böbrek yetersizliği riskinin sigara içiciliği ile arttığını bulmuşlardır (Klag ve ark., 1996).

Diabetes mellitus hastalarında sigaranın böbrek hastalıkları üzerindeki negatif etkileri hastaların yaş ve sigarayı durdurmakla bağımsız olduğu öne sürülmüştür. Bu anlamda yapılan çalışmada yaşları 30-40 arasında tip-1 diabeti olan ve yaşı 25 olan tip -1 diabetli gençler her iki grup arasında albüminüri/proteinüri oranı ile sigara içiciliği arasında bir ilişki bulunmuştur (Borch-Johnsen ve ark., 1987; Mackin ve ark., 1996). Halimi ve ark. (2000) 28 409 bireyde yaptıkları çalışmada sigara içicilerde proteinüri oranının sigara içmeyenlere göre daha yüksek bulmuşlardır.

Stengel ve ark. (2000)'nın kronik böbrek yetmezliğinin gelişimini değerlendirmek ve glomerulonefriti biyopsiyle kanıtlamak için 295 hastada çalışmışlardır. Kronik böbrek yetmezliği ile sigara içiciliği arasında anlamlı bir ilişki bulmuşlardır. Bu hipotezi destekleyen özellikle kırk yaşın üstündeki hipertansif erkek hastalarda sigara içicilerinde glomerulonefriti daha yüksek bulmuşlardır.

Primer böbrek hastalığı olan 73 hastada yapılan kohort bir çalışmada prospektif olarak 3.2 yılda aşırı sigara içicilerinde hiç sigara içmeyenlere göre GFR oranının azalmaya eğilimli olduğunu bulmuşlardır (Samuelsson ve Atman, 2000).

Benck ve ark. (1999)'nın yaptığı çalışmada sigara içenlerde böbrek içi hemodinamiğin değişimiyle böbrek damarlarının büzülmesi sonucu olarak böbrek plazma akıntısında azalmaya neden olduğunu bulmuşlar.

Sigara sempatik sinir sistemini aktive ederek kan basıncında artışa taşikardiye neden olmaktadır. Bunun sonucunda koroner dolaşım gibi belirli bölgelerde vazokonstriksiyon olabilir. Yapılan başka bir çalışmaya göre, sigara içilmesinin plazma adrenalin konsantrasyonun, kan basıncını ve nabız dakika sayısını artırdığını bildirmiştir. Aynı çalışmada sigara içilmesi ile renovasküler direncin % 1 oranında arttığı, GFR'nin % 15 oranında azaldığı ve filtrasyon fraksiyonunun % 18 oranında arttığı görülmüştür (Ritz ve ark., 1998).

Hipertansiyon ve tip-1 diabet mellitus gibi hastalıklara bağlı renal yetmezlik sonucu gelişen mikroalbuminüri insidansındaki artışı nikotinin hızlandırdığı bilinmektedir (Hansen ve ark., 1996).

Chow ve ark. (2000)'nin yaptığı çalışmada hiç sigara içmeyenlerle daha önce sigara içenleri karşılaştırmışlardır. Daha önce sigara içenlerde böbrek kanserine yakalanma riskini 1.3 oranında bulmuşlardır. Sigara içmeye devam edenlerde böbrek kanserine yakalanma riskini 1.6 bulmuşlardır.

Odoni ve ark. (2002)'nin ratlar üzerinde yaptıkları çalışmada, böbrek ektomi sonrası sigara dumanı içinde bulunan asetonun böbreğe olan yapısal zararlarını artırıp artırmadığını incelemişler. Sonuç olarak sigarada bulunan komponentlerden olan asetonun glomerulosklerozis ve tübulointerisyel hasarı artırdığı gözlenmiştir. Ayrıca sigara dumanı sempatik sinir sistemini harekete geçirdiğinden dolayı böbrekte harabiyetle sonuçlanır.

Sigara içenlerde ve kronik böbrek fonksiyon bozukluğu olan hastalarda böbrek yapısının değişikliği gösterilmiştir. Paivansalo ve ark. (1998) ve Lhotta ve ark. (2002)'nin yaptıkları çalışmalarda, aşırı sigara içenlerde böbreğin boyutunun daha büyük olduğunu ve bu büyüklüğün içilen sigara miktarı ile orantılı olduğunu ayrıca böbrek damarlarının yapısında harabiyet bulmuşlardır.

Sigara içilmesinin böbrek transplantlı hastalarda da böbrek üzerine olumsuz etkileri vardır. Böbrek transplantlı 645 hasta üzerinde yaptıkları çalışmada sigara içilmesinin groft prognozunu olumsuz yönde etkilediği görülmüştür. Ayrıca sigara içilmesi böbrek transplantlı hastalardaki sık morbidite ve mortalite nedeni olan kardiyovasküler hastalık riskini de arttırır (Sung ve ark., 2001).

Sigara içilmesi diabetik nefropati dışındaki diğer böbrek hastalıklarında da olumsuz etkilerinin olduğu bilinmektedir. Daha ileri düzey böbrek hastalıkları tütünde bulunan ağır metallerin birikmesinden kaynaklanabilir. Böbrek fonksiyonlarının değişmesi ile ilişkili olarak kan damarları, kan basıncı ve sinir sistemi direk olarak etkilenir (Cooper, 2006).

Amerikan toplumundaki hipertansiyonlu sigara içenlerde yapılan bir başka çalışmada da, sigara içimi ile albuminüri arasında güçlü bir ilişkinin olduğunu ve bunun hipertansiyonlu kişilerde erken dönem böbrek hasarının bir habercisi olabileceği rapor edilmiştir (Hogan ve ark., 2007).

Görüldüğü gibi, sigara ve böbrek konusunda yapılan araştırmalar, daha çok hipertansiyon ve diabetes mellitus gibi hastalıklarda, sigara içiminin böbrek hasarını artırıp artırmadığı yönündeki çalışmalardır. Bu çalışmada ise, bilinen herhangi bir hastalığı bulunmayan ve sağlıklı olarak kabul edilen, aktif ve pasif olarak sigara dumanına maruz kalan kişilerde erken dönem böbrek hasarının oluşup oluşmadığının incelenmesi amaçlanmaktadır

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Gereç

3.1.1. Gereçlerin sağlanması

Bu çalışmaya, Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma Hastanesi Göğüs Hastalıkları bölümüne çeşitli hastalık nedeniyle müracaat eden hasta yakınlarından, kahvehane ve internet kafe gibi yoğun sigara dumanı olan toplu yaşam alanlarında bulunan gönüllüler dahil edildi. Ayrıca çalışmaya kontrol grubu olarak hiçbir klinik şikâyeti ve bulgusu olmayan ve sigara dumanına maruz kalmayan gönüllüler alındı.

3.1.2. Gruplandırma

Çalışmaya alınan denekler üç gruba ayrıldı. Bunlar;

-Grup I: Aktif sigara içenler (n=24): Günde ortalama 20 adet sigara içenlerden oluşturuldu.

-Grup II: Pasif sigara içenler (n=20): Sigara kullanmayan, ancak aktif olarak sigara içen kişi yada kişilerle günde en az 5-6 saat aynı ortamda bulunan ve bulunduğu ortamdaki sigara dumanına maruz kalanlardan oluşturuldu.

-Grup III: Kontrol grubu (n=20): Sigara içmeyen ve sigara içenlerle bir arada bulunmayan sağlıklı kişilerden oluşturuldu.

3.1.3. Örneklerin alınması ve saklanması

Her üç gruptaki bireylerin de hipertansiyon, diabetes mellitus gibi bilinen bir hastalığının olmamasına özen gösterildi. Bu gruplara dahil edilen bireylerden sabah aç karnına 5 ml venöz kan ve sabah ilk idrardan sonraki idrar numuneleri toplandı. Alınan kanların serumları ayrıldıktan sonra glukoz, üre, kreatinin, total protein, albumin, globulin düzeyleri ve nikotin metaboliti olan kotinin düzeyleri ölçüldü. İdrar numunelerinin santrifüjünü takiben üstte kalan süpernatantdan ise mikroalbumin, β -2 mikroglobulin, kreatinin düzeyleri tespit edildi.

3.1.4. Çalışmada kullanılan araç ve gereçler

1. Santrifüj (Nüve): N1000R 25,
2. Otomatik Pipet (Gilson, France),
3. Otoanalizör (Roche, Modüler Autoanalysar, Tokyo, Japan)
4. Hormon analizörü (Immulate, DPC, USA)
5. Derin dondurucu (Sanyo, Japan)

3.1.5. Çalışmada kullanılan kimyasal maddeler ve reaktifler

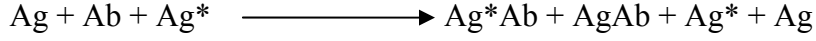
1. Nikotin metaboliti kiti (DPC, Los Angeles, USA),
2. Mikroalbumin (Üriner albumin) kiti (DPC, Los Angeles, USA),
3. β -2 mikroglobulin kiti (DPC, Los Angeles, USA),
4. Glukoz kiti (Roche, Germany),
5. Üre kiti (Roche, Germany),
6. Kreatinin kiti (Roche, Germany),
7. Total protein kiti (Roche, Germany).
8. Albumin kiti (Roche, Germany).

3.2. Yöntem

3.2.1. Serum kotinin, idrar mikroalbumin ve β -2 mikroglobulin analizleri

Serum kotinin düzeyleri ile idrar mikroalbumin ve β -2 mikroglobulin düzeylerinin ölçümü, Immulate marka ticari kitler kullanılarak kemilüminesans immünometrik yöntemle Immulate marka hormon analizöründe gerçekleştirildi. Bu yöntemde deney ortamına, ölçülmek istenen analitin; antikoru, kemilüminesans madde ile işaretli analit ve işaretli analit konur. İşaretsiz antijen hasta serumunda ölçmek

istediğimiz analittir. Deney ortamında işaretli antijenle (Ag*) işaretsiz antijen (Ag) antikora (Ab) bağlanmak için yarışır. Ortamda işaretsiz antijen ne kadar çoksa antikora bağlanması o kadar fazla olur.



Daha sonra tüpteki sıvı kısım dökülür. Böylece serbest (antikora bağlanmamış) Ag* ve Ag atılmış olur. Tüp cidarına bağlı olarak sadece Ag*Ab ve AgAb kalır. Bu kompleksteki kemilüminesans maddenin yaymış olduğu ışın yoğunluğu lüminometre adı verilen cihazla ölçülür. Elde edilen değer, serumdaki analitin miktarı ile ters orantılı olup, bu değer standart eğriden değerlendirilerek serumdaki analit miktarı hesaplanır.

3.2.2. İdrar kreatinini ile serum glukoz, üre, kreatinin, total protein, albumin ve globulin analizleri

İdrar kreatinini ile serum glukoz, üre, kreatinin, total protein, albumin düzeyleri, kolorimetrik yöntemle çalışan Roche marka ticari kitler kullanılarak Hitachi PP marka modüler otoanalizörde gerçekleştirildi. Bu yöntem, çözelti içindeki madde miktarını çözeltinin renginden faydalanarak ölçme işlemidir. Kolorimetrik ölçümde, ölçülecek numunenin rengi değişik konsantrasyonlardaki standartların rengiyle karşılaştırılarak değerlendirilir. Bu karşılaştırma için spektrofotometre veya otomatik sistemler olan otoanalizörler kullanılır. Serum globulin düzeyleri total protein ve albumin farkıyla hesaplandı.

3.3. İstatistiksel Analizler

İstatistiksel analizler için önce grupların dağılımının normal olup olmadığını incelemek amacıyla One-Sample Kolmogorov-Smirnov testi yapıldı. Bu testlerde tek yönlü varyans analizi (ANOVA) kullanıldı. Gruplar arasındaki anlamlılık Post-Hoc Tukey HSD (honestly significant difference) testi ile gösterildi. Veriler, ortalama $\pm$ standart hata ortalaması (Ort $\pm$ SHO) şeklinde ifade edildi. Dağılımın normal olmadığı parametrelerde ise Kruskal-Wallis varyans analizi uygulandı. Sürekli değişkenler için özellikler arasındaki ilişkiyi belirlemede Spearman korelasyon testi kullanıldı. Kategorik değişkenlerin gruplarla olan ilişkisini belirlemede ise Ki-kare testi yapıldı. Bütün istatistik hesaplamalarda, anlamlılık düzeyi % 5 olarak alındı ve hesaplamalar

SPSS (Statistical package for the social sciences) istatistik paket programında yürütüldü.

4. BULGULAR

İdrar mikroalbumin düzeyleri incelendiğinde, aktif içicilerde, pasif içicilere ve kontrol grubuna göre yüksek olduğu gözlemlendi. Bu farklılık kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0.01$). İdrar kreatinin seviyeleri ise, hem aktif hemde pasif içici grupta kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek idi ($p<0.01$) (Tablo 2).

İdrar β -2 mikroglobulin değerleri incelendiğinde ise, üç grup arasında da istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edilmedi ($p>0.05$) (Tablo 2).

İdrar mikroalbumin / kreatinin oranına bakıldığında, hem aktif hemde pasif içici grupta kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek idi ($p<0.01$) (Tablo 2).

Serum kotinin seviyeleri, aktif içicilerde gerek pasif içicilere gerekse kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek idi ($p<0.01$). Ancak pasif içiciler ile kontrol grubu arasındaki farklılığın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı tespit edildi ($p>0.05$) (Tablo 2).

Serum glukoz düzeyleri, aktif içicilerde gerek pasif içicilere gerekse kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşük idi ($p<0.01$). Ancak pasif içiciler ile kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edilemedi ($p>0.05$) (Tablo 2).

Serum üre ve kreatinin değerleri incelendiğinde, her üç grup arasında da istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edilmedi ($p>0.05$) (Tablo 2).

Serum total protein, globulin ve albumin seviyeleri incelendiğinde, aktif içicilerde gerek pasif içicilere gerekse kontrol gruplarına göre anlamlı olarak düşük idi ($p<0.01$). Ancak pasif içiciler ile kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edilemedi ($p>0.05$) (Tablo 2).

Tablo 2. Aktif ve pasif sigara içicilerle kontrol gruplarındaki parametrelerin tanımlayıcı istatistik değerleri ve karşılaştırma sonuçları.

		Aktif		Pasif		Kontrol	
		Medyan (Min.-Mak.)	Ort.± SHO	Medyan (Min.-Mak.)	Ort.± SHO	Medyan (Min.-Mak.)	Ort.± SHO
İdrar	Mikroalbumin (µg/mL)	11.10^a (54.4-1374.0)	27.25±12.74	7.76 ^{ab} (1.1-5.1)	14.41±3.12	3.75^b (0.0-0.4)	9.03±3.58
	β-2 mikroglobulin (ng /mL)	49.75 ^a (2.6-312.0)	80.42±18.78	65.75 ^a (0.5-43.6)	67.30±9.79	43.85 ^a (0.5-64.8)	49.53±7.61
	Kreatinin (g/L)	1.04^a (0.42-1.74)	0.98±0.08	0.93^a (0.35-2.04)	1.00±0.10	0.66^b (0.14-1.78)	0.70±0.10
	Mikroalbumin / Kreatinin	11.67^a (4.32-38.28)	13.73±1.93	7.44^a (0.98-38.68)	11.53±2.65	5.37^b (1.02-16.60)	5.65±0.10
Serum	Kotinin (ng/mL)	317.00^a (42.3-174.0)	365.73±52.1	1.50^b (34.7-204.2)	1.92±0.26	0.09^b (14.4-178.3)	0.10±0.02
	Glukoz (mg/dl)	86.00^b (61.0-105.0)	84.79±2.07	99.00^a (77.0-123.0)	102.20±3.04	94.00^a (78.0-125.0)	95.80±3.10
	Üre (mg/dl)	33.80 ^a (13.90-55.40)	35.34±2.21	39.35 ^a (16.1-73.2)	37.84±2.88	36.05 ^a (20.1-49.0)	34.32±1.69
	Kreatinin (mg/dl)	0.92 ^a (0.6-1.3)	0.93±0.04	1.02 ^a (0.7-1.4)	1.02±0.05	0.95 ^a (0.6-1.3)	0.94±0.05
	Total protein (mg/dl)	8.24^b (7.1-9.4)	8.23±.11	9.47^a (8.3-12.1)	9.78±0.28	8.94^a (8.0-11.9)	9.28±0.24
	Globulin (mg/dl)	3.40^b (2.6-4.3)	3.39±0.08	3.90^a (3.1-5.3)	4.06±0.14	3.90^a (3.1-5.4)	3.89±0.14
	Albumin (mg/dl)	4.82^b (4.1-5.4)	4.84±0.06	5.54^a (4.7-6.8)	5.71±0.15	5.21^a (4.7-6.6)	5.41±0.12

Farklı harfi alan gruplar arasındaki fark anlamlıdır (p<0.01).

Aktif sigara içen grupta parametreler arasındaki korelasyon katsayıları incelendiğinde, idrar mikroalbumini ile kreatinin değerleri arasında ve mikroalbumin / kreatinin oranı ile kreatinin arasında anlamlı bir pozitif korelasyon olduğu gözlemlendi ($p<0.01$) (Tablo 3).

Serum glukoz değerleri ile gerek idrar β -2 mikroglobulin gerekse serum kreatinin değerleri arasında da pozitif bir ilişkinin olduğu, tespit edildi ($p<0.05$) (Tablo 3).

Serum üre seviyeleri ile serum kreatinin, total protein ve globulin seviyeleri arasında, keza total protein ile globulin ve albumin düzeyleri arasında da pozitif bir korelasyonun olduğu gözlemlenmiştir ($p<0.01$) (Tablo 3).

Tablo 3. Aktif sigara içen grupta parametreler arasındaki korelasyon katsayıları.

	Kotinin	Mikro albumin	β -2 mikro.	Kreatinin (idrar)	Mikroalb. / Kreat.	Glukoz	Üre	Kreatinin (serum)	Total protein	Globulin	Albumin
Kotinin	1.000										
Mikro albumin	0.000	1.000									
β -2 mikro.	-0.232	0.186	1.000								
Kreatinin (idrar)	-0.130	0.701**	0.114	1.000							
Mikroalb / Kreat.	0.044	0.919**	0.274	0.393	1.000						
Glukoz	0.049	-0.389	0.445*	-0.380	-0.217	1.000					
Üre	0.107	-0.165	-0.144	-0.273	-0.088	0.302	1.000				
Kreatinin (serum)	0.005	-0.149	0.101	0.381	-0.144	0.484*	0.570**	1.000			
Total protein	-0.032	-0.380	-0.002	-0.399	-0.216	0.285	0.507*	0.276	1.000		
Globulin	-0.113	-0.352	-0.155	-0.336	-0.235	0.160	0.526**	0.172	0.876**	1.000	
Albumin	0.207	-0.268	0.230	-0.331	-0.075	0.376	0.284	0.316	0.705**	0.320	1.000

* $p<0.05$, ** $p<0.01$

Pasif olarak sigara dumanına maruz kalan grupta parametreler arasındaki korelasyon katsayıları incelendiğinde, idrar mikroalbumin düzeyleri ile mikroalbumin / kreatinin oranı arasında pozitif, serum total protein, globulin ve albumin düzeyleri arasında negatif bir korelasyonun olduğu, idrar kreatinin değerleri ile serum kreatinin

değerleri arasında ise pozitif bir ilişkinin olduğu tespit edildi. Diğer yandan mikroalbumin / kreatinin oranı ile serum total protein ve albumin düzeyleri arasında negatif bir korelasyonun olduğu gözlemlendi ($p<0.05$) (Tablo 4).

Serum glukoz değerleri ile serum kreatinin, total protein, globulin ve albumin değerleri arasında pozitif yönde anlamlı bir korelasyon ($p<0.05$) gözlenirken, serum üresi ile serum kreatinin arasında da anlamlı bir korelasyonun olduğu gözlenmiştir ($p<0.01$) (Tablo 4).

Keza, serum total proteini ile globulin ve albumin seviyeleri arasında ve serum globulini ile albumini arasında da anlamlı bir ilişkinin olduğu saptanmıştır ($p<0.01$) (Tablo 4).

Tablo 4. Pasif sigara içen grupta parametreler arasındaki korelasyon katsayıları.

	Kotinin	Mikro albumin	β -2 mikro.	Kreatinin (idrar)	Mikroalb / Kreat.	Glukoz	Üre	Kreatinin (serum)	Total protein	Globulin	Albumin
Kotinin	1.000										
Mikro albumin	-0.072	1.000									
β -2 mikro.	-0.381	0.233	1.000								
Kreatinin (idrar)	-0.110	0.406	0.205	1.000							
Mikroalb / Kreatin.	0.283	0.917**	-0.028	0.026	1.000						
Glukoz	-0.078	-0.110	0.004	0.122	-0.093	1.000					
Üre	-0.243	0.211	0.339	0.241	0.266	0.409	1.000				
Kreatinin (serum)	-0.087	0.219	0.357	0.463*	0.080	0.560*	0.716**	1.000			
Total protein	0.128	-0.505*	-0.164	0.093	-0.478*	0.580**	0.137	0.339	1.000		
Globulin	0.186	-0.491*	-0.286	0.002	-0.385	0.509*	0.023	0.221	0.903**	1.000	
Albumin	0.002	-0.556*	-0.036	0.153	-0.525*	0.537*	0.267	0.407	0.946**	0.775**	1.000

* $p<0.05$, ** $p<0.01$

Kontrol grubunda parametreler arasındaki korelasyon katsayıları incelendiğinde, idrar mikrobümini ile idrar kreatinin ve mikroalbumin / kreatinin oranı arasında, ayrıca β -2 mikroglobulin düzeyleri ile idrar kreatinin düzeyleri arasında çok anlamlı pozitif bir korelasyonun olduğu tespit edildi ($p<0.01$) (Tablo 5).

Diğer yandan, serum glukoz seviyeleri ile total protein, globulin ve albumin seviyeleri arasında, serum total proteini ile globulin ve albumin arasında, keza serum globulin değerleri ile albumin değerleri arasında da çok anlamlı pozitif bir ilişkinin varlığı gözlemlendi ($p<0.01$) (Tablo 5).

Tablo 5. Kontrol grubunda parametreler arasındaki korelasyon katsayıları.

	Kotinin	Mikro albumin	β -2 mikro.	Kreatinin (idrar)	Mikroalb / Kreat.	Glukoz	Üre	Kreatinin (serum)	Total protein	Globulin	Albumin
Kotinin	1.000										
Mikro albumin	-0.202	1.000									
β -2 mikro.	-0.109	0.299	1.000								
Kreatinin (idrar)	-0.031	0.609**	0.677**	1.000							
Mikroalb / Kreatin.	-0.333	0.960**	-0.107	0.188	1.000						
Glukoz	0.028	-0.444	-0.209	-0.207	-0.066	1.000					
Üre	0.207	-0.056	0.071	0.222	0.095	-0.049	1.000				
Kreatinin (serum)	0.055	0.120	0.278	0.436	0.043	-0.220	0.440	1.000			
Total protein	-0.041	-0.328	-0.282	-0.251	0.287	0.865**	0.110	-0.201	1.000		
Globulin	0.049	-0.233	-0.346	-0.208	0.304	0.787**	0.144	-0.331	0.912**	1.000	
Albumin	-0.087	-0.273	-0.144	-0.092	0.229	0.808**	0.035	-0.128	0.843**	0.625**	1.000

* $p<0.05$, ** $p<0.01$

Ayrıca, mikroalbuminürinin tanısı amacıyla klinik olarak kullanılan idrar mikroalbumin / kreatinin oranı için kabul edilen 30'un üzerinde ve altında olan bireylerin sayısı tespit edildi. Buna göre, aktif içici gruptaki toplam 24 bireyden 3'ünde, pasif içici gruptaki 20 bireyden ise 2'sinde oran 30'un üzerinde idi. Kontrol grubundaki bireylerin tümünde oran 30'un altında idi. Mikroalbumin / Kreatinin oranının gruplarla olan ilişkisi incelendiğinde, istatistiksel olarak anlamlı bir farklılığın olmadığı tespit edildi (Ki-kare = 2.47, $p= 0.294$) (Tablo 6).

Tablo 6. Mikroalbumin / Kreatinin oranının gruplarla olan ilişkisi.

		Mikroalbumin / Kreatinin		Total
		<30	>30	
Grup	Aktif	21	3	24
	Pasif	18	2	20
	Kontrol	20	0	20
Total		59	5	64

Ki-kare = 2.47, p= 0.294

5. TARTIŞMA VE SONUÇ

Tütün tüketimi büyük bir halk sağlığı problemidir. Yirmi yıldan daha fazla süreyle sigara içen ve diabetik nefropatiden yakınan hastalarda böbrek fonksiyonlarının bozulmasına önemli oranda etkisi bulunmaktadır. Sigara içiciliği renal hemodinamiği değiştirdiği gibi, aynı zamanda albumürinin oluşumuna da katkıda bulunur. Sigara, polikistik böbrek hastalığı ve nefropatiden yakınan hastalarda kronik böbrek yetmezliği riskini artırır. Sigara hemodiyaliz hastalarında ve böbrek transplantı olan hastalarda zararlı etkilere sahiptir. Sigara içiciliği sadece vasküler ve pulmoner hastalıkların ilerlemesinde zararlı etkileri olmayıp, aynı zamanda böbrek fonksiyonları üzerinde de negatif etkiye sahiptir (El Housseini ve ark., 2009).

Yapılan bu çalışmaya konu olan sigara dumanına maruziyet ile erken dönem böbrek patolojileri arasındaki ilişki hakkında literatürde sınırlı sayıda araştırma mevcuttur. Söz konusu araştırmalar da, daha çok mevcut bir hastalıkta böbrek fonksiyonlarının durumunu inceleyen araştırmalardır. Bu çalışma ise, bilinen herhangi bir hastalığı olmayan sağlıklı bireylerde yapılmıştır. Bu amaçla çalışmaya dahil edilen her üç gruptaki bireylerin serum kotinin düzeylerine bakılarak sigara dumanına maruziyetin seviyesi ortaya konmuştur. Buna göre, aktif içici gruptaki serum kotinin düzeylerinin gerek pasif içici, gerekse kontrol grubuna oranla anlamlı olarak yüksek olduğu ($p<0.01$), pasif içici grupta ise kontrol grubuna kıyasla bir artışın olduğu fakat istatistiksel olarak anlamlı olmadığı tespit edilmiştir ($p>0.05$).

Jones-Burton ve ark. (2007) tarafından yapılan bir çalışmada, üriner kotinin seviyeleri ve kronik böbrek yetmezliği arasındaki ilişki araştırılmıştır. Bunun sonucunda üriner kotinin seviyeleri ile glomerüler filtrasyon hızı ve böbrek hasarı arasında pozitif bir korelasyonun varlığı ve bunun içilen sigara sayısı ile ilişkili olduğu gösterilmiştir.

Böbrek fonksiyonları değerlendirilirken glomerüler ve tübüler fonksiyonları ayrı ayrı değerlendirilmelidir. Bu çalışmada glomerüler fonksiyonlar, idrar mikroalbumini ve kreatinini ile ayrıca serum üre ve kreatinin seviyeleri ile değerlendirilmiştir. Tübüler fonksiyon ise β -2 mikroglobulin düzeyleri ile değerlendirilmiştir.

Sigara içen diabetli hastalarda, böbrek fonksiyon kaybının ilerlemesini hızlandıran hiperfiltrasyon ve albuminüri böbrek fonksiyon bozukluğu ile ilişkilendirilmiştir. Sigaranın böbrek fonksiyon bozukluğu üzerine olan zararlı etkileri diabetik olmayan kişilerde yaygın olarak araştırılmamıştır. Hipertansiyonu, diabetes mellitusu olmayan kişilerde yapılan sınırlı sayıdaki çalışmalardan birinde, sigara içimi ve mikroalbuminüri arasında pozitif bir korelasyon bulunmuştur. Diabetik olmayan 7476 kişide yapılan bu çalışmada sigara içilmesinin yol açtığı hiperfiltrasyon ve proteinürinin uzun dönemde glomerüler hasar ile sonuçlandığı gösterilmiştir (Pinto-Sietsma ve ark., 2000).

Bu çalışmamızda; idrar mikroalbumin ve kreatinin seviyelerinin aktif içici grupta, gerek pasif içici gerekse kontrol grubuna göre anlamlı olarak arttığı gözlenmiştir ($p<0.01$). Yine aktif içicilerde idrar mikroalbumin ve kreatinin seviyeleri arasında da pozitif yönde anlamlı bir korelasyonun varlığı gözlenmiştir ($p<0.01$). Diğer yandan idrar β -2 mikroglobulin seviyelerinin gruplar arasında anlamlı bir farklılık göstermediği tespit edilmiştir ($p>0.05$). Bu sonuçlarla sigara dumanına maruziyetin tübüler fonksiyondan daha çok glomerüler fonksiyon bozukluğuna yol açabileceği ve idrar mikroalbumin ve kreatinin seviyelerindeki artışın da bu durumun erken habercisi olabileceği şeklinde yorumlanabilir.

Sigara içilmesi hipertansif hastalarda kan basıncının kontrol altına alınmasını zorlaştırır. Ayrıca sigara içilmesi hipertansif hastalarda hedef organ hasar riskini artırır. Esansiyel hipertansiyonu olan ve sigara içen hastalarda, sigara içmeyen hipertansiflere göre mikroalbuminüri görülme sıklığı yaklaşık olarak iki kat daha fazladır. Sol ventrikül hipertrofisi olan hipertansif hastalarda yapılan bir çalışmada, günde 20 taneden daha fazla sigara içenlerde, mikroalbuminüri prevelansının hiç içmeyenlere göre 1.6 kat daha fazla olduğu, makroalbuminüri prevelansının ise 3.7 kat daha fazla olduğu bildirilmiştir. (Wachtell ve ark., 2002).

Goetz ve ark. (1997) 455 kişi üzerinde yaptıkları bir çalışmada; sigara içenlerde ve sigarayı bırakanlarda kreatinin klirensinin, hiç sigara içmeyenlere göre azaldığını tespit etmişlerdir.

Halimi ve ark. (2000)'nın yaptıkları bir çalışmada kreatinin klirensinin sigara içenlerde, özellikle de erkeklerde daha yüksek olduğunu bulmuşlardır. Bu çalışma ayrıca normotensif ve hipertansif kişilerde ayrı şekilde analiz edilerek doğrulanmıştır. Sigara içimi durdurulduğu zaman, kreatinin klirensinin tekrar eski haline dönmesinin muhtemel olduğu bildirilmiştir.

Retrospektif bir kontrol çalışmasında Bleyer ve ark. (2000) tarafından, böbrek fonksiyonlarının yaş ile beraber azalmasının sebebini açıklamak için, diyabetik olmayan ve 64 yaşın üzerindeki 4142 hastada yapılan bir araştırmada içilen sigara sayısı ile serum kreatinin seviyesi arasında bir paralellik bulunmuştur. Böbrek fonksiyonlarının yaş ile beraber azalmasını etkileyen faktörlerin hipertansiyon, sigara içiciliği ve vasküler hastalıkların görülme sıklığı ile ilişkili olduğunu bildirmişlerdir.

Bizim çalışmamızda ise, çalışmaya alınan bireylerin içtikleri günlük sigara sayısı ile çalışılan parametreler arasında bir korelasyon araştırılmamıştır. Ancak aktif içici olarak tanımlanan ve ortalama günde 20 adet sigara içen gruptaki bireylerin serum kreatinin düzeyleri ile serum ve idrar kreatinin düzeyleri incelenmiş, fakat herhangi anlamlı bir ilişki bulunamamıştır ($p>0.05$).

Sigara içiciliği, diyabetik olan ve diyabetik olmayan kişilerde üriner albumin salgısını ve GFR'yi etkileyebilir. Ishikawa ve ark. (2008), 7078 Japon erkek arasında yaptıkları çalışmada, sigara içmeye devam eden kişilerde artmış veya azalmış GFR ile günlük içilen sigara sayısı arasında bir ilişkinin olduğunu bulmuşlardır. Daha önce sigara içen bireylerde ise tahmin edilen GFR de anlamlı bir azalma olduğunu göstermişlerdir. Bu veriler dikkate alınarak, sigara içiciliğinin albuminürinin görülme sıklığını artırabildiği ve hiperfiltasyonu veya tahmin edilen GFR'yi yükseltebildiği belirtilmiştir. Yine aynı çalışmada, sigarayı bırakmakla artmış olan bu risklerin düzelebildiği gösterilmiştir.

Bu çalışmamızda GFR değerlerine bakılmadı, fakat glomerüler fonksiyonun göstergesi olan serum üre ve kreatinin değerleri incelendiğinde gruplar arasında anlamlı bir farklılığın olmadığı ($p>0.05$), ancak idrar kreatinin seviyesinin aktif içici grupta kontrol grubuna göre anlamlı olarak arttığı ($p<0.01$) tespit edilmiştir.

Sağlıklı kişilerde glomerüller tarafından dolaşımdaki β -2 mikroglobulin'in yaklaşık olarak % 95'i filtre edilmekte ve sonrasında hemen hemen tamamı geri emilmektedir. β -2 mikroglobulin proksimal tubül hücreleri tarafından katabolize edilmektedir. β -2 mikroglobulin hücrelere endositozla girmektedir. Bu hücrelerde proteinlerin geri Emilimi ve aminoasitlere yıkılımı meydana gelmektedir. Normal GFR'ye sahip bir böbrek filtre edilen β -2 mikroglobulinin yaklaşık olarak % 99,9' unu geri emebilme yeteneğine sahiptir. Proksimal tubülüs fonksiyonlarını bozan herhangi bir olayda geri emilen miktarın azalmasına bağlı olarak β -2 mikroglobulinin idrarla atılımında artış meydana gelecektir (Flynn, 1990).

Bu çalışmada, idrar β -2 mikroglobulin seviyelerine bakıldığında gruplar arasında anlamlı bir farklılığın olmadığı görüldü. Bu durumun, sigaranın tübüler fonksiyon üzerine olan olumsuz etkilerinin glomerüllerdekinden daha az olmasından kaynaklanmış olabileceği sonucuna varıldı.

Bu çalışmamızda, mikroalbumin/kreatinin oranının gerek aktif gerekse pasif içici gruplarda kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek olduğu tespit edildi ($p<0.01$). Pasif içicilerde mikroalbumin/kreatinin oranının yüksek olması kardiyovasküler risk belirteci olduğundan, pasif içiciliğin de ateroskleroz riskini artırabileceğini düşündürmektedir.

Serum glukoz değerlerine bakıldığında aktif içicilerde, gerek pasif gerekse kontrol grubuna kıyasla anlamlı olarak ($p<0.01$) düşük olduğu tespit edilmiştir. Bununla paralel olarak serum total protein, globulin ve albumin seviyelerinin de aktif içicilerde diğer iki gruba göre anlamlı olarak ($p<0.01$) düşük olduğu gözlenmiştir. Bu durum, sigara içiminin muhtemelen iştah merkezini etkileyerek, beslenmeyi olumsuz yönde etkilemesinin bir sonucu olabilir.

Sonuç olarak, aktif sigara içicilerde idrar mikroalbumin ve kreatinin seviyelerinin arttığı, serum glukoz, total protein, globulin ve albumin seviyelerinin azaldığı tespit edildi. Böylece böbreğin erken dönemde sigara içiminden etkilenerek glomerüler fonksiyonlarının bozulmasına yol açtığı, diğer yandan pasif içiciliğin ateroskleroz riskini artırabileceği, ancak bu konuda yapılacak olan daha uzun süreli ve

ağır sigara dumanına maruz kalan, daha çok bireyin katıldığı çalışmalarla desteklenmesinin gerektiği kanaatine varılmıştır.

ÖZET

Dönder A, Aktif ve Pasif Sigara İçicilerde Serum Kotinin Düzeyleri ve Böbrek Fonksiyonu ile İlişkisinin Araştırılması, Y.Y.Ü. Sağlık Bilimleri Enstitüsü Biyokimya Anabilim Dalı Yüksek Lisans Tezi, Van, 2009. Sigara dumanında bulunan çok sayıdaki zararlı kimyasal maddelerden birisi olan nikotin, aktif ve pasif sigara içimi ile vücuda alınabilir. Vücuda alınan nikotin, metaboliti olan “kötinin”e dönüşür ve bu şekilde idrarla dışarı atılır. Değişik şekillerde vücuda alınan nikotinin böbrek fonksiyonları üzerine olumsuz etkileri bulunmaktadır. Bu çalışmada, bilinen herhangi bir hastalığı bulunmayan, aktif ve pasif olarak sigara dumanına maruz kalan kişilerde erken dönem böbrek hasarının oluşup oluşmadığının araştırılması amaçlandı. Çalışmaya dahil edilen bireyler üç gruba ayrıldı, birinci grup aktif sigara içenlerden (n=24), ikinci grup pasif olarak sigara dumanına maruz kalanlardan (n=20) ve üçüncü grup (kontrol grubu, n=20) ise sigara içmeyen ve sigara içenlerle bir arada bulunmayan sağlıklı kişilerden oluşturuldu. Bu gruplara dahil edilen bireylerden kan ve idrar numuneleri toplandı. Alınan kanlarda serum glukoz, üre, kreatinin, total protein, albumin, globulin ve kötinin düzeyleri ölçüldü. Alınan idrar numunelerinde ise mikroalbumin, β -2 mikroglobulin ve kreatinin düzeyleri tespit edildi. Serum kötinin değerleri aktif içiciler ve pasif içiciler, kontrol grubuyla karşılaştırıldığında anlamlı olarak yüksek bulunmasına rağmen ($p<0.01$), pasif içicilerdeki artış istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0.05$). İdrar mikroalbumin ve kreatinin seviyeleri aktif içici grupta anlamlı olarak yüksek olmasına rağmen ($p<0.01$), β -2 mikroglobulin seviyelerindeki değişiklikler anlamlı değildi ($p>0.05$). Diğer yandan, serum glukoz, total protein, globulin ve albumin düzeylerinin ise, aktif içici grupta diğer iki gruba göre anlamlı olarak düşük olduğu gözlemlendi ($p<0.01$). İdrar mikroalbumin/kreatinin düzeyi, gerek aktif gerekse pasif sigara içici grupta kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksekti. Sonuç olarak, aktif sigara içicilerde serum kötinin düzeylerinde ve mikroalbuminüride artış, serum glukoz, total protein, globulin ve albumin seviyelerinde azalma tespit edildi. Pasif sigara içicilerinde ise, serum kötinin seviyelerinde artış gösterilememesine rağmen, mikroalbumin/kreatinin düzeylerinin yüksek olduğu saptandı. Böylece böbreğin pasif içicilerde dahi sigara içiminden etkilenecek glomerüler fonksiyonlarının bozulmasına yol açabileceği ve idrar mikroalbumin/kreatinin oranının artmasının ateroskleroz riskini artırabileceğine işaret ettiği kanaatine varıldı.

Anahtar Sözcükler: Aktif sigara içici, pasif sigara içici, böbrek hasarı.

SUMMARY

Dönder A, Investigation of Relationship Between Serum Levels of Cotinine and Renal Function in Active and Passive Smokers, Yuzuncu Yil University, Institute of Health Sciences MSc.Thesis in Department of Biochemistry, Van, 2009. Nicotine one of the many harmful chemicals in smoke could be taken in via active and passive smoking. Nicotine intake turns into “cotinin” with metabolite and is thrown out with urine. Nicotine taken in various ways has adverse effects on renal functions. In this study, whether there occurs early renal damage in those who have no any disease but exposed to active or passive smoking. The persons included in the study were classified into 3 groups: the first group consisted of active smokers (n=24), the second groups one exposed to passive smoking (n=20), and the third groups (control group, n=20) those who don't smoke and who haven't been with the smokers. Blood and urine samples were collected from the groups. In the collected blood, serum glucose, urea creatinin, total protein, albumin, globulin, and cotinin levels were measured. In the collected urine samples were measured microalbumin, β -2 mikroglobulin and creatinin levels. Although serum cotinin levels were found compared with both passive and active smokers by control groups ($p<0.01$), the meaningfully increase in passive smokers were not found statistically meaningfull ($p>0.05$). Although urinary microalbumin and creatinin levels were meaningfully high in active smokers ($p<0.01$), the changes in β -2 microglobulin levels were not found meaningfull ($p>0.05$). On the other hand, serum glucose, total protein, globulin and albumin levels in active smokers were meaningfully low compared with two other groups ($p<0.01$). Urinary microalbumin/creatinin ratio increased significantly in both active and passive smokers. In conclusion, serum cotinin levels and urinary microalbumin/creatinin ratio increased in active smokers, additionally despite no significant increase in cotinin levels, urinary microalbumin/creatinin ratio also increased in passive smokers. Serum glucose, total protein, globulin and albumin levels decreased in active smokers. Thus it was suggested that kidney may be affected by even passive smoking and glomeruler functions may be deranged; increased microalbumin/creatinin ratio may be indicating increased atherosclerosis complication risk in these persons.

Key Words: Active smokers, passive smokers, renal damage.

6. KAYNAKLAR

- Ambrose JA, Barua RS (2004). The pathophysiology of cigarette smoking and cardiovascular disease. *J Am Coll Cardiol*, 43(10):1731-3.
- Anonim (2009). Böbrek kanserinin olası nedenleri ve korunma. İnternet WEB Sitesi: [http://www.uroonkoloji.org/files/Bobrek_K_HastaBilgilendirme\[1\].pdf](http://www.uroonkoloji.org/files/Bobrek_K_HastaBilgilendirme[1].pdf).
- Babalık M (2007). Çevresel sigara dumanının vokal kordlar üzerine etkilerinin sıçanlarda histopatolojik ve immunohistokimyasal yöntemle araştırılması(deneysel çalışma). Sağlık Bakanlığı İstanbul Okmeydanı Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kulak Burun Boğaz Kliniği, Uzmanlık Tezi, İstanbul.
- Balahoroğlu R (2005). Deneysel olarak farelerde oluşturulan karaciğer ve böbrek toksisitesinde N-asetilsistein, melatonin ve C vitamininin koruyucu etkilerinin araştırılması. YYÜ Tıp Fakültesi Biyokimya AD, Uzmanlık Tezi, Van.
- Beck GJ, Doyle CA, Schachter EN (1981). Smoking and lung function. *Am Rev Respir Dis*, 123(2):149-55.
- Behr J, Nowak D (2002). Tobacco smoke and respiratory disease. In: D'Amato G, Holgate ST (Eds.). *The impact of Air Pollution on Respiratory Health*. First Ed. Sheffield: ERS Journal Ltd. *Eur Respir Mon*, 21: p.161-79.
- Benck U, Clorius JH, Zuna I, Ritz E (1999). Renal hemodynamic changes during smoking, Effects of adrenoreceptor blockade. *Eur J Clin Invest*, 29:1010-1018.
- Bennett WD, Chapman W F, Gerrity TR (1992). İneffectiveness of cough for enhancing mucus clearance in asymptomatic smokers. *Chest*, 102(2): 412-416.
- Berne RM, Levy MN (2000). Elements of renal function. In: Berne RM, Levy MN, eds. *Principles of physiology*. 3rd ed. Mosby, 408-421.
- Beyer J, Waverly I (2003). Tobacco control policy, strategies, successes and setbacks. *The World Bank*, 1-12.
- Bilir N, Doğan BG, Yıldız AN (1997). Sigara içme konusundaki davranışlar ve tutumlar. *Haccetepe Halk Sağlığı Vakfı Yayını No:7*, Ankara, s: 16,18.
- Bleyer AJ, Shemanski LR, Burke GL, Hansen KJ, Appel RG (2000). Tobacco, hypertension and vascular disease: Risk factors for renal functional decline in an older population. *Kidney int*, 57:2072-2079.
- Borch-Johnsen K, Nissen H, Henriksen E, Kreiner S, Salling N, Deckert T, Nerup J (1987). The natural history of insulin-dependent diabetes mellitus in Denmark: 1. Long-term survival with and without late diabetic complications. *Diabet Med*, 4: 201-210.

- Bozgeyik K (2006). Titanyum Dioksit üzerine bovin serum albümin adsorpsiyonu. Zonguldak Karaelmas Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Kimya AD, Yüksek Lisans Tezi, Zonguldak.
- Burtis CA, Ashwood ER (2005). Klinik biyokimyada temel ilkeler. Editör Aslan D. 5.baskı. Palme yayıncılık, Ankara.
- Champe PC, Harvey RA (1997). Biyokimya. 2. baskı, Editör Tokullugil A, Dirican M, Ulukaya E. Nobel Tıp Kitabevleri, İstanbul.
- Chiu BC, Lynch CF, Cerhan JR, Cantor KP (2001). Cigarette smoking and risk of bladder, pancreas, kidney, and colorectal cancers in Iowa. *Ann Epidemiol*, 11:28-37.
- Chow WH, Gridley G, Fraumeni Jr Jf, Jarwholm B (2000). Obesity, hypertension and risk of kidney cancer in men. *N Engl J Med*, 343:1305-1311.
- Christiansen JS (1978). Cigarette smoking and prevalence of microangiopathy in juvenile-onset insulin-dependent diabetes mellitus. *Diabetes Care*, 1:146-149.
- Cohen V, Khuri FR (2003). Progress in lung cancer chemoprevention. *Cancer Control*, 10(4): 315-24.
- Cooper RG (2006). Effect of tobacco smoking on renal function. *Indian J Med Res*, 124: 261-268.
- Cosnes J, Carbonnel F, Carrat F, Beaugierie L, Cattan S, Gendre J (1999). Effects of current and former cigarette smoking on the clinical course of Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther*, 13:1403-11.
- Dostbil Z (2006). Üreteropelvik obstrüksiyon şüphesi bulunan çocuklarda pelvikalisiyel staz ile böbrek fonksiyonları arasındaki ilişkinin 99mtc-mag3 sintigrafisi ile değerlendirilmesi. Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Nükleer Tıp AD, Uzmanlık Tezi, Konya.
- Ecder ST (2007). Kidney and smoking. *Nephrology research*, 38:58-61
- El Housseini Y, Phan O, Burnier M, Vogt B (2009). Smoking and kidney. *Revue medical suisse*, 25;5 (192):457-8,460-2 (Abstract).
- Ergün A (1998). Sigara ve Sistemik Etkileri. *T Klin J Med Sci*, 18:159-63.
- Farrow DC, Davis S (1990). Risk of pancreatic cancer in relation to medical history and the use of tobacco, alcohol and coffee. *Int J Cancer*, 45:816-820.
- FeIs LM (1999). Risk assesment of nephrotoxicity of cadmium. *Ren Fail*, 21: 275-281
- Fletcher C, Peto R (1977). The natural history of chrnoic airflow obstruction. *Brit Med J*, 1(6077): 1645-48.

- Flynn FV (1990). Assesment of renal function: Selected developments. Clin. Biochemistry, 23:49-54.
- Foster WM, Langenback EG, Bergofsky EH (1985). Disassociation in the mucociliary function of central and peripheral airways of asymptomatic smokers. Am Rev Respir Dis, 132:633-9.
- Friendli GL (1996). Interaction of deamidated soluble wheat protein (swp) with other food proteins And Metals, Award of Doctor of Philosophy, University of Surrey, <http://www.friendli.com/research/PhD/chapter5a.html>.
- Gambaro G, Verlato F, Budakovic A, Casara D, Saladini G, Del P, Bertaglia G, Masiero M, Checchetto S, Baggio B (1998). Renal impairment in chronic cigarette smokers. J Am Soc Nephrol, 9:562-567.
- Gencöz F, Soykan C, Soykan A, Gencöz T (2003). Sigara Bağımlılığı ve Tedavisi, ART Ofset Matbaacılık, Ankara. s: 2-28.
- Goetz FC, Jacobs DR, Jr., Chavers B, Roel J, Yelle M, Sprafka JM (1997). Risk factors for kidney damage in the adult population of Wadena, Minnesota. A prospective study. Am J Epidemiol, 145: 91-102
- Greer JP, Maria RB, Kinney MC (1999). Acute myelogeneous leukemia. In: Lee GR, Foerster J, Lukens J, Paraskevas F, Greer JP, Rodgers GM. Wintrobe's clinical hematology, 10th ed. Lippincott Williams & Wilkins, Baltimore. 2,2273-2319.
- Halimi JM, Giraudeau B, Vol S, Caces E, Nivet H, Lebranchu Y, Tichet J (2000). Effects of current smoking and smoking discontinuation on renal function and proteinuria in the general population. Kidney Int, 58:1285-1292.
- Hansen HP, Rossing K, Jacobsen P, Jensen BR, Parving HH (1996). The acute effect of smoking on systemic haemodynamics, kidney and endothelial functions in insulin-dependent diabetic patients with microalbuminuria. Scand J Clin Lab Invest, 56:393-399.
- Hatziaandreu EJ, Pierce JP, Lefkopoulou M, Fiore MC, Mills SL, Novotny TE, Giovino GA, Davis RM (1990). Quitting Smoking in the United States 1986. J Natl Cancer Ins, 5; 8 (17):1402-6.
- Hillege HL, Janssen WM, Bak AA, Diercks GF, Grobbee DE, Crijns HJ, Van Gilst WH, De Zeeuw D, De Jong PE (2001). Microalbuminuria is common, also in a nondiabetic, nonhypertensive population, and an independent indicator of cardiovascular risk factors and cardiovascular morbidity. J Intern Med, 249:519-526.
- Hogan SL, Vupputuri S, Guo X, Cai J, Colindres RE, Heiss G, Coresh J (2007). Association of cigarette smoking with albuminuria in the United States: The Third National Health and Nutrition Examination Survey. Renal Failure, 29:133-142.

- Ishizaka N, Ishizaka Y, Toda E, Shimomura H, Koike K, Seki G, Nagai R, Yamakado M (2008). Association between cigarette smoking and chronic kidney disease in Japanese men. *Hypertens Res*, 31:485-492.
- Işık Z (2008). Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi öğrencilerinin sigara ile ilgili bilgi, tutum ve davranışları. Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları ve Tüberküloz AD, Uzmanlık Tezi, Diyarbakır.
- İncekara F (1979). Endüstri Bitkileri ve Islahı, Keyf Bitkileri Islahı. Ege Üniversitesi Ziraat Fakültesi Yayınları; 84.
- Janssen WM, Hillege H, Pinto-Sietsma SJ, Bak AA, De Zeeuw D, De Jong PE (2000). Low levels of urinary albumin excretion are associated with cardiovascular risk factors in the general population. *Clin. Chem. Lab. Med*, 38:1107-1110.
- Jones-Burton C, Vessal G, Brown J, Dowling TC, Fink JC (2007). Urinary cotinine as an objective measure of cigarette smoking in chronic kidney disease, 22(7):1950-4.
- Karlıkaya C (2005). Tütüne bağlı hastalıklar ve tütünün kontrolü. *Toraks derneği kış okulu*. s: 209-220.
- Karlıkaya C (2006). Tütün kontrolü. *Toraks Dergisi*, 7(1):51-64.
- Kaya M (2006). Deneyisel olarak sigara dumanına maruz bırakılan farelerde sigara dumanının ve E vitamininin IVF parametreleri (fertilizasyon oranı, klivaj oranı, embriyo gelişim oranı) üzerine etkileri. Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum AD, Uzmanlık Tezi, Eskişehir.
- Kayaalp O (2002). Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji 10th rev. Ankara: Hacettepe-Taş.
- Kind PRN (1982). N-acetyl- β -D-glukosaminidase in urine of patients with renal disease and surgery, *Clin. Chim. Acta*, 119:89-97.
- Klag MJ, Whelton PK, Randall BL, Neaton JD, Brancati FL, Ford CE, Shulman NB, Stamler J (1996). Blood pressure and end-stage renal disease in men. *N Engl J Med*, 334: 13–18.
- Leong JW, Dore ND, Shelley K, Holt EJ, Laing IA, Palmer LJ, Le Souef PN (1998). The elimination half-life of urinary cotinine in children of tobacco-smoking mothers. *Pulm Pharmacol Ther*, 11(4): 287-90.
- Lhotta K, Rumpelt JH, König P, Mayer G, Kronenberg F (2002). Cigarette smoking and vascular pathology in renal biopsies. *Kidney Int*, 6:648-654
- Mackin P, Macleod JM, New JP, Marshall SM (1996). Renal function in long-duration type I diabetes. *Diabetes Care*, 19: 249–251.
- Maser E (1999). The protective role of 11 beta-hydroxysteroid dehydrogenase/carbonyl reductase against tobacco-smoke related lung cancer. *Enzymology and molecular*

- biology of carbonyl metabolism. Newyork, Kluwer Academic, Plenum Publishers, 379-387.
- Montgomery R, Conway TW, Spector AA, Chappell D (2000). Biyokimya. Proteinler, çev. N. Altan, 6. basım, Palme Yayıncılık, Ankara, s. 31-52.
- Murin S, Bilello KS, Matthay R (2000). Other smoking-affected pulmonary diseases. Clin Chest Med, 21(1):121-37.
- Noyan T (2000). Tip-2 diabetik hastalarda N-asetil-beta-D-glukozaminidaz, beta-2 mikroglobulin ve retinol bağlayıcı globulinin idrar atılımı. YYÜ Tıp Fakültesi Biyokimya AD, Uzmanlık Tezi, Van.
- Odoni G, Ogata H, Viedt C, Amann K, Ritz E, Orth SR (2002). Cigarette smoke condensate aggravates renal injury in the renal ablation model. Kidney Int, 61: 2090-2098.
- Oldendorf WH (1974). Lipid solubility and drug penetration in the blood brain barrier. Proc Soc Exp Biol Med, 147:813-815.
- Onat T, Emerk K, Sözman EY (2006). İnsan Biyokimyası, Palme Yayıncılık, 2. Baskı, Ankara.
- Orth SR, Ritz E (2002). The renal risks of smoking: an update. Kidney Int, 51: 1669-1677.
- Orth SR, Stockmann A, Conradt C, Ritz E, Ferro M, Kreusser W, Piccoli G, Rambašek M, Rocatello D, Schafer K, Sieberth HG, Wanner C, Watschinger B, Zucchelli P (1998). Smoking as a risk factor for end-stage renal failure in men with primary renal disease. Kidney Int, 54: 926-931.
- Orth SR, Viedt C, Ritz E (2001). Adverse effects of smoking in the renal patient. Tohoku J Ex Med, 194: 1-15.
- Özdemir L (2007). Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi öğrencilerinin sigara ile ilgili bilgi, tutum ve davranışları. Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları AD, Uzmanlık Tezi, Edirne.
- Özgönen T, Üstüdal M (1997). Hekimlikte biyokimya: Hangi test istenmeli? Barış Kitap evi. İstanbul, 188-189.
- Öztuna F (2004). Sigaranın Hücresel Etkileri. Akciğer Arşivi, 2:111-116.
- Öztürk Y, Aykut M (1992). Ya Sigara Ya Sağlık. Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Yayını, Kayseri. s:5-6.
- Paivansalo MJ, Merikanto J, Savolainen MJ, Lilja M, Rantala AO, Kauma H, Reunanen A, Kesaniemi YA, Suramo I (1998). Effect of hypertension, diabetes and other cardiovascular risk factors diabetes and other cardiovascular risk factors adults. Clin Nephrol, 50:161-168.

- Pamuk F (2000). Biyokimya, Gazi Kitabevi, Ankara, 450 s.
- Pekşen Y (1995). Sigara içiminin nedenleri, epidemiyolojisi, pasif içicilik. In: Tür A (ed). Sigaranın sağlığa etkileri ve bırakma yöntemleri. Logos, 1-28.
- Perry HM Jr, Miller JP, Fornoff JR, Baty JD, Sambhi MP, Rutan G, Moskowitz DW, Carmody SE (1995). Early predictors of 15-year end-stage renal disease in hypertensive patients. Hypertension, 25: 587-594.
- Perry MC, Kyle RA (1975). The clinical significance of Bench-Jones proteinuria, Mayo Clin. Prac, 50: 234.
- Peto R (1994). Smoking and death. The past 40 years and the next 40. BMJ, 309:937-9.
- Pınar F (2008). Sigara ve tandır dumanına aktif ve pasif maruziyetin astım bronşiale, tüberküloz, KOAH ve akciğer kanseri ile ilişkisinin araştırılması. YYÜ Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları AD, Uzmanlık Tezi, Van.
- Pinto-Sietsma SJ, Mulder J, Janssen WM, Hillege HL, de Zeeuw D, de Jong PE (2000). Smoking is related to albuminuria and abnormal renal function in nondiabetic persons. Ann Intern Med, 133:585-591.
- Price RG (1992). Measurement of N-acetyl- β -D-glukoseaminidases and its isoenzymes in urine methods and clinical applications. Eur. J. Clin. Biochem, 30:693-705.
- Pryor WA, Stone K (1993). Oxidants in cigarette smoke; radicals, hydrogen peroxide, peroxinitrate and peroxinitrite. Ann NY Acad Sci, 686:12-27; discussion 27-8.
- Regalado M, Yang S, Wesson DE (2000). Cigarette smoking is associated with augmented progression of renal insufficiency in severe essential hypertension. Am J Kidney Dis, 35; 687-694.
- Ritz E, Benck U, Franek E, Keller C, Seyfarth M, Clorius J (1998). Effects of smoking on Renal hemodynamics in healthy volunteers and in patients with glomerular disease. J Am Soc Nephrol, 9:1978-1804.
- Roszczenko A, Galazyn-Sidorczuk M, Brzoska MM, Moniuszko-Jakoniuk J, Zwierz K (2004). Chosen parameters of the kidney function in smokers in relation to the exposure to cadmium. Przegl Lek, 61:348-350.
- Samuelsson O, Attman PO (2000). Is smoking a risk factor for progression of chronic renal failure? Kidney Int, 58:2597.
- Sayar D (2008). Kronik sigara kullanımının kognitif fonksiyonlar üzerine etkilerinin araştırılması. Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji AD, Uzmanlık Tezi Gaziantep.
- Sherman CB (1992). The Health Consequences of Cigarette Smoking. Med Clin North Am, 76(2): 355-375.

- Silverman LM, Christenson RH (1994). Amino acids and proteins. In "Tietz Textbook of Clinical Chemistry", Ed. Burns CA, Ashwood ER, Saunders WB, second ed. London, 625-730.
- Skrett SJ (1994). Host Defences Against Respiratory infection. *Med Clin North Am*, 78(5): 941-946.
- Stemmermann GN, Marcus EB, Buist AS, Mac Lean CJ (1989). Relative impact of smoking and reduced pulmonary function on peptic ulcer risk: Prospective study of Japanese men in Hawaii. *Gastroenterology*, 96:14-19.
- Stengel B, Couchoud C, Cenee S, Hemon D (2000). Age, blood pressure and smoking effects on chronic renal failure in primary glomerular nephropathies. *Kidney Int*, 57: 2519-2526.
- Su H (1996). ATS statement-cigarette smoking and health. *Am J Respir Crit Care Med*, 154:1579-80.
- Sung RS, Althoen M, Howell TA, Ojo AO, Merion RM (2001). Excess risk of renal allograft loss associated with cigarette smoking. *Transplantation*, 71:1752-1757.
- Taş E (2008). Çevresel sigara dumanının 7-10 yaş grubu çocuklarda testis fonksiyonlarına etkisi. İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya AD, Uzmanlık Tezi, Malatya.
- Telmer S, Christiansen JS, Andersen AR, Nerup J, Deckert T (1984). Smoking habits and prevalence of clinical diabetic microangiopathy in insulin-dependent diabetics. *Acta Med Scand*, 215:63-68.
- Todisco T, Baglioni S, Amir E, Palumbo R (1995). Effect of bamipyl line on tracheobronchial mucus clearance in subjects with smokers simple chronich bronchitis. *Respiratory*, 62:16-20.
- United States Department of Health and Human Services (2004). The health consequences of smoking: A report of the Surgeon General. U.S. Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention, National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion, Office on Smoking and Health.
- Wachtell K, Olsen MH, Dahlof B, Devereux RB, Kjeldsen SE, Nieminen MS, Okin PM, Papademetriou V, Mogensen CE, Borch-Johnsen K, Ibsen H (2002). Microalbuminuria in hypertensive patients with electrocardiographic left ventricular hypertrophy: The Life Study. *J Hypertension*, 20:405-412.
- WHO (1997). Tobacco or Health: A Global Status Report, Geneva. World Health Organisation, 10-18.
- WHO (2000). Environmental Tobacco Smoke. Air Quality Guidelines-Second Edition. http://www.euro.who.int/document/aqi/8_1ets.pdf.

Yücel F (2007). Harran Üniversitesi birinci sınıf öğrencilerinin sigara içme durumu ve kişilik tiplerine göre sigara bırakma konusundaki yaklaşımları. Harran Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Halk Sağlığı AD, Yüksek Lisans Tezi, Şanlıurfa.

ÖZGEÇMİŞ

Ahmet DÖNDER, 1983 yılında Mardin’de doğdu. İlk, orta ve lise öğrenimini Mardin’in Kızıltepe ilçesinde tamamladı. 2002 yılında girdiği Yüzüncü Yıl Üniversitesi Fen Edebiyat Fakültesi Biyoloji Bölümünden 2006 yılında mezun oldu. 2006 yılında Yüzüncü Yıl Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Tıp Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı’nda Yüksek Lisans eğitimine başladı.