



T.C.
ABANT İZZET BAYSAL ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

SAĞLIKLI GENÇ ERİŞKİNLERDE SİGARA İÇİMİNİN
VE SİGARA DUMANINA MARUZ KALMANIN KARDİYAK
OTONOMİK FONKSİYONLAR ÜZERİNDEKİ ETKİSİ

Yusuf ARPACIK

FİZYOLOJİ ANABİLİM DALI
YÜKSEK LİSANS TEZİ

HAZİRAN 2015
BOLU



T.C.
ABANT İZZET BAYSAL ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

SAĞLIKLI GENÇ ERİŞKİNLERDE SİGARA İÇİMİNİN
VE SİGARA DUMANINA MARUZ KALMANIN KARDİYAK
OTONOMİK FONKSİYONLAR ÜZERİNDEKİ ETKİSİ

Yusuf ARPACIK

FİZYOLOJİ ANABİLİM DALI
YÜKSEK LİSANS TEZİ

TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Kenan GÜMÜŞTEKİN

HAZİRAN 2015
BOLU

Abant İzzet Baysal Üniversitesi

Sağlık Bilimleri Enstitü Müdürlüğüne

Bu çalışma, jürimiz tarafından oy birliği / oy çokluğu ile Fizyoloji Anabilim Dalında Yüksek Lisans / Doktora tezi olarak kabul edilmiştir.

Yusuf ARPACIK tarafından hazırlanan ve 22/01/2015 tarihinde savunulan “Sağlıklı Genç Erişkinlerde Sigara İçiminin Ve Sigara Dumanına Maruz Kalmanın Kardiyak Otonomik Fonksiyonlar Üzerindeki Etkisi” başlıklı bu çalışma jürimiz tarafından Fizyoloji Programında Yüksek Lisans Tezi olarak kabul edilmiştir.

Prof. Dr. Kenan GÜMÜŞTEKİN (imza)

(Fizyoloji AD., AİBÜ)

Doç. Dr. Serkan ÖZTÜRK (imza)

(Kardiyoloji AD., AİBÜ)

(Yrd. Doç. Dr. Murat DIRAMALI (imza)

(Anatomi AD., AİBÜ)

Bu tez ile AİBÜ Sağlık Bilimleri Enstitüsü Yönetim Kurulu Yusuf ARPACIK’nınYüksek Lisans / Doktora derecesini onaylamıştır.

Prof. Dr. Erol AYAZ (imza)

Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürü

* Jüri Başkanının adı yazılmalıdır.

** Tez danışmanın adı yazılmalıdır.

*** Savunma tarihi yazılmalıdır.

****Öğrencinin adı, soyadı yazılmalıdır.

ÖZET

Sigara, kardiyovasküler hastalık riskinin, inmenin, ani ölümün, kalp krizinin, periferik damar hastalıklarının, aort ani ölümünün, periferik damar hastalıklarının ve aort anevrizmasının ana etkenlerinden biridir. Sigara kullanımına ek olarak sigara dumanına maruz kalmada kardiyovasküler hastalıkların görülmesine sebep olmaktadır. Zaman içerisindeki sinüs hızındaki sıklık değişiklikleri olarak tanımlanan kalp hızı değişkenliği (KHD) sempatetik-parasempatetik denge hakkında bilgi verdiğinden kardiyak otonom tonusun bir ölçüsü ve göstergesi olarak kullanılmaktadır. Kalp hızı türbülansı (KHT) ise ventriküler erken atım sonrası sinüs hızındaki fizyolojik değişiklikler olarak tanımlanmakta ve barorefleks duyarlılığının bir göstergesi olarak kabul edilmektedir. Avrupa Kardiyoloji Derneği, KHT'yi vagal aktivitenin iyi bir göstergesi ve toplam mortalitenin güçlü, bağımsız bir belirleyicisi olarak kabul etmiştir.

Çalışmamızda, sigara kullanan ve sigara dumanına maruz kalan genç erişkinlerde kardiyak otonomik fonksiyon belirteçleri olan KHD ve KHT değişikliklerinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Kardiyoloji AD'na ayaktan başvuran 18-24 yaş arası, herhangi bir hastalık taşımayan aktif sigara içen (grup 1) ve günde en az 2 saat sigara dumanına maruz kalan kişiler (grup 2) çalışmaya katıldı. Aynı özellikte sigara içmeyen ve sigara dumanına maruz kalmayan kişilerden kontrol grubu (grup 3) oluşturuldu. Seçilen olgulara bilgilendirme yapıp bilgilendirilmiş onam formu imzalatıldı. Fagerström Nikotin Bağımlılık Testi ile olguların bağımlılık durumları değerlendirildi. Hastalar ve Sağlıklı olgular Kardiyoloji polikliniğine yönlendirilerek, kardiyoloji asistanı ya da uzmanı tarafından kardiyolojik muayenesi yapılarak hastanın EKG ve EKO'su çekilerek, hastaya 24 saatlik ritm holter takılarak kalp hızı değişkenliği ve kalp hızı türbülansı parametreleri değerlendirildi.

24 saatlik holter kaydı ile elde edilen ortalama kalp hızları açısından grup 1 ve grup 2'de fark saptanmamışken grup 3'de ise diğerlerinden istatistiksel anlamlı olacak şekilde daha düşük saptanmıştır (Grup 1: 82.25 ± 7.87 vuru/dakika; Grup 2: 81.87 ± 6.45 vuru/dakika; Grup 3: 71.47 ± 5.23 vuru/dakika, $p < 0.001$). 24 saatlik

holter kaydı ile elde edilen total ventriküler ek vuru (VES) sayısı açısından grup 1 ve grup 2’de fark saptanmamışken grup 3’de ise diğerlerinden istatistiksel anlamlı olacak şekilde daha düşük saptanmıştır (Grup 1: 21.12 ± 6.23 vuru/gün; Grup 2: 19.87 ± 3.45 vuru/gün; Grup 3: 5.34 ± 2.23 vuru/gün, $p<0.001$). Grupların 24 saatlik holter analizleri sonucu hesaplanan Total Onset (TO) ve Turbulance Slope (TS) değerleri açısından; istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde farklı saptandı ($p<0.01$). KHT analizinde; patolojik değer olarak kabul edilen TO değerinin “ $>0\%$ ” olması durumu Grup 1’de 24 olguda mevcutken, Grup 2’de 10 olguda ve Grup 3’de ise sadece 2 olguda gözlemlendi ($p<0.05$). Benzer şekilde patolojik değer olarak kabul edilen TS değerinin “ $<2,5$ ms/RRI” olması durumu Grup 1’de 21 olguda mevcutken, Grup 2’de 8 olguda ve Grup 3’de ise sadece 1 olguda gözlemlendi ($p<0.05$).

Sigara kullanan ve sigara dumanına maruz kalan bireylerde KHD ve KHT değerlerinin kardiyovasküler risk oluşturabilecek değerlerde olduğu gösterilmektedir.

ANAHTAR KELİMELELER: Sigara Kullanımı, Pasif İçici, Kalp Hızı Değişkenliği, Kalp Hızı Türbülansı.

ABSTRACT

Smoking is the one of the main factor in the risk of cardiovascular disease, stroke, sudden death, heart attack, peripheral vascular diseases, aortic sudden death and aortic aneurysm. In addition to cigarette smoking, exposure to cigarette smoke also leads to the occurrence of cardiovascular diseases. Heart rate variability (HRV) that is defined as cyclic changes over time in the sinus rate is used as a measure and indicator for cardiac autonomic tone since it provides information about sympathetic-parasympathetic balance. Heart rate turbulence (HRT) is defined as the physiological changes in the ventricular premature beats after the sinus rate and is considered as an indicator of the baroreflex sensitivity. European Society of Cardiology accepted HRT as a good indicator of vagal activity and independent and powerful indicator for total mortality.

In this study, it was aimed to evaluate the changes in HRV and HRT that are the indicators of cardiac autonomic functions in young adults who are either active smokers or passive smoker.

In this study, 18-24 years old patients who applied to outpatient cardiology service were selected and allocated into two groups. Group 1 consist of active smokers who has no obvious disease history and group 2 consist of passive smokers who have been exposed to cigarette smoke at least two hours in a day. Group 3, the control group, is made up from patients who have same selection criteria as above groups and consists of non-smokers who have not been exposed to cigarette smoke. Selected individuals were informed and informed consent was signed. Dependence of patients was evaluated with Fagerstrom Test for Nicotine Dependence. Patients and healthy subjects were directed to the cardiology outpatient clinic by cardiology assistant or specialist who performs the cardiological examination and record the patient's ECG, EKO and then the values of HRT and HRV of the subjects were evaluated after taking record of rhythm holter for 24 hours.

According to the 24-hour Holter recordings of mean heart rate; no differences have been found between group 1 and group 2, nevertheless, these values in group 3

were found lower than from the other two groups in terms of statistical significance. (Group 1: 82.25 ± 7.87 beats / min; Group 2: 81.87 ± 6.45 beats / min; Group 3: 71.47 ± 23.5 beats/ min, $p < 0.001$).

No difference has been found between group 1 and 2 in terms of total ventricular additional beat (VES) according to values obtained from 24 hours holter recordings, nevertheless, in group 3 this value has been found lower from the other 2 groups in terms of statistical significance. Group 1: 12.21 ± 6.23 beat/day; Group 2: 19.87 ± 3.45 beat/day; Group 3 was 5.34 ± 2 beat/day, $p < 0.001$). Statistically significant difference was found in value of Total Onset (TO) and Turbulence Slope (TS) that were calculated from the analysis of 24 hours holter recordings of all groups ($p < 0.01$).

In the analysis of HRT; there were 21 cases in group 1, ten cases in group 2 and two cases in group 3 which have the OT value bigger than zero per cent ($>0\%$) that is accepted as a pathologic value ($p < 0.05$).

Similarly, the number cases that include the accepted pathological value of TS " < 2.5 ms / RRI that observed from the three groups were as follows: 21 cases in group 1, 8 cases in group 2 and 1 case in group 3 ($p < 0.05$).

It has been shown that the value of HRV and HRT in cigarette smokers and in passive smokers, are high enough that can cause cardiovascular risk.

KEYWORDS: Cigarette smoking, Passive smoking, Heart Rate Variability, Heart Rate Turbulence.

TEŞEKKÜR

Fizyoloji Anabilim Dalında Lisans Üstü eğitim yaptığım süre boyunca hem akademisyenlik mesleğine hem de hayata yaklaşımıyla bizlere örnek olan, bilgisini ve deneyimlerini bizlerle paylaşan, Hocam Prof. Dr. Kenan GÜMÜŞTEKİN'e; eğitimim ve tez çalışmalarım süresince yardımlarını esirgemeyen ve engin bilgilerinden faydalandığım Hocam Prof. Dr. Fatma TÖRE'ye ve Kardiyoloji Anabilim Dalı öğretim üyesi Doç. Dr. Alim ERDEM'e, tez çalışmalarımda yakın desteğini ve emeğini gördüğüm Öğr. Gör. Bedri Selim BENEK'e, beni bugünlere getirene kadar birçok sıkıntı ve fedakârlığa katlanan sevgili anneme ve babama; ayrıca tüm bu çalışmalar boyunca beni sabırla ve fedakârca destekleyen sevgili eşime teşekkür ederim.

Yusuf ARPACIK

İÇİNDEKİLER

ÖZET	iv
ABSTRACT.....	vi
TEŞEKKÜRLER	viii
İÇİNDEKİLER	ix
ÇİZELGELER	x
ŞEKİLLER.....	xi
SİMGELER VE KISALTMALAR	xii
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Sigara	3
2.2. Epidemiyoloji.....	5
2.3. Sigara Dumanının Bileşimi	5
2.4. Tütünün Kullanım Şekilleri	10
2.5. Sigara Bağımlılığı Değerlendirmesi.....	10
2.6. Sigara Bırakma Tedavileri.....	16
2.7. Sigaranın Sistemik Etkileri	20
2.8. Sigaranın Kardiyovasküler Sistem Üzerine Etkileri	23
2.9. Kalp Hızı Türbülansı (KHT)	24
2.10. Kalp Hızı Değişkenliği	27
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	30
3.1. Hasta Seçimi	30
3.2. Çalışma Dışı Kalma Kriterleri.....	30
3.3. Sağlıklı kontrollerin seçimi	31
3.4. Gereçler.....	31
3. 5. Yöntem	31
3.6. İstatistiksel Analiz.....	31
4. BULGULAR.....	32
5. TARTIŞMA.....	37
6. KAYNAKLAR	41
8. EKLER	53
ÖZGEÇMİŞ.....	63

ÇİZELGELER

Tablo		Sayfa
1.	Fagerström Tolerans Testi	11
2.	Fagerström Nikotin Bağımlılık Testi (Türkçe Versiyonu)	12
3.	Nikotin Bağımlılığı Sendromu Skalası (NDSS)	14
4.	Sigara bırakmada non-farmakolojik yöntemler	20
5.	Sigara bırakmada farmakolojik yöntemler	21
6.	Sigaranın neden olduğu hastalık ve durumlar	22
7.	Pasif Sigara maruziyetinin neden olduğu hastalık ve durumlar	23
8.	Grupların bazal özellikleri	34

ŞEKİLLER

Şekil		Sayfa
1.	Ventriküler Erken Vuru Takogramı	26
2.	Kalp Hızı Türbülansı Hesaplanması	27
3.	Gruplar arası TO ve TS değerlendirmesi	35
4.	Gruplar arası patolojik TO ve TS değerleri ilişkisi	36
5.	Risk sınıflaması açısından grupların TO ve TS değerlendirmesi	37

SİMGELER VE KISALTMALAR

OSS	: Otonom Sinir Sistemi
KHD	: Kalp Hızı Değişkenliği
KHT	: Kalp Hızı Türbülansı
KVS	: Kardiyovasküler Sistem
EKG	: Elektrokardiyografi
EKO	: Ekokardiyografi
TO	: Türbülans Başlangıcı (Turbulence Onset; Total Onset)
TS	: Türbülans Eğimi (Turbulence Slope; Turbulance Slope)
VES	: Ventriküler Ek Vuru
DSÖ	: Dünya Sağlık Örgütü
MetHb	: Methemoglobin
NO	: Nitrik Oksit
HCN	: Hidrojen Siyanür
DMBA	: 9,10-dimetil-1,2-benzantrazen
KOAH	: Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı
EMASH	: European Medical Association Smoking or Health
NDSS	: Nikotin Bağımlılığı Sendromu Skalası
M-FNDT	: Fagerström Testi
BMI	: Vücut Kitle İndeksi
LVEF	: Sol Ventriküler Ejeksiyon Fraksiyonu
LVEDD	: Sol Ventriküler End-Diyastolik
EF	: Ejeksiyon Fraksiyonu
HF	: Yüksek Frekans Komponenti
LF	: Düşük Frekans Komponenti
LF/HF	: Düşük Frekans Komponentin Yüksek Frekans Kompenen

1. GİRİŞ

Sigara bağımlılığı günümüz dünyasında önlenebilir ölümlerin en önemli nedenini oluşturmaktadır (1). Toplum sağlığı açısından önlenmesi mümkün olan bu durum ile mücadele etmek önemli bir öncelik olmalıdır. Sigara her altı saniyede bir ve bir yılda ise yaklaşık olarak 5,4 milyon ölüme sebep olmaktadır. Sigara en yaygın ölüm sebeplerinin ilk altısında risk faktörüdür. Birinci sırada kardiyovasküler sistem nedenli ölümler yer almaktadır (2). Bu yüzden, sigara, ölüm nedenlerinden olan kardiyovasküler hastalıklarda değiştirilebilir risk faktörlerinden biri sayılmaktadır (3).

Dünya Sağlık Örgütü verilerine göre, tüm dünyada erkeklerin %47'si, kadınların da %12'si sigara içmektedir (4). Türkiye'de ise TEKHARF çalışmasının 1990 yılına ait kesit taramasında 20 yaşını aşkın erkeklerin %59,4'ünün, kadınların ise %18,9'unun sigara içtiği saptanmıştır (5). Sigara kullanımının kardiyovasküler hastalık riskini, inmeyi, ani ölümü, kalp krizini, periferik damar hastalıklarını, aort ani ölümünü, periferik damar hastalıklarını ve aort anevrizmasını arttırdığı çeşitli çalışmalar ile gösterilmiştir (6).

Sigaranın içinde bulunan yaklaşık dört bin toksik komponentten biri, çok güçlü fiziksel ve psikolojik bağımlılığa, dolayısıyla yoksunluk bulgularına yol açması nedeniyle nikotindir. İki saat gibi kısa bir süre içinde ortaya çıkan, 24 ile 48 saat sonra şiddeti artan ve yaklaşık 15. günde azalan bu yoksunluk bulguları bağımlıların sigarayı bırakmasındaki en önemli engeldir (7).

Kardiyovasküler hastalıkların gelişiminde otonom sinir sistemi (OSS) fonksiyon bozukluklarının da rol aldığı bilinmektedir. OSS etkinliği; kalp hızı değişkenliği (KHD) ya da kalp hızı türbülansı (KHT) değerlendirilerek incelenebilir. Bu yöntemler, OSS'nin kardiyovasküler sistem (KVS) üzerindeki etkisini inceleyen analizler olup; basit, non-invasiv EKG değerlendirmeleridir (8, 9).

Kalp hızı türbülansı (KHT) otonom fonksiyonları değerlendirmek için ortaya konmuş nispeten yeni bir tekniktir. Bir ventriküler ektojik atım sonrası sinüs hızı öncelikle artar sonra ise azalır. KHT bu olguyu incelemek için kullanılır. KHT ayrıca baro reseptör sensitivitesinin iyi bir göstergesidir ve iki bileşeni

bulunmaktadır: Türbülans başlangıcı (TO) ve türbülans eğimi (TS). Ventriküler ektopik atım sonrası ilk baştaki hızlanma TO'nun hesaplanması için sonraki yavaşlama ise TS hesaplanması için kullanılır (10).

Bu alışmamızda; sağlıklı geç eşişkinlerde sigara içiminin ve sigara dumanına maruziyetin kardiyak otonomik fonksiyonlarına olan etkilerini değerlendirmeyi amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Sigara

Tütün, Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından mental ve davranışsal bozukluklara yol açan psikoaktif bir madde olarak tanımlanmıştır. Sigara içinde dört binden fazla toksik madde bulunmaktadır. Ancak bu toksik maddeler arasında fiziksel ve davranışsal bağımlılığa yol açan ana madde nikotindir (11). Nikotinin bağımlılık oluşturma özelliğinden dolayı, sigara bağımlılığı günümüzde kronik bir hastalık olarak kabul edilmektedir (12).

Sigara kullanılmaya başlandıktan itibaren %33 ile %94 arasında değişen oranlarda bağımlılık gelişmektedir (13). Uluslararası sınıflandırmalarda kabul gören başlıca üç bağımlılık tanımı mevcuttur. Bunlar; Dünya Sağlık Örgütü'nün Mental ve Davranışsal Bozuklukların Sınıflandırılması 10. Sürümündeki tanımı, Amerikan Psikiyatri Birliği'nin Mental Bozuklukların Tanısal ve İstatistiksel El Kitabı IV. Sürümündeki (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, DSM-IV) tanımı ve Amerika Birleşik Devletleri (ABD) Sağlık Bakanlığının 1988 yılı Raporu'ndaki madde bağımlılığı tanımlarıdır (14-17). Genel olarak her üç tanımlamada da bağımlılığın en belirleyici niteliği, çok kuvvetli hatta kompulsif düzeyde madde kullanma isteği olduğu belirtilmiştir. Amerikan Psikiyatri Birliği'nin Mental Bozuklukların Tanısal ve İstatistiksel El Kitabı, IV. Sürümünde (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, DSM-IV) madde bağımlılığı kriterleri şu şekilde tanımlanmıştır (14).

On iki aylık bir dönemde herhangi bir zaman ortaya çıkan, aşağıdakilerden üçü ile kendini gösteren, klinik olarak belirgin bir bozulmaya ya da sıkıntıya yol açan uygunsuz bir madde kullanımı örüntüsü:

1. Tolerans gelişmiş olması

a. Entoksikasyon ya da istenen etkiyi sağlamak için belirgin olarak artmış miktarlarda madde kullanma gereksinimi,

b. Sürekli olarak aynı miktarda madde kullanılması ile belirgin olarak etki azalması.

2. Yoksunluk

a. Söz konusu maddeye özgü yoksunluk sendromunun oluşması,

b. Yoksunluk semptomlarından kurtulmak veya kaçınmak için aynı maddenin (yada yakın benzerinin) alınması.

3. Maddenin düşünülenden daha uzun süre ve daha yüksek miktarlarda kullanılması,

4. Madde kullanımını bırakmaya veya azaltmaya yönelik sürekli bir isteğin veya en az bir başarısız denemenin varlığı,

5. Maddeyi temin etmek, kullanmak veya etkisinden kurtulmak için fazla zaman harcanması,

6. Madde kullanımı nedeniyle önemli sosyal, mesleki veya boş zamanları değerlendirme etkinliklerinin bırakılması veya azaltılması,

7. Maddenin neden olduğu veya hızlandığı, sürekli ya da yineleyici sosyal, psikolojik ya da fiziksel bir sorunun varlığının bilinmesine karşın madde kullanımının sürdürülmesi. Madde bağımlılığı, yukarıdaki birinci veya ikinci kriterlerden herhangi birini içeren tipte ise 'Fizyolojik bağımlılık gösteren', aksi takdirde 'Fizyolojik bağımlılık göstermeyen' olarak sınıflanmaktadır.

Nikotin bağımlılığı, sigara içilmediğinde, özellikle sinirlilik, huzursuzluk ve konsantrasyon bozukluğu gibi merkezi sinir sistemi ile ilişkili semptomlardan oluşan yoksunluk sendromuna yol açabilir. Bu belirtiler sıklıkla birkaç saat içinde başlar, iki-üç gün içinde doruğa ulaşır. Genellikle ikinci haftadan sonra azalsa da aylar boyunca devam edebilmektedir (18).

2.2. Epidemiyoloji

Ciddi sağlık sorunlarına neden olduğu bilinmesine rağmen, sigara kullanımı yaygınlığı devam etmektedir. Dünyada yaklaşık olarak 1,3 milyar sigara kullanıcısının bulunduğu tahmin edilmektedir. Sigara ile ilişkili ölümlerin sayısı yıllık olarak altı milyon kişi civarındadır. Bu ölümlerin neredeyse üçte ikisi gelişmekte olan ölkelerde görölmektedir. Sigara kullanımının bu hızda devam etmesi durumunda 21. Yüzyılda sigara kullanımı nedeni ile yaklaşık olarak bir milyar ölüm gerçekleşeceği tahmin edilmektedir (19).

Sigara kullanımını tiryakilik düzeyine çıkarmış bireylerin sigara bırakma başarısını artırıcı birçok etmen tespit edilmiştir. Caponnetto ve arkadaşları hazırlamış olduğu derlemede, sigarayı bırakmak için motivasyon, evli olmak, evde ya da işyerinde başka sigara içen kişi olmaması, alkol bağımlılığının bulunmaması, nikotin bağımlılık düzeyi, depresyon ya da kaygı bozukluğu gibi durumların sigara bırakma başarısını etkilediği belirlenmiştir (20). Ayrıca tiryakinin ait olduğu sosyoekonomik düzeyin de sigara bağımlılığının sonlandırılma başarısını etkilediği gösterilmiştir (21).

2.3. Sigara Dumanının Bileşimi

Sigara yakıldığı zaman 4000'e yakın kimyasal bileşik meydana gelir. Sigara dumanının bileşimindeki kimyasal ürünler, kullanılan tütün çeşidine, kolonunun uzunluğuna, kullanılan filtrenin özelliklerine ve sigaranın yandığı sıcaklık derecesine göre farklılıklar gösterir. Sigara dumanının pH'sı sigara sertliği ve lezzetini belirlemede önemlidir.

Karbondioksit

Karbondioksit organik bileşiklerin yanma reaksiyonu sonucunda oluşur. Kanda, karbondioksit miktarının artışı hemoglobinin oksijene olan afinitesini azaltır. Vücudun ihtiyacı olan oksijene ulaşamaması sağlık açısından istenmeyen durumların ortaya çıkmasına neden olur.

Azot Oksitleri

Azot Oksitleri kanda methemoglobin (MetHb) oluşumuna neden olurlar. Sigara dumanında bulunan diğer bir azot oksit de Nitrik Oksittir (NO).

Nitroz Aminler

Tütün ürünleri N-nitrozo bileşiklerini oldukça yüksek miktarlarda içerirler. ABD de Ulusal İlimler Akademisi (22) sigara dumanında yer alan N-nitrozaminleri ismen saptarken, Shottenfeld'de (23) kemirici hayvanlar üzerinde söz konusu aminlerin, karsinojen etkilerini gösterdikleri organları araştırmıştır. N-nitrozaminlerin en fazla karaciğer, özafagus, solunum sistemi, kolon ve böbrek üzerine kanserojen etki gösterdiği saptanmıştır.

Hidrojen Siyanür (HCN)

Hidrojen siyanür sigara dumanında bulunan toksik potansiyele sahip bileşiklerdendir. HCN derişimi selüloz asetat filtrelerinden az etkilenirken, emici materyal içeren filtreler, sigara dumanındaki HCN derişimini düşürürler (24).

Alkoller

Sigara dumanında yer alan uçucu fenollerin deneysel tütün karsinogenesisinde bahsedilmiş fakat Dontenwill ve arkadaşları (25) fare derisi üzerinde uyguladıkları sigara dumanı fenol içerikleri karsinojen bulunmamışlardır.

Aldehit ve Ketonlar

Asetaldehit sigara dumanında yüksek miktarda bulunmaktadır. Nikotin ile birlikte sinüs taşikardisine neden olduğu ve kronik kalp rahatsızlıklarının da nedeni olabileceği ileri sürülmüştür (26).

Duman Gaz Fazında Bulunan Radikaller

Düşük moleküllü karbon ve oksijen radikalleri duman gazında bulunmaktadır (27).

Katran

Sigara dumanında tümör yapıcılığı saptanmış veya şüpheli karsinojen olan ajanlar polinükleer aromatik hidrokarbonlar ile N-heterosiklik hidrokarbonlardır. Sigara dumanı kondensatlarını fare derisi boyama testlerinde kullanarak, sigara dumanındaki katranın asidik fraksiyonlarının tümör geliştirici aktivite gösterdiği saptanmıştır (28, 29).

Polisiklik aromatik hidrokarbonlardan Benzo Pyren'in (3,4-benzopyren; 3,4-benzopyren; benzopyren; benzopyren) sigara dumanında yer alan potent karsinojen maddelerden biri olduğu, fare derisi boyama testleri sonucu saptanmıştır (30). Yüz adet (85 mm'lik filtresiz) sigarada tahmin edilen benzo pyren miktarı 3,9 µg dır (31).

9,10-dimetil-1,2-benzantrazen (DMBA) ile fare derisinde yaratılan tümörlü bölgeye sigara dumanı kondensatı sürüldüğünde, sigara dumanı kondensatının zayıf karsinojenik aktivitesi olan, aslında tümör geliştirici ajan olduğu saptanmıştır (32-34).

Kadmiyum, nikel, arsenik gibi metalik iyonlarda sigara dumanında yer almaktadır. Sigara içilmesi esnasında sigara tütününde yer alan kadmiyumun % 70'i sigara dumanına geçmektedir (35). Sigara dumanının içeri çekilmesi ile dumanda yer alan kadmiyumun % 10-20'si vücut tarafından absorbe edilmektedir. Yıllar boyunca her gün yirmi sigara içen bir kişinin akciğer dokusunda biriken kadmiyum, vücudun savunma mekanizmasına üstünlük kurabilmekte ve alveolar membranda kalıcı zararlara neden olabilmektedir.

Sigara dumanında bulunan nikel bileşiklerinin de karsinojen etkilerinden şüphelenilmektedir (36).

Nikotin

Birkaç doğal sıvı alkaloitten biride nikotindir. Alkaloitler, yapılarında azot atomu içerirler ve alkaliler gibi bazik olan doğal bileşiklerdir. Alkaloitlerin en fazla bulunduğu bitki grupları papaver (haşhaş) ve lupindir (acı bakla). Tütün dışında nikotin en çok patlıcan ve patatesten bulunur. Tütün alkaloitlerinin %90'ını nikotin oluşturur. Nikotin ilk defa tütün (Nicotiana Tabaccum) yapraklarından, 1828'de

Rossett ve Reiman tarafından elde edilmiştir. Orfila 1843 yılında ilk kez nikotin üzerinde farmakolojik araştırmalara başlamıştır. Tütün içerisindeki nikotin miktarı tütünün çeşidine, yetiştirilme şekline ve ıslah işlemine bağlıdır.

Bir sigara standart makine tarafından içildiğinde ortalama 17 mg katran, ortalama 1,1 mg nikotin oluşmaktadır. Tütünün gerçek nikotin içeriği % 0,2-5'dir. Fakat sigara tütününü genelde % 1-2 nikotin içerir (37).

Nikotin renksiz, uçucu bir bazdır. Hava ile temas ettiğinde kahverengine döner ve tütün kokusunu elde eder. Nikotin suda kolay çözünür ve suda çözünen tuzlar oluşturur. Nikotinin D ve L şekilleri aynı potansiyel güce sahiptirler (38).

Sigara dumanındaki nikotin katranın ufak tanecikleri üzerinden ayrıldığında, damar içine verilmiş gibi, hızla akciğer tarafından absorbe edilir. Nikotin, sigara dumanının kullanıcı tarafından vücut içine çekilmesinden sekiz saniye sonra beyine ulaşır. Sigara dumanındaki, bir dereceye kadar asidik olan nikotin ağızdan iyi emilemez, daha bazik olan (pH = 8,5) pipo ve puro dumanı, muhtemelen daha iyi emilir fakat puroyu içeri çekmeyenlerin plazma nikotin derişimi, sigarayı içeri çekenlerle karşılaştırıldığında hala düşüktür (39, 40). Sigara içildikten sonra nikotinin plazmadaki en yüksek değeri 25 ila 50 ng/ml'dir (41, 42). Nikotinin vücuttan atılmasında yarılanma süresi 30 ila 60 dakikadır. Sigara içen annelerin sütlerinde emzirilen bebeği etkileyecek miktarda nikotin bulunur. Sigara tiryakileri, kan plazma nikotin derişimlerini sabit seviyelerde, genellikle 10-15 ng/ml aralığında tutmaya çalışırlar. Plazma nikotin derişimi içilen sigara sayısı ve her sigaranın içiş tarzı ile bilinçsiz olarak düzenlenmektedir. Eğer alışılan sigara markası, daha yüksek miktarda nikotin içeren diğer bir marka ile değiştirilirse, içilen sigara sayısında azalma olmakta ve sigara içme tekniği içici tarafından nikotinin aşırı miktarlarda içe çekilmesini önleyecek şekilde bilinçsizce değiştirilmektedir. Düşük miktarda nikotin içeren sigaraların tüketilmesi ise tam tersine, kanda azalan nikotin seviyesini arttırmak için daha çok sigara içilmesine neden olmaktadır. Sigara dumanından kana emilme hızına karşılık gelen hızlarda damar içine verilen nikotin, sigara içiminde oluşan etkilere benzer etkiler meydana getirir. Sigara kullanıcıları sigara içimini genelde rahatlatıcı ve zevk verici olarak tanımlarken, ilave nikotin verilmesi sigara içme isteğini azaltır. Sigara içmeyenlere, aynı miktarda nikotin verilmesi

huzursuzluğa, mide bulantısına, kusmaya, çarpıntıya ve terlemeye neden olduğu gözlenmiştir (43).

Uzmanlara göre; sigara dumanının en çok zararlı olan bileşenleri, karbon monoksit, nikotin ve katrandır. Sigara dumanının sağlığa zararlı olmasında rol oynayanlar ana bileşikler hidrosiyanür asidi, nitrik oksit, azot dioksit, kresoller ve amfenollerdir (43).

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 ile 3,3 milyar parçacık içerir. Sigaranın çevresel etkisinin çoğu (%85'i) yan dumanından, çok az bir bölümü ise ana dumandan oluşmaktadır. Yan duman, ana duman ile karşılaştırıldığında daha yüksek seviyede toksik gaz bileşeni içermektedir. Partikül fazının her gramında 10 ile 17 arasında, gaz fazında ise 10 ile 15 arasında serbest radikal bulunmaktadır (43).

Sigaradaki hangi maddenin hangi hastalıkla ilişkili olduğu kesin olarak bilinmemekle birlikte sigara bileşenlerinin farmakolojik özelliklerine dayanarak elde edilmiş veriler mevcuttur. Kardiyovasküler sistem hastalıkları ile karbonmonoksit (CO), nikotin ve serbest yağ asitleri ilişkili bulunmuştur. CO hipoksiye neden olarak miyokardı doğrudan hasara uğratmaktadır (44). Nikotin fizyolojik dozlarda nabız artışına, periferik ve koroner vazokonstriksiyona yol açması ve pıhtılaşma üzerine etkili olması nedeni ile iskemik kalp hastalığı patogenezinde önemli yer tutmaktadır (45). Neoplastik hastalıkların oluşumunda nikotin ve CO'den daha çok, bilinmeyen karsinojenik maddeler sorumlu tutulmaktadır. Kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH) oluşmasında partikül ve gaz fazındaki birçok ürünün etkisi ile proteolitik enzimlerin aktive olması, immün mekanizmaların bozulması ve mukosilyer klirensin inhibisyonu etkilidir. Sigara dumanında bulunan benzopirenler, oksidan moleküllerin kontrolünde görev alan enzimlerden biri olan mikrozomal epoksit hidrolazı artırarak oksidanların yeterince uzaklaştırılamaması sonucu hasara katkıda bulunmaktadır. Mukosilyer fonksiyon üzerine toksik etkili olan inhibisyona neden olan sigara bileşenleri; asetaldehit, formaldehit, hidrojen siyanid ve fenoldür. Nikotin

mukosiliyer klirens üzerine düşük dozda uyarıcı ve yüksek dozda ise baskılayıcı etki yapmaktadır (46).

2.4.Tütünün Kullanım Şekilleri

Tütün, insanlar tarafından tanınmasından günümüze kadar geçen zaman içinde çeşitli şekillerde kullanılmıştır (47).

1- Tütünün doğrudan doğruya dumansız olarak kullanım şekilleri: Çiğneme, enfiye, nikotin preparatları halinde (nikotin suyu, sakızı, lolipopu, bandı, tableti, granülleri, spreyi, elektronik sigara) kullanımı.

2- Tütünün yanmasından oluşan dumanın kullanım şekilleri: Tütsü, sigara, puro, pipo, nargile şeklinde kullanımı.

3- Tütünün sanayide kullanımı: Tütün sanayide böcek ilacı, gübre ve kâğıt üretiminde kullanılır. Ayrıca tohumundan yağ, yapraklarından nikotin, külünden ise potasyum karbonat üretimi yapılır, çiçekleri ise esans ve kolonya üretiminde kullanılır.

4- Tütün çeşitli şekillerde kullanılmasına rağmen dünyada en çok keyif verici olarak kullanılmakta ve ekonomide bu özelliği ile yer almaktadır. Günümüzde tütün denince akla sigara gelmektedir (47).

2.5. Sigara Bağımlılığı Değerlendirmesi

Nikotin bağımlılığı değerlendirilmesinde genellikle kişinin kendi başına yanıtladığı testler kullanılır (48). Bunların ilki ve çalışmalarda en çok kullanılmış olanı Karl Fagerström tarafından 1978 yılında önerilmiş olan ‘Fagerström Tolerans Testi’dir (Fagerström Tolerance Questionnaire) (Tablo1) (49). Sekiz sorudan oluşan fiziksel bağımlılığı ölçmek için tasarlanmış olan bu testte bağımlılık, 0-11 arasında alınan puan değeri ile belirlenir.

Kısa ve uygulaması kolay olan bu test birçok araştırmada yaygın kullanılmış bir test olmasına karşın, iç tutarlılığının yetersiz olması nedeniyle eleştirilmiştir. Bu nedenle 1991 yılında Fagerström’ün de içinde bulunduğu bir grup tarafından, bu test 254 sigara bağımlısını değerlendiren bir çalışma ile yeniden gözden geçirilmiştir (50). Fagerström Tolerans Testi’nde kullanılan sigaranın nikotin miktarı ve sigarayı

içine çekme durumu parametrelerinin, çalışmadaki diğer biyokimyasal değerler ile uyumsuz olduğu görülmüştür. Günün ilk sigarasının zamanı ve günlük içilen sigara miktarı da değiştirilerek Fagerström Nikotin Bağımlılık Testi (Fagerström Test for Nicotine Dependence) oluşturulmuştur. Fagerström Nikotin Bağımlılık Testi'nin, Fagerström Tolerans Testi'ne göre iç tutarlılığı, test-retest sonuçları ve sigara bırakma başarısının tahmini açılarından üstün olduğu gösterilmiştir (51). Bu test Uysal ve arkadaşları tarafından 2004 yılında ülkemize uyarlanmıştır (Tablo 2) (52).

Tablo 1. Fagerström Tolerans Testi

Soru 1: İlk sigaranızı uyandıktan ne kadar süre sonra içersiniz? a. İlk 30 dakika içinde (1 puan) b. 30 dakikadan sonra (0 puan)
Soru 2: Sigara içilmesi yasak olan yerlerde sigara içmeme durumunda zorlanıyor musunuz? a. Evet (1 puan) b. Hayır (0 puan)
Soru 3: Vazgeçmek istemeyeceğiniz sigaranız hangisidir? a. Sabah içilen ilk sigara (1 puan) b. Diğerleri (0 puan)
Soru 4: Günde kaç sigara içersiniz? a. 26 ve üstü (2 puan) b. 16-25 adet (1 puan) c. 15 ve daha az (0 puan)
Soru 5: Sigarayı günün ilk saatlerinde, daha sonraki saatlerine göre daha sık içer misiniz? a. Evet (1 puan) b. Hayır (0 puan)
Soru 6: Günün büyük bölümünde yatakta kalmanız gerekecek kadar hasta olduğunuzda bile sigara içer misiniz? a. Evet (1 puan) b. Hayır (0 puan)
Soru 7: Genellikle kullanmakta olduğunuz sigaranın nikotin seviyesi nedir?

a. 1.0 mg.'dan fazla (2 puan) b. 0.61-1mg. arası (1 puan) c. 0.6 mg. ve daha az (0 puan)
Soru 8: Sigaranızı içinize çeker misiniz? a. Daima (2 puan) b. Bazen (1 puan) c. Hiçbir zaman (1 puan)
Sonuç değerlendirme: 0-11 puan Test sonucuna göre 7 puan ve üzerine alan kişiler nikotin replasman tedavisinden fayda görebilirler.

Tablo 2: Fagerström Nikotin Bağımlılık Testi (Türkçe Modifiye Versiyonu)

Soru 1: İlk sigaranızı sabah uyandıktan ne kadar sonra içersiniz?*
a. Uyandıktan sonraki ilk 5 dakika içinde (3 puan) b. 6-30 dakika içinde (2 puan) c. 31-60 dakika (1 puan) d. 1 saatten fazla (0 puan)
Soru 2: Sigara içilmesi yasak olduğu örneğin; otobüs, hastane, sinema gibi yerlerde bu yasağa uymakta zorlanıyor musunuz? a. Evet (1 puan) b. Hayır (0 puan)
Soru 3: İçmeden duramayacağınız, diğer bir deyişle vazgeçemeyeceğiniz sigara hangisidir? a. Sabah içtiğim ilk sigara (1 puan) b. Diğer herhangi biri (0 puan)
Soru 4: Günde kaç sigara içiyorsunuz?*
a. 10 adet veya daha az (0 puan) b. 11-20 (1 puan) c. 21-30 (2 puan) d. 31 veya daha fazlası (3 puan)
Soru 5: Sabah uyanmayı izleyen ilk saatlerde, günün diğer saatlerine göre daha sık sigara içer misiniz?

a. Evet (1 puan) b. Hayır (0 puan)
Soru 6: Günün büyük bölümünü yatakta geçirmenize neden olacak kadar hasta olsanız bile sigara içer misiniz? a. Evet (1 puan) b. Hayır (0 puan)
Toplam skor 0-2 : Çok az bağımlılık 3-4 : Az bağımlılık 5 : Orta derecede bağımlılık 6-7 : Yüksek bağımlılık 8-10 : Çok yüksek bağımlılık
*Sigara Ağırlık İndeksi Soruları

Üçüncü bir değerlendirme testi, Sigara Ağırlık İndeksi (Heaviness of Smoking Index)'dir. Bu test, Fagerström Tolerans Testinde yer alan iki sorudan oluşan basit bir testtir. Günün içinde ilk sigarasının zamanı ve günde toplam içilen sigara miktarı sorularından oluşmaktadır (53).

EMASH (European Medical Association Smoking or Health), 1997'de sigara bağımlılığı ve tedavisi için bir kılavuz yayınlamıştır. Bu kılavuzda, sigara içen herkese sigara bırakılması önerilmekte ve bırakmak isteyenlere tek soruluk basit bir test uygulanmaktadır (54). Bu testte kişilere sabah uyanınca ilk sigarayı ne zaman içtikleri sorulmakta ve ilk 30 dakika içinde içenleri orta ve yüksek derecede bağımlı kabul edilmektedir. Bu kılavuzda ayrıca orta ve yüksek bağımlılığı tespit edilmiş kişiler eğer günde 15 sigaradan fazla içiyorlarsa bunlara nikotin replasman tedavisi önerilmesi uygun görülmüştür.

Fagerström testlerinde asıl amaç fiziksel toleransın ölçülmesidir. Bu nedenle bu testler, sigara içme dürtüsü, konsantrasyon güçlüğü, davranış değişiklikleri gibi bağımlılığın diğer ölçütlerini değerlendirmede yetersiz kalmaktadırlar (55). Bu yetersizlikten yola çıkarak 2004 yılında Shiffman ve ark. Edwards ve Gross'un 1976 yılında ortaya koydukları bağımlılık sendromu esaslarına dayanan Nikotin Bağımlılığı Sendromu Skalası (Nicotine Dependence Syndrome Scale (NDSS))

(Tablo 3) adı altında yeni bir test önermişlerdir (56). Bu test 19 sorudan oluşmaktadır ve bağımlılığı çok yönlü olarak değerlendirmektedir. Ancak, klinik pratikte uygulaması diğer testlere kıyasla daha güçtür.

Edwards'ın bağımlılık sendromu tanımının esasları şunlardır:

- a. Madde bağımlılığına özgü davranışlar
- b. Madde arayış krizinin artması
- c. İlaça karşı gelişen tolerans
- d. Tekrarlayan yoksunluk semptomları
- e. Madde kullanımı ile rahatlama veya yoksunluk semptomlarından kaçınma
- f. Madde kullanımı kompülsiyonunda sübjektif olarak haberdar olma
- g. Relaps sonrası sendromda hızlı gelişme

Tablo 3. Nikotin Bağımlılığı Sendromu Skalası (NDSS)

	Doğru değil	Biraz doğru	Kısmen doğru	Çok doğru	Tamamen doğru
1. Sigara içme şeklim gün içinde oldukça değişkendir. Bir saat içine birçok sigara tüketip sonra saatler boyunca hiç içmemek benim için olağandır.	1	2	3	4	5
2. Sigara içmem diğer durumlara fazla bağlı değildir. Dinlenmekte de olsam, çalışsam da; mutlu da olsam, üzgün de; yalnız da olsam, grup içinde de, hep aynı miktarda sigara tüketirim.	1	2	3	4	5
3. Uzun mesafe yolculuklarında, sigara içmeme izin verilmeyeceği için uçağı tercih etmem.	1	2	3	4	5
4. Bazen, sigara içmeyen	1	2	3	4	5

arkadaşlarımdan gelen birlikte vakit geçirme önerilerini, onların yanında kendimi rahatsız hissedeceğim için reddederim.					
5. Yemeklerini sevsem de sigara içmenin yasak olduğu restoranlara gitmekten kaçınırım.	1	2	3	4	5
6. Gün içinde sürekli ve düzenli olarak sigara içerim.	1	2	3	4	5
7. Farklı durumlarda farklı miktarda sigara içerim.	1	2	3	4	5
8. Sigaraya ilk başladığım zamanlara kıyasla, sigaradan beklediğimi elde etmem için çok daha fazla sigara tüketmem gerekiyor.	1	2	3	4	5
9. Sigaraya ilk başladığım zamanlara kıyasla, bulantı ya da fenalık hissetmeden çok daha fazla miktarda sigara içebiliyorum.	1	2	3	4	5
10. Bir süre sigara içmeyince, kendimi hissedebileceğim herhangi bir rahatsızlık hissine karşı korumak için hemen sigara içmeliyim.	1	2	3	4	5
11. Günde kaç adet sigara içtiğimi tahmin etmem zor, çünkü sayı sıklıkla değişir.	1	2	3	4	5
12. Sigara içme durumum üzerinde kontrolüm olduğunu hissediyorum. Onu istediğim zaman ‘içebilirim ya da bırakabilirim’	1	2	3	4	5
13. Günlük tükettiğim sigara sayısı, çoğunlukla nasıl hissettiğim ne yaptığım gibi diğer etmenlerden etkilenir.	1	2	3	4	5
14. Sigara içme isteğim geldiğinde,	1	2	3	4	5

kontrol edemediğim bazı güçlerin etkisindeymişim gibi hissedirim.					
15. Düzenli bir sigara kullanıcısı olduğumdan beri, içtiğim sigara miktarı aynı kaldı ya da çok az artış gösterdi.	1	2	3	4	5
16. Birkaç saat sigara içmediğimde, hemen şiddetli içme isteği hissedirim.	1	2	3	4	5
17. Sigara içme durumum gün içinde oldukça düzenlidir.	1	2	3	4	5
18. Bir süre sigara içmediğimde, huzursuzluk ve sinirlilik hislerimi geçirmek için sigara içmek ihtiyacım olur.	1	2	3	4	5
19. Hafta içi ve hafta sonu aynı miktarda sigara tüketirim.	1	2	3	4	5

Sonuçta, DSÖ tarafından kronik hastalık olarak kabul edilen sigara bağımlılığının değerlendirilmesinde, çok boyutlu bir kavram olması nedeniyle sorun yaşanabilmektedir. Mevcut testler, bağımlılığın derecesini belirlemede faydalı olsalar bile iç tutarlılıklarının yeterli olmaması ve durumun farklı boyutlarını değerlendirmeleri nedeniyle birbirlerinin tamamlayıcısı olarak kullanması önerilmektedir (48).

2.6.Sigara Bırakma Tedavileri

Sigaranın sağlık zararları ile ilgili yapılan birçok araştırmanın ardından ikna edici olan nedensellik kriterlerini ortaya koyan Doll ve Peto'nun 50.000'in üzerinde hekimi 40 yıl süresince izledikleri araştırmadır (57). Araştırmanın sonunda sigara tüketimi ile akciğer kanseri ve koroner arter hastalığı arasındaki ilişki ortaya konmuştur.

Araştırma sonuçları toplumu temsil etme konusunda yeterli olan çalışmalar. Çarpıcı olan, kişi başına düşen sigara tüketiminde 1970-1990 yılları arasında görülen %30'luk artıştır. Sigarada devlet tekelinin 1986 yılında kaldırılması

tütün ve tütün ürünleri ile ilgili pazarda devlet denetiminin azaltılmasına ve yabancı sigara tüketiminde artışa yol açmıştır (58). “Tütün ve tütün mamullerinin zararlarının önlenmesine” dair kanun (7.11.1996) ile yazılı ve görsel basında sigara reklamına yasak getirilmiş, toplu olarak bulunulan kapalı yerlerde ve otobüs yolculuklarında sigara içme yasağı konmuştur. Dünya Sağlık Örgütü tarafından hazırlanan Tütün Kontrolü Çerçeve Anlaşması, 27.04.2004 tarihinde Sağlık Bakanlığı tarafından imzalanmıştır. Bu anlaşma sigaranın vergilendirilmesi, reklamların kaldırılması, kaçakçılığın önlenmesi ile ilgili düzenlemeleri içermektedir (59).

Sigara bağımlılığı, tedavisi çoğunlukla tekrarlayan girişimler ve birden çok denemeler gerektiren, kronik bir hastalıktır. Tedavisi mümkün olmakla birlikte, uzun sürede başarı sağlanabilmektedir (60).

Mevcut sigara bırakma tedavileri basit bir öneriden, medikal tedavi ile birlikte yoğun davranışsal tedaviler arasında geniş bir spektrum oluşturur. Bir derlemede, doktorların %40'ının sigara içenlere bırakmayı tavsiye etmenin gereksiz ve zaman kaybettirici olduğunu düşündükleri belirtilmiştir (61).

Dünyadaki sigara içicilerinin çoğunluğu sigarayı bırakmak istemektedirler, fakat bu her zaman kolay olmamaktadır. Amerika Birleşik Devletleri'nde erişkin sigara kullanıcılarının %70'inden fazlası en az bir sigara bırakma denemesinde bulunmuşlardır. Bu denemelerin %41'i son 12 ay içerisinde gerçekleşmiştir (62). Yine de yardımsız sigarayı bırakanların sadece %7'si birinci yılın sonunda hala içmemeyi başarmışlardır (63).

Sağlık kuruluşlarına başvuran kişilere, hangi amaçla gelmiş olurlarsa olsunlar, sigara içme durumları mutlaka sorgulanmalıdır. Sigara bırakmada etkinliği kanıtlanmış yaklaşımlar ve farmakolojik tedaviler olmasından dolayı sigara içen her kişi sigara bırakma polikliniklerine ya da konu ile ilgili hekimlere yönlendirilmelidir (64). Olgular ilk değerlendirilmede üç gruba ayrılırlar (65):

1. Sigara içen ve bırakma denemesi için istekli olan içiciler,
2. Sigara içen ancak bırakma denemesi için istekli olmayan içiciler,
3. Önceden içip yeni sigarayı bırakmış olgular.

İlk grup için, rehberler tarafından, beş basamakta İngilizce baş harfleri kullanılarak 5A olarak kısaltılan yaklaşımın uygulanması önerilmektedir (64):

- I. Sor (Ask),
- II. Bırakmasını öner (Advice),
- III. İlk bir ay içindeki sigarayı bırakma isteğini değerlendir (Assess),
- IV. Tedaviyi planla ve yardım et (Assist),
- V. Nüksü önlemek için izle (Arrange).

İkinci grup olan sigarayı bırakmak istemeyen içicileri bırakmak üzere harekete geçirmek için düşünülmüş “5R” modeli ise yine İngilizce “R” harfi ile başlayan beş kelimeden oluşmaktadır:

- I. Kişiye özel hastalık durumu veya riskleri, ailesel ve sosyal durumu ele alarak bırakmaya cesaretlendir (Relevance),
- II. Sigara içmeye bağlı gelişebilecek olumsuz sonuçları vurgula (Risks),
- III. Sigarayı bırakmanın erken ve geç yararları konusunda bilgilendir (Rewards),
- IV. Olgunun sigarayı bırakmasını engelleyen faktörleri belirle ve çözüm yolları geliştir (Roadblocks),
- V. Bu desteği olgunun her poliklinik başvurusunda tekrarla (Repetition).

Sigarayı yeni bıraktığı öğrenilen olgularda en büyük sorun nükstür. Bu üçüncü grupta hedef nüksü önlemek olmalıdır. Sigarayı bırakmaya bağlı ortaya çıkabilecek yoksunluk bulguları, sorunlar ve nükse neden olabilecek faktörlerin belirlenmesi ve bunlara yönelik çözüm önerileri getirilmesi planlanmalıdır. Sigaraya yeniden başlamanın diğer bir olumsuz yönü ise bırakmaktan vazgeçmeye neden olmasıdır (66). Bu nedenle bu süreç oldukça yakın bir takip gerektirmektedir.

Sigarayı bırakmaya yönelik bu basit motivasyonel destek önerilerinin dışında daha karmaşık davranışçı yöntemler de mevcuttur. Bunların arasında; eğitim,

bireysel ve grup terapileri, ters güdülenme ve tiksindirme, psikoterapi, transandantal meditasyon ve hipnoz sayılabilir (67-69). Bu tedavi yöntemlerinden bazılarının en az altı aylık bir süre için kontrol grubuna kıyasla sigara bırakmadaki etkinliği Tablo 4’te özetlenmiştir (69).

Tablo 4. Sigara bırakmada non-farmakolojik yöntemler

Yöntem	Tahmini Rölatif Risk (OR-Güven Aralığı %95)
Bireysel Önerme	1.56 (1.32-1.84)
Grup Terapileri	2.17 (1.37-3.45)
Telefonla Önerme	1.41 (1.27-1.57)

Sigaranın bırakılması amacıyla farmakolojik tedavinin kullanılması 1900’lü yılların öncesine dayanmaktadır. Bu amaçla ilk kullanılan maddeler oral ve nazal mukozada irritasyon yapan ağız kuruluşuna ve ağızda acı bir tat duygusuna neden olan bitkisel ilaçlar ve baharatlardır (70). Günümüzde sigara bırakılmasında kullanılan birçok etkinliği kanıtlanmış ilaç mevcuttur. Medikal kontrendikasyon teşkil etmeyen bağımlılarda bu ilaçların kullanılması önerilmektedir. Bu tedavi yöntemlerinden bazılarının en az altı aylık bir süre için kontrol grubuna kıyasla sigara bırakmadaki etkinliği Tablo 5’te özetlenmiştir (71).

Tablo 5. Sigara bırakmada farmakolojik yöntemler

Yöntem	Tahmini Rölatif Risk (OR-Güven Aralığı %95)
İlk basamak tedaviler	
Nikotin Replasman Tedavileri (genel olarak) Sakız Bant İnhale Nazal sprey	1.77 (1.66-1.88)
	1.66 (1.52-1.81)
	1.81 (1.63-2.02)
	2.14 (1.44-3.18)
	2.35 (1.63-3.38)
Bupropion	2.06 (1.77-2.40)
Vareniklin	3.09 (1.95-4.91)
İkinci basamak tedaviler	
Nortriptilin	2.14 (1.49-3.06)
Klonidin	1.89 (1.30-2.74)

Bir diğer önemli konu ise farmakolojik sigara bırakma tedavilerinin maliyet-etkinlik analizleri açısından birçok hayat kurtarıcı tedavi ve girişiminden üstün olmasıdır. Bu durum hastalara sigara bırakma tedavileri önerilirken vurgulanması gereken bir noktadır. Maliyet etkinliği böylesine yüksek olan bu tedavi yaklaşımının, sağlık sigortaları tarafından geri ödenmemesi, alım gücünün düşük olduğu toplumlarda sigara bırakma başarısını düşürmektedir (72).

2.7. Sigaranın Sistemik Etkileri

Sigara bağımlılığının, içiminin ya da pasif olarak dumana maruz kalmanın rol oynadığı kanıtlanmış olan hastalıklar ya da durumlar Tablo 6 ve Tablo 7'de belirtilmiştir (73, 74).

Tablo 6: Sigaranın neden olduğu hastalık ve durumlar

Kanserler ➤ Mesane ➤ Serviks ➤ Özofagus ➤ Böbrek ➤ Larinks ➤ Lösemi ➤ Akciğer ➤ Ağız bölgesi ➤ Pankreas ➤ Mide
Kardiyovasküler Sistem ➤ Abdominal aorta anevrizması ➤ Ateroskleroz ➤ Serebrovasküler hastalıklar ➤ Koroner arter hastalıkları
Solunum Sistemi ➤ Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı (KOAH) ➤ Pnömoni ➤ Çocukluk ve adolesan çağda solunum sistemi etkileri • Gebelikte sigara içimine bağlı fetuste solunumsal fonksiyonlarda gerileme • Çocuklukta ve adolesan çağda sigara içimine bağlı akciğer gelişim bozuklukları • Çocuklukta ve adolesan çağda sigara içimine astım ile ilişkili semptomlar • Geç adolesan ve erken erişkinlikte sigara içimine bağlı akciğer fonksiyonlarında erken bozulma ➤ Erişkinde solunum sistemi etkileri

• Akciğer fonksiyonlarında erken bozulma ➤ Diğer etkiler • Major solunumsal semptomların ortaya çıkışı: Öksürük, balgam, hırıltı, nefes darlığı • Kötü astım kontrolü
Üreme sistemi ➤ Gebelikte ve doğum sonrasında sigara içimine bağlı ani bebek ölümü sendromu ➤ Gebelikte sigara içimine bağlı bebekte büyüme geriliği, düşük doğum tartısı ➤ Gebelikte sigara içimine bağlı erken membran rüptürü ➤ Gebelikte sigara içimine bağlı erken doğum ➤ Fertilitede azalma
Diğer etkiler ➤ Katarakt ➤ Kalça kırığı ➤ Helikobakter pozitif kişilerde peptik ülser

Tablo 7: Pasif Sigara maruziyetinin neden olduğu hastalık ve durumlar

Çocuklar ➤ Orta kulak iltihabı ➤ Solunumsal semptomlar ➤ Bozulmuş akciğer fonksiyonu ➤ Ani bebek ölümü sendromu ➤ Alt solunum yolu hastalıkları
Erişkinler ➤ Nazal irritasyon ➤ Koroner kalp hastalıkları ➤ Akciğer kanseri ➤ Gebelikte: Düşük doğum ağırlıklı bebek

2.8. Sigaranın Kardiyovasküler Sistem Üzerine Etkileri

Tütün kullanımı; kardiyovasküler hastalıklar için en önemli önlenabilir risk faktörüdür. Sigara ile ilişkili kardiyovasküler ölümler içinde koroner kalp hastalıkları (%54) birinci, serebrovasküler hastalıklar (%25) ise ikinci en sık nedendir. Sadece ABD’de yıllık 140,000 erken kardiyak ölüme neden olduğu tahmin edilmektedir (75, 76). Güncel epidemiyolojik çalışmalar 21. yüzyılda, özellikle gelişmekte olan ülkelerde, durumun daha da kötüye gittiğini, gelişmiş ülkelerin aksine prevelansın arttığını göstermektedir (72, 77).

Genellikle kardiyovasküler risk günlük içilen sigara miktarı ile artmaktadır (78). Fakat günde az sayıda sigara içmenin (1–4 sigara/gün) bile koroner kalp hastalıklarından ölümü 3 kat arttırdığı gösterilmiştir (79). Yalnızca pasif içicilik bile koroner kalp hastalığı riskini %25-30 oranında arttırmaktadır (80).

Sempatomimetik bir kimyasal olan nikotin, katekolamin ve diğer nörotransmitterlerin salınımını artırarak, periferik ve santral olarak etkisini gösterir. Yüksek kalp atım hızı, yüksek kalp debisi ve arteryel tansiyon artışı gibi kardiyovasküler etkileri bulunmaktadır (81).

Sigara kullanımının aterosklerotik olayları kötüleştiren ve kardiyovasküler hastalıklara bağlı mortalite ve morbiditeyi artıran fizyolojik, patolojik ve metabolik faktörlerle ilişkili olduğunu gösteren birçok dökümanite edilmiş kanıt mevcuttur. 1990 yılında ABD’de sigaraya bağlı 23.281’i beyin damar hastalığından toplam 179.820 ölüm bildirilmiştir (82). Britanyalı erkek doktorlarda yapılan bir çalışmada, günde 25 ve daha fazla sigara içenlerde, içmeyenlere göre koroner kalp hastalığına bağlı mortalite riskinin 2-3 misli fazla olduğu bulunmuştur (83). Daha ötesi, sigarayı bırakma, azalmış mortalite ve morbidite ile bağlantılıdır. Sigarayı bırakan erkeklerde bırakmayanlara göre akım aracılı dilatasyon fonksiyonunun daha iyi olduğu ve endotel fonksiyonunun düzeldiği gösterilmiştir (84).

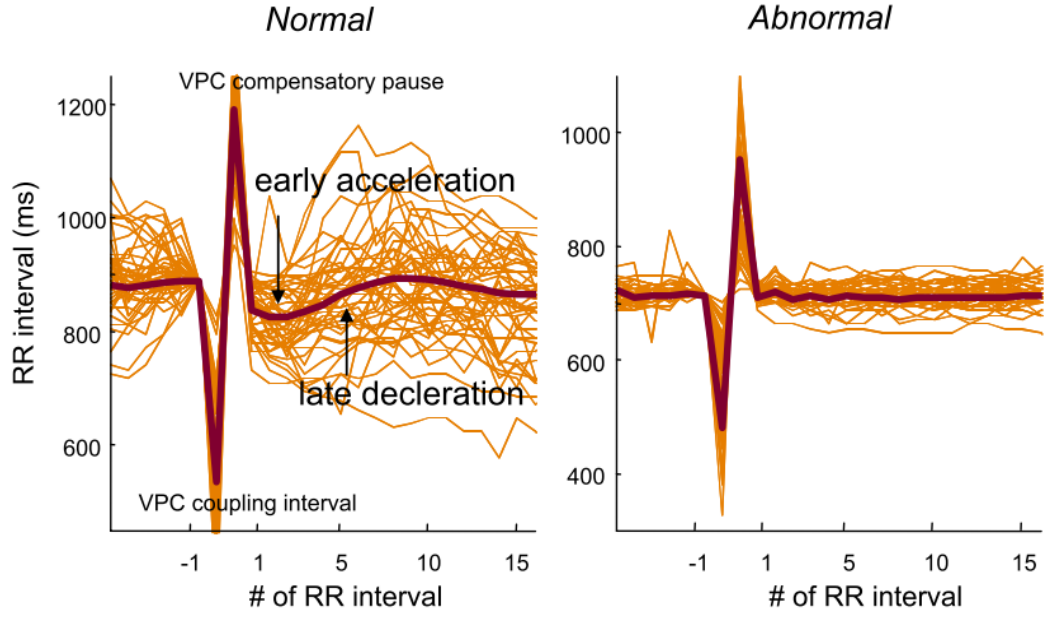
Miyokard infarktüsü geçirdikten sonra sigara kullanmaya devam edenlerde, sigarayı bırakanlara göre tekrarlayan miyokard infarktüsünden ölüm riski iki kat fazla bulundu (85). Toplumda ateroskleroz riski çalışmasının da içinde bulunduğu pek çok çalışmada aterosklerozun ilerlemesinde aktif sigara içiminin çok büyük

etkisinin var olduğu gösterildi. Eskiden sigara içmiş olanlarda orta derecede, sigara içmeyenlerde ise çok düşük derecede risk bulundu (86).

Sigara koroner spazmın da önemli bir risk faktörüdür (87). Sigara içimi koroner vazooklusif faktörlerden, platelet agregasyonunu, vazomotor reaktiviteyi, protrombotik sistemi aktive ederken karbon monoksit üretimini, plazma viskozitesini ve fibrinojen seviyesini artırır (88). Koroner kalp hastalığı olanlarda tek sigara içimi bile bölgesel kan akımında hafif bozukluklara neden olur (89). Koroner arter hastaları üzerinde yapılan bir çalışmada Holter monitörizasyonu ile sigara içimi sırasında % 33 daha fazla iskemi epizodu olduğu gösterilmiştir (90).

2.9. Kalp Hızı Türbülansı (KHT)

Kalp hızı türbülansı, ventriküler erken vurulardan kaynaklanan anlık hemodinamik bozulmaları yansıtan, elektrokardiyografik bir fenomendir. Temel prensipleri ilk olarak Schmidt ve arkadaşları tarafından tanımlanan kalp hızı türbülansı, spontan ventriküler erken vuruları takip eden sinüs siklus uzunluğundaki barorefleks aracılı kısa süreli dalgalanmaları tanımlar (91). Normal kişilerde sinüs hızı, ventriküler erken vurular öncesindeki hız ile karşılaştırıldığında bazal hıza dönmeden önce kısa bir süre hızlanır ve bunun ardından yavaşlar (Şekil 1). Programlanmış bir ventriküler stimülasyon veya kardiyak defibrilatör gibi implante edilmiş bir cihaz tarafından pacing ile de benzer bir model indüklenebilir (92-94).



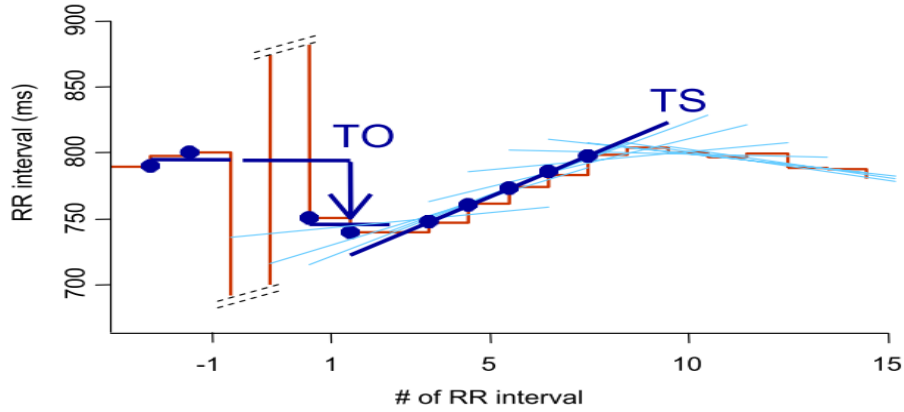
Şekil 1. Ventriküler Erken Vuru Takogramı; *Ventriküler erken vuru takogramları normal ve anormal kalp hızı türbülansını göstermektedir. Kalp Hızı Türbülansı, kalp hızının kompensatuar duraklamadan hemen sonraki geçici hızlanma fazı (R-R aralığının kısalması) ile bunu takiben kademeli yavaşlama fazından (R-R aralığının uzaması) oluşmaktadır (94).*

Kalp Hızı Türbülansı (KHT) Ölçümü ve Patolojisi

Kalp hızı türbülansı, genellikle uzun süreli (örn. 24 saat) Holter kayıtlarında, ventriküler erken vurulara bir ortalama yanıt olarak değerlendirilir. Bu kayıtlardan, izole ventriküler erken vuruların çevresindeki R-R interval dizilerinin hizalanması ve ortalamalarının alınması ile ventriküler erken vuru takogramı olarak adlandırılan takogramlar oluşturulmuştur. Bu dizilere, ventriküler erken vuru öncesindeki en az 2 sinüs ritmi R-R intervali, bağlantı intervali (coupling interval), kompensatuar duraklama ve ventriküler erken vuruyu müteakip en az 15 sinüs R-R intervali dâhildir (94).

Ventriküler erken vuru takogramı yeterli sayıda ventriküler erken vuru (>5) içermesi gerekir (95).

Holter analizinde hataları ortadan kaldırmak için kalp hızı türbülansı hesaplaması $>20\%$ erken ve ventriküler erken vuru öncesindeki son 5 sinüs ritmi intervalinin ortalamasının >120 'nin bir kompensatuvar duraklaması olan ventriküler erken vurular ile sınırlıdır. Her ne kadar, düşük elektrokardiyografik örneklem frekanslarının, R-R intervallerinin zamansal çözünürlüğünü azaltmasına rağmen, örnekleme hızı 50 Hz altına düşmediği sürece kalp hızı türbülansı parametrelerini anlamlı ölçüde etkilenmez (94). Kalp hızı türbülansının iki fazı olan sinüs hızında erken hızlanma ve geç yavaşlama türbülans başlangıcı (TO) ve türbülans eğimi (TS) olarak adlandırılan 2 parametre ile nicelleştirilmiştir.



Şekil 2: Kalp Hızı Türbülansı Hesaplaması; Türbülans başlangıcı (TO)

R-R aralıklarının ventriküler erken vuru öncesinden sonrasına kadar olan göreceli değişikliklerdir. Türbülans eğimi (TS) ise ventriküler erken vurudan sonraki 15 RR intervali içinden ardışık 5 sinüs ritmi RR intervali dizisi üzerine donatılmış en keskin regresyon çizgisinin eğimidir (94).

Kalp hızı türbülansı patofizyolojisi altında yatan mekanizmalar oldukça karmaşıktır ve Otonom sinir sisteminin sempatik ve parasempatik kısımlarını da içerir. Ventriküler erken vuru nedeniyle kan basıncında geçici birdüşüş baroreseptörleri aktive eder, bu da vagal inhibisyon nedeniyle kalp hızı artışına ve TB ile ölçüldüğü gibi R-R interval siklus uzunluklarının kısalmasına neden olur. Aynı zamanda geçici göreceli hipotansiyon otonom sinir sisteminin sempatik arkını uyarır (96). Sempatik deşarj artışı periferik direnç ve sistolik kan basıncında bir

artışla sonuçlanır. Bunun sonucunda vagal stimölasyon tekrardan artar ve döngü uzunlukları artar. Bu da TS ile ölçölür (94, 97). Sempatik ya da vagal stimölasyondaki değışiklikler kalp hızı türbölansı yokluğuna neden olabilir (98).

2.10. Kalp Hızı Değışkenliğı

Kalp hızı değışkenliğı (KHD), zaman içerisinde sinüs hızında meydana gelen döngüsel değışiklikler olarak tanımlanır (84). Sağlıklı bireylerde kalp atımları arasındaki aralıklar eşit değildir, sürekli olarak değışmektedir ve bu fizyolojik bir olaydır. Egzersiz, fiziksel ve mental stres, solunum ve metabolik nedenlere bağılı olarak kalp hızında değışiklikler olmaktadır. Kardiyak otomatisite esas olarak sinüs düğümü, bazen de ileti sisteminin alt odakları tarafından belirlense de kalp hızı ve ritmi çoğunlukla otonom sinir sistemi tarafından kontrol edilmektedir. Otonom sinir sisteminin komponentleri kalpte sürekli olarak birbirleriyle denge halindedir. Bu dengenin yansıması olan kalp hızı değışiklikleri, otonom sinir sisteminin durumunu göstermekte ve kalbin otonomik kontrolünün bir ölçüsü olarak kullanılmaktadır (99-101).

Kalbin otonomik kontrolünde; Sempatik sinir uçlarından salınan norepinefrin, sodyum ve kalsiyum kanal geçirgenliğini artırarak, sinüs düğümü ateşleme hızını artırır ve kalbin bütün bölümlerinde ileti hızını ve uyarılabilirliğini artırır. Ayrıca hem atriyum hem de ventriköl kasının kasılma gücünü artırır. Sempatik sistem aktivitesi genellikle stresli durumlarda, uyarılma durumlarında ve gündüz artmaktadır. Parasempatik sinirler (vagal sinirler) merkezi sinir sisteminin 9. kranial sinirinden çıkarak, kalbe yakın noktadaki vagal düğüm üzerinden başlıca sinüs ve AV düğüme, daha az olarak her iki atriyum kasına, çok daha az olarak ventriköl kasına dağılım gösterir. Parasempatik sinir uçlarından salınan asetilkolin, potasyum kanal geçirgenliğini artırarak, sinüs düğümü ritminin hızını azaltır. Ayrıca AV düğüm ile atriyum kasları arasındaki AV kavşak liflerinin uyarılabilirliğini azaltarak sinüs uyarılarının ventriköle geçişini kısıtlar. Parasempatik aktivite dinlenme, istirahat ve uyku halinde artar (102).

1965 yılında Hon ve Lee, anne karnındaki bebeklerde kalp atım hızındaki belirgin değışimlerden sonra fötal stresin ortaya çıktığını belirlemiş ve bundan sonra KHD'nin klinikle ilişkisi kabul edilmeye başlanmıştır (103).

Wolf ve arkadaşları, 1977 yılında KHD azalmış hastaların miyokard infarktüsü sonrası mortalite oranlarının daha yüksek olduğunu saptamışlardır (104). 1980'li yılların sonunda KHD'nin akut miyokart infarktüsüne bağlı mortalitede bağımsız ve güçlü bir prediktör olduğunun ispatlanması, KHD'nin klinik önemini belirgin hale getirmiştir (105-107). Dijital ve yüksek frekanslı 24 saat kayıt yapabilen çok kanallı EKG cihazlarının kullanıma girmesi ile KHD'nin birçok fizyolojik ve patolojik durumdaki yeri araştırılmaya başlanmıştır.

Kalp Hızı Değişkenliğinin (KHD) Ölçümü

KHD ölçümü, 5 dakikalık kısa veya 24 saatlik uzun süreli EKG kayıtlarından yapılmaktadır (108). Günümüzde, hayatı tehdit eden kardiyak aritmilerin ve kalp yetmezliğinin tedavisinde sık kullanılan cihazların (intrakardiyak defibrilatör ve kardiyak resenkronizasyon cihazları) hafızasındaki uzun süreli kayıtlardan da uygun programlar eşliğinde KHD parametreleri ölçülmektedir. KHD ölçümünde kolay tanınan R dalgaları kullanılmaktadır (109).

Holter cihazı ektopik atım öncesindeki ve sonrasındaki R dalgalarını tanımadığı için kayıttaki ektopik vuruların, tüm atımların %20'sini geçmemesi gerekmektedir. Bu yüzden kayıt ektopik atımlardan temizlenmelidir (110). Eğer kaydedilen R dalgalarının %85 veya daha fazlası normal R vurusu ise ve kayıt süresi 18 saatin üzerinde ise analiz için ölçüm kabul edilebilirdir (109).

Yaş ve cinsiyete göre KHD parametreleri araştırılmış ve otuz yaş altı kadınlarda erkeklere göre KHD'nin zaman bağımlı parametrelerinin düşük olduğu saptanmıştır. Umetani ve arkadaşları yaptıkları bir çalışmada 30 yaş üstünde cinsiyetin kalp hızı değişkenliğine etkisinin azalmış olduğunu fakat 50 yaş üstünde ise bu etkinin kaybolduğunu saptamışlardır (111).

Gece parasempatik aktiviteyi gösteren parametreler, gündüz ise sempatik aktiviteyi gösteren parametreler artmaktadır (99).

Sigara kullanımını kısa süre sürdüren veya kronik sigara içen bireylerde vagal stimülasyon sonucu oluşacak etkiler azalmakta, sigarayı bıraktıktan sonra ise vagal etki artmaktadır (112-114).

Kardiyovasküler hastalıklarda kullanılan ilaçlar da KHD'yi artırma eğilimindedir. Beta reseptör blokajı KHD'nin artmasına sebep olmaktadır (115, 116).

Kalp hızı değişkenliğinin yüksek olması, iyi çalışan sempatik ve parasempatik sistemli sağlıklı bir bireye işaret eder. KHD'nin düşmesi anormal otonom sinir sistemini göstermektedir. Bunun kardiyovasküler hastalıklarda tanı açısından önemli olduğu bildirilmiştir. Miyokard enfarktüsü, hipertansiyon, diyabetes mellitus, kalp yetersizliği, ani kardiyak ölüm gibi kardiyak ve nonkardiyak konularda öngördürücü rolünün olduğunu gösteren çalışmalar bulunmaktadır (117-139).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışma, Abant İzzet Baysal Üniversitesi, Fizyoloji Anabilim Dalı Laboratuvarı ve Kardiyoloji Anabilim Dalı Polikliniği ortak çalışması olarak klinik bir araştırma projesidir. Yerel etik kurul heyeti tarafından uygun bulunmuştur.

3.1. Hasta Seçimi

AİBÜ Tıp Fakültesi Kardiyoloji AD'na ayaktan başvuran 18-24 yaş arası, herhangi bir hastalık taşımayan aktif sigara içen (n=54) ve günde en az 2 saat sigara dumanına maruz kalan kişiler (n=36) çalışmaya katıldı. Aynı özellikte sigara içmeyen ve sigara dumanına maruz kalmayan kişilerden (n=50) kontrol grubu oluşturuldu. Gruplar, yaş ve cinsiyet açısından eşlendi.

3.2. Çalışma Dışı Kalma Kriterleri

Vaka seçiminde aşağıdaki dışlanma kriterleri göz önüne alındı.

- Koroner arter hastalığı olanlar
- Diyabetes mellitusu olanlar
- Hipertansiyonu olanlar
- KBY (Kreatinin>1.4) olanlar
- Osteoporozu olanlar
- Kronik inflamatuvar hastalığı olanlar
- Son iki hafta içinde inflamatuvar bir hastalık ya da gribal enfeksiyon geçirmiş olan hastalar
- BMI>30 olanlar
- >30 yaş
- Çalışmaya katılmayı reddedenler

3.3. Sağlıklı kontrollerin seçimi

Çalışmaya alınan hastalarla yaş ve cinsiyet yönünden eş sağlıklı kontroller çalışmaya alındı. Sağlıklı gönüllü seçimi üniversite personeli ve öğrenciler arasından yapıldı.

Sağlıklı gönüllülerin herhangi bir psikiyatrik bozukluğunun olmaması, sitokin salınımını etkileyebilecek herhangi bir kronik inflamatuvar hastalığının olmaması seçim kriteri olarak alındı.

3.4. Gereçler

- 1- Sosyodemografik veri formu
- 2- Elektrokardiyografi (EKG)
- 1- Ekokardiyografi (EKO)
- 2- Ambulatuvar Ritm Holter

3. 5. Yöntem

Seçilen olgulara bilgilendirme yapıp bilgilendirilmiş onam formu imzalatıldı. Fagerström Nikotin Bağımlılık Testi (Tablo 2) ile olguların bağımlılık durumları değerlendirildi. Hastalar ve sağlıklı olgular Kardiyoloji polikliniğine yönlendirildi. Kardiyoloji asistanı ya da uzmanı tarafından kardiyolojik muayenesi yapılarak hastanın EKG ve EKO'su çekildi. Deneklere 24 saatlik ritm holter takılarak kalp hızı değişkenliği ve kalp hızı türbülansı değerlendirildi.

3.6. İstatistiksel Analiz

Sürekli değişken normal dağılım için Kolmogorov – Smirnov testi ile değerlendirildi. Verilerimiz ortalama ve standart sapma veya ortanca olarak rapor edildi. Gruplar arası karşılaştırmalarda sürekli değişken veriler bağımsız t testi, kategorik değişkenler yüzde olarak değerlendirilip ki-kare testi ile karşılaştırıldı. Değişkenlerin birbirleri ile ilişkilerini belirlemede Pearson korelasyon testi kullanıldı. Sonuçlar anlamlılık $p<0,05$ düzeyinde değerlendirildi.

4. BULGULAR

Çalışma yaşları 18 ile 24 arasında değişmekte olan, 54'ü sigara içen (Grup 1), 36'sı sigara dumanına maruz kalan pasif içici (Grup 2) ve 50'si sigara içmeyen (Grup 3) olmak üzere tamamı erkeklerden oluşan sağlıklı toplam 140 olgu üzerinden yapılmıştır. Tüm gruplarda ortalama yaşları 18.03 ± 5.41 yıl olup, Grup 1'de 18.32 ± 4.23 yıl; Grup 2'de 17.93 ± 4.53 yıl ve Grup 3'de ise 18.21 ± 3.74 yıldır. Olguların tamamı öğrencilerimizden ve personelimizden seçildiğinden ve dahil etme kriterlerini taşıyan bayan olgu bulunma zorluğundan tüm gruplarımız erkek öğrencilerden seçilmiştir. Sigara kullanan olguların sigara paket/yıl sayıları 31 ile 83 arasında değişmekte olup; ortalaması 48.78 ± 21.83 ve medyanı 55' tir. Tüm olguların bazal fizik muayene, EKG ve ekokardiyografileri holter takılması öncesi yapılmış olup, kardiyak herhangi bir hastalığı veya anomalisi olan olgular çalışmaya dahil edilmemiştir. Tüm olgular, diğer hastalıklar açısından (hipertansiyon, diyabet, hiperlipidemi, tiroid hastalıkları vb.) sağlıklı olup, alkol vb. alışkanlıkları olmayan genç erkek erişkinlerden seçilmiştir. Tüm olguların bazal ritmi sinüsdür. Her üç grupta bazal özellikler Tablo 8'de verilmiş olup bu özellikler açısından gruplar arasında istatistiksel bir fark saptanmamıştır ($p > 0.05$).

Tablo 8. Grupların bazal özellikleri (LVEDD: Sol ventriküler end-diyastolik; LVEF: Sol ventriküler ejeksiyon fraksiyonu; BMI: Vücut kitle indeksi; TO: Turbulence onset; TS: Turbulence slope)

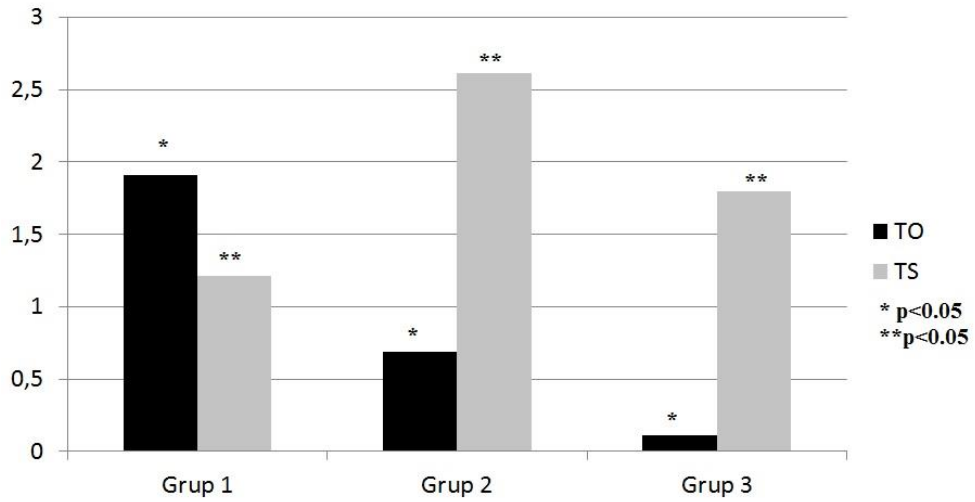
	Grup 1	Grup 2	Grup 3	P değeri
Yaş	18.32±4.23	17.93±4.53	18.21±3.74	p>0.05
Cinsiyet (E/%)	%100	%100	%100	p>0.05
BMI	21.14 ± 2.67	22.24 ± 3.27	21.86 ± 3.79	p>0.05
Sistolik KB	102.27 ± 11.11	105.10 ± 9.43	103.21 ± 9.43	p>0.05
Diyastolik KB	63.70 ± 6.78	61.50 ± 8.18	59.12 ± 9.38	p>0.05
Kalp Hızı(vuru/dakika)	82.25 ± 7.87	81.87 ± 6.45	71.47 ± 5.23	p<0.001
LVEF	68.32 ± 5.23	67.32 ± 7.28	66.43 ± 7.82	p>0.05
LVEDD	4.32 ± 0.23	4.41 ± 0.21	4.22 ± 0.61	p>0.05
VES (vuru/gün)	21.12 ± 6.23	19.87 ± 3.45	5.34 ± 2.23	p<0.001
TO (%)	1.91 ± 0.42	0.69 ± 0.23	0.11 ± 0.02	p<0.05
TS (ms/vuru)	1.21 ± 3.16	2.61 ± 2.32	4.51 ± 3.32	p<0.05
Sigara/gün	48.78±21.83			
Sigara kullanım süresi (yıl)	1.34 ± 0.58			
M-FNDT	4.89 ± 3.51			

Sigara içen Grup 1’de sigara bağımlılığının derecesini belirlemek amacıyla Fagerström testi (M-FNDT) ile nikotin bağımlılığı belirlenmiş olup, tüm gruptaki olguların ortalama M-FNDT değeri 4.89 ± 3.51 olarak hesaplandı.

24 saatlik holter kaydı ile elde edilen ortalama kalp hızları açısından, Grup 1 ve Grup 2’de fark saptanmamışken Grup 3’de ise diğerlerinden istatistiksel anlamlı olacak şekilde daha düşük saptandı (Grup 1: 82.25 ± 7.87 vuru/dakika; Grup 2: 81.87 ± 6.45 vuru/dakika; Grup 3: 71.47 ± 5.23 vuru/dakika, $p<0.001$).

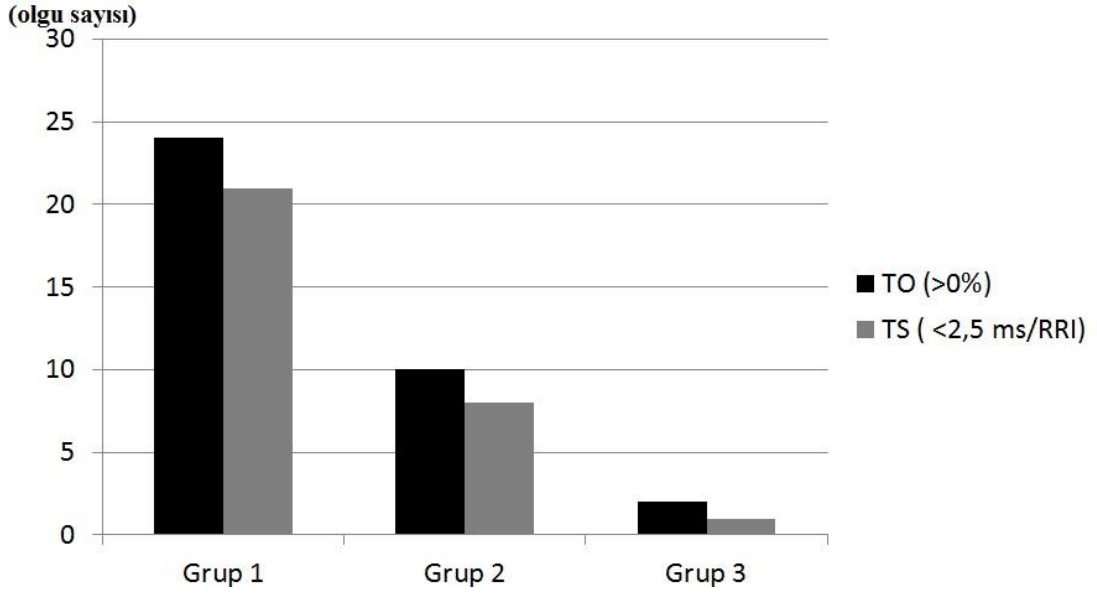
24 saatlik holter kaydı ile elde edilen total ventriküler ek vuru (VES) sayısı açısından Grup 1 ve Grup 2’de fark saptanmamışken Grup 3’de ise diğerlerinden istatistiksel anlamlı olacak şekilde daha düşük saptandı (Grup 1: 21.12 ± 6.23 vuru/gün; Grup 2: 19.87 ± 3.45 vuru/gün; Grup 3: 5.34 ± 2.23 vuru/gün, $p<0.001$).

Grupların 24 saatlik holter analizleri sonucu hesaplanan Turbulance Onset (TO) ve Turbulance Slope (TS) değerleri açısından; istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde farklı saptandı ($p<0.01$). Grup 1'in TO değeri 1.91 ± 0.42 , TS değeri 1.21 ± 3.16 ; Grup 2'nin TO değeri 0.69 ± 0.23 , TS değeri 2.61 ± 2.32 ; Grup 3'ün TO değeri 0.11 ± 0.02 , TS değeri 4.51 ± 3.32 olarak saptandı. TO açısından Grup 1 değeri istatistiksel anlamlı olacak şekilde hem Grup 2'den, hem de Grup 3'den yüksek saptanırken ($p<0.001$) Grup 2'nin TO değeri de aynı şekilde istatistiksel anlamlı olacak şekilde Grup 3'den yüksek idi ($p<0.05$). TS açısından Grup 1 değeri istatistiksel anlamlı olacak şekilde hem Grup 2'den, hem de Grup 3'den daha düşük saptanırken ($p<0.001$) Grup 2'nin TS değeri de aynı şekilde istatistiksel anlamlı olacak şekilde Grup 3'den daha düşük idi ($p<0.05$). Bu gruplar arasındaki TO ve TS değerleri ilişkisi şekil 3'de gösterildi.



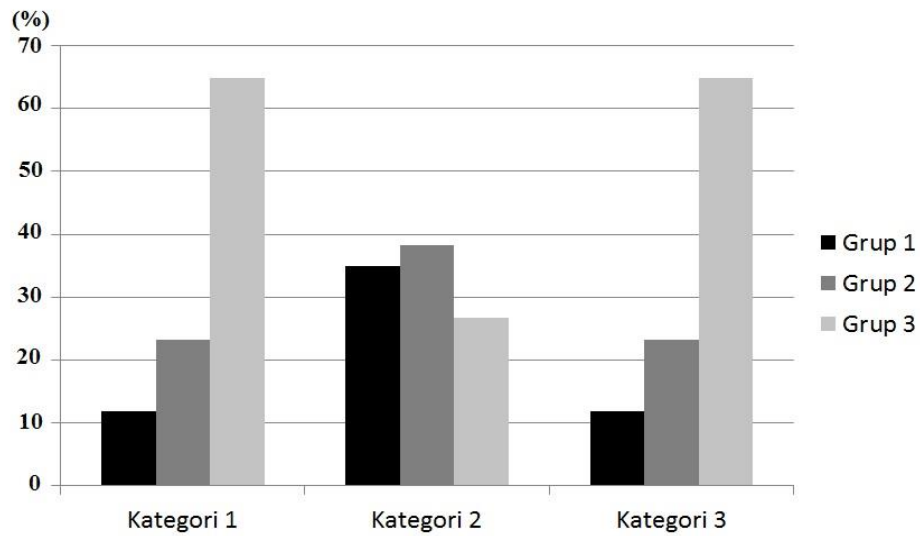
Şekil 3. Gruplar arası TO ve TS değerlendirmesi (TO: Turbulence onset; TS: Turbulence slope)

KHT analizinde; patolojik değer olarak kabul edilen TO değerinin “>0%” olması durumu Grup 1’de 24 olguda mevcutken, Grup 2’de 10 olguda ve Grup 3’de ise sadece 2 olguda gözlendi ($p<0.05$). Benzer şekilde patolojik değer olarak kabul edilen TS değerinin “<2,5 ms/RRI” olması durumu Grup 1’de 21 olguda mevcutken, Grup 2’de 8 olguda ve Grup 3’de ise sadece 1 olguda gözlendi ($p<0.05$). Bu gruplar arasındaki patolojik TO ve TS değerleri varlığı ilişkisi şekil 4’de gösterildi.



Şekil 4. Gruplar arası patolojik TO ve TS değerleri ilişkisi (TO: Turbulence onset; TS: Turbulence slope)

Risk sınıflaması açısından olgular 3 kategoriye ayrıldıklarında (Kategori 1 TO ve TS normal; Kategori 2 TO veya TS patolojik; Kategori 3 TO ve TS patolojik); Kategori 1'i oluşturan olguların % 11.9'unu Grup 1, % 23.3'ünü Grup 2 ve % 64.8'ni Grup 3 oluştururken; Kategori 2'yi oluşturan olguların % 34.9'unu Grup 1, % 38.3'ünü Grup 2 ve % 26.8'ni Grup 3; Kategori 3'ü oluşturan olguların % 11.9'unu Grup 1, % 23.3'ünü Grup 2 ve % 64.8'ni Grup 3 oluşturmuyordu (Şekil 5).



Şekil 5. Risk sınıflaması açısından grupların TO ve TS değerlendirmesi (TO: Turbulence onset; TS: Turbulence slope)

Grup 1 olgularında hesaplanan M-FNDT değerleri ile TO ve TS arasında bakılan Pearson korelasyon analizinde istatistiksel anlamlı olacak şekilde TO ile pozitif; TS ile negatif korelasyon saptandı (TO $r = 0.823$, $p < 0.001$; TS $r = - 0.662$, $p < 0.001$).

5. TARTIŞMA

Sigara kullanımının aterosklerotik olayları kötüleştiren ve kardiyovasküler hastalıklara bağlı mortalite ve morbiditeyi artıran fizyolojik, patolojik ve metabolik faktörlerle ilişkili olduğunu gösteren birçok dökümanite edilmiş kanıt mevcuttur (82). Sigara ani ölümlere otonom sinir sistemi üzerine etkilerinden kaynaklanan fizyopatolojik mekanizmalarla neden olmaktadır. Ani ölüm için bağımsız bir risk faktörü oluşturma ve sağlıklı erişkin bireylerde mortalite artışı ile ilgili olarak kalp hızı değişkenliğinde azalma olduğu gösterilmiştir (140). Sigara içmenin etkileri öğrenildikçe, içenin yanında bulunanların (düzenli olarak sigara dumanına maruz kalanlar) durumu da kaygı yaratmaya başlamıştır. Sigaranın ihtiva ettiği zehirli kimyasallar düşünüldüğünde, sigara içen kişinin dışarı üflediği dumanla zehirli bir ortam oluşmaktadır (141).

Kalp hızının artmasında sigaranın rolü bilinmektedir (142). Çalışmamızda da, kalp hızının sigara içen ve sigara dumanına maruz kalan bireylerde, sigara içmeyenlere göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek olduğu görülmüştür. Sigaranın kalp üzerine kısa ve uzun süreli etkilerinin olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur. Çalışmalarda yer alan veriler ışığında sigara kullanımı ve pasif içicilik ile kalp hızında artışın olduğu ve kalp hızı değişkenliğinin azaldığı gösterilmiştir. Ancak kalp hızı değişkenliği değerlendirilmesinde kullanılan zamansal ve frekansa dayalı parametrelerde çelişkilerin olduğunu gösteren çalışmalar bulunmaktadır (143-146).

Frekans bazlı yapılan KHD veri değerlendirmesinde Stein ve arkadaşları kronik sigara içicilerinde LF/HF oranı dışında KHD verilerinin azaldığını göstermiştir (147). Minami ve arkadaşları kronik sigara kullanımı ve sigara kullanımının bırakılmasını değerlendirdiği çalışmalarında KHD parametrelerinin kronik sigara kullananlarda düşük, sigara kullanımını bırakanlarda genel olarak artış saptamışlardır (148). Munjal ve arkadaşları yaptığı çalışmalarında sigara kullanımını devamlı sürdürenlerin zamansal KHD değerlerinde azalmanın olduğunu saptamışlardır (149).

Murata ve arkadaşları yaptıkları çalışmalarında sigara içmenin KHD üzerinde kronik bir etkisinin bulunmadığını saptamışlardır (150). Benzer şekilde, Kageyama ve arkadaşları da sigara içmenin KHD ile ilişkisinin olmadığını saptamışlardır. Buna

rağmen parasempatik modülasyon, dinlenme halindeki ağır sigara içicilerde sigara içmeyenlere göre daha düşük olma eğilimindedir (151). Diğer taraftan, Kupari ve arkadaşları günlük 10 ve üstü sigara içenlerde KHD'nin içmeyenlere göre daha düşük olduğunu göstermiştir (152). Eryonucu ve arkadaşları KHD parametrelerinin sigara içenlerde içmeyenlere göre oldukça düşük olduğunu göstermişlerdir (153). Çalışmamızda benzer şekilde sigara içen ve pasif içici grubun KHD değerlerinin sigara içmeyen gruba göre istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük olduğu bulundu.

Zhang ve arkadaşları yaptıkları çalışmada pasif sigara içiciliğinin KHD parametreleri üzerinde olumsuz etkisinin olduğunu saptamışlardır (154). Pope ve arkadaşları kardiyovasküler mortalitede pasif sigara içiciliğinin etkisini ortaya koymuş ve kalp hızı değişkenliğinin olumsuz etkilendiğini göstermiştir (155). Bizim çalışmamızda da pasif içici grubun KHD parametrelerinin olumsuz etkilendiği istatistiksel olarak anlamlı bulundu.

Kalp hızı değişkenliği birçok olgudan etkilenmektedir. Bunlar; yaş, cinsiyet, etnik köken, tansiyon, yaşam biçimi, sirkadiyen ritm, fiziksel aktivite, ruhsal stres, alkol, kilo ve genetik gibi (156). Sigaranın KHD üzerine artırıcı etkisinin de olabileceğini gösteren çalışmaların varlığı çoklu değişkenlerin olmasından kaynaklanabilir (143-146). Çalışmamızda bazal özellikleri arasında istatistiksel fark bulunmayan olgular seçilmiştir. Böylece birkaç değişken faktörün etkisinin ortadan kaldırılmasıyla paradoksal durumun minimum seviyelere indirilmesine çalışılmıştır.

Çalışmamızın kalp hızı türbülansı bulguları başlıca; sigara içenler ve pasif içiciler sigara içmeyenlerle karşılaştırıldığında TO ortalama değeri anlamlı derecede düşük bulundu. Risk tabakalaşma kategorilerine göre, sigara içenler, pasif içiciler ile içmeyenler arasında KHT parametrelerinde anlamlı farklılıklar bulunmuştur. Sigara içen grup risk tabakalaşma kategorileri ve m-FNBT skorunun değerinde anlamlı bir ilişki gözlemlendi. Sigara grubunun nikotin bağımlılık indeksi ile TO değerinin kolerasyonu pozitif yöndedir. Anormal TO değeri için (≥ 0); sigara ve pasif içici grubundaki hastaların sayısı sigara içmeyen gruptaki hastaların sayısından istatistiksel olarak yüksek bulundu. Anormal TS değeri için (< 2.5 ms/R-R); sigara ve pasif içici grubundaki hastaların sayısı sigara içmeyen gruptaki hastaların sayısından

istatistiksel olarak yüksek bulundu. 24 saatlik bazal kalp hızı sigara içen ve pasif içici grupta içmeyen gruba göre daha yüksek olma eğilimindedir.

Önceki çalışmalar; sigara içen gruptaki kan basıncının ve nabzın sigara içmeyen gruba kıyasla daha yüksek olduğunu göstermiştir (157-159). Nikotinin nörokardiyovasküler düzenlemeye olumsuz etkileri bulunmaktadır (160). Bazı araştırmacılar çalışmalarında artan kalp basıncını ve kalp hızını nikotine bağlamıştır. Nikotinin olumsuz etkileri arasında AV blok ve ventriküler taşiaritmiler dahil olmak üzere geçici sinüs tutulması ve/veya bradikardi, sinüs taşikardisi, atriyal fibrilasyon, sinoatrial blok gibi kalp ritim bozukluklarının bulunduğu saptanmıştır (161-163).

Bozulmuş KHT; yaşamı tehdit eden aritmide hassasiyet ve ani ölüm riski ile ilişkilidir (164-166). Çalışmamızda bozulmuş KHT ve sigara arasında güçlü bir kolerasyon tespit edilmiştir. Altta yatan nedenin ortak noktası, çoğunlukla kardiyak sistem disfonksiyonudur. Bulgularımız sigara bağımlılığı kötüleşirse kalp ritm bozuklukları artabilir. Sigara içenlerdeki ani ölüm ve aritmiyi artırıcı mekanizmalarda otonomik bulguların güçlü bir gösterge olabileceğini gösteren çalışmalar bulunmaktadır (167-170).

Birçok araştırmada sigara içenlerde kalp hızı değişkenliğinin azaldığı rapor edilmiştir. KHT ve KHD arasında kuvvetli kolerasyon olduğunu gösteren çalışmalar bulunmaktadır (171, 172). Yap ve arkadaşları çalışmalarında hemen hemen tüm kalp hızı değişkenliği parametrelerinde TS ve TO anlamlı bir kolerasyona sahip olduğunu rapor etmiştir (172). Çalışmamızdaki sonuçlar, sigaranın KHD üzerine etkileri ile ilgili çalışmalarda sonuçları desteklemektedir (173). Sigaranın sağlıklı uzun vadeli yetişkin bireylerde kardiyasküler otonom sistem bozulmasına neden olması, sigaranın zararlı etkisinin muhtemel bileşeni olabilir. Yapılan çalışmalarda sonuçlarla birlikte sonuçlarımız bu durumu ortaya koymaktadır.

Normal toplumlardaki çalışmalar gösterdi ki, ayakta izleme ile ölçülen 24 saatlik kalp hızı, kardiyovasküler olan veya olmayan ölümlerin toplam bir belirleyicisi olabilir (174-179). Çalışmamızda 24 saat bazal kalp hızı, genç içicilerde sigara içmeyenlere göre anlamlı derecede yüksek olma eğilimindedir (159, 163, 180).

Otonomik fonksiyonun bir belirteci olan KHT, ventriküler prematüre kompleksi takiben sinüs ritminin başlangıç hızlanmasını ve bir sonraki yavaşlamasını tarif eder. KHT nispeten yeni noninvazif bir testtir. Artmış sempatik tonusu ve anormal barorefleks duyarlılığını düşündürmektedir (181, 182). İlk olarak 1999 yılında, Schmidt ve arkadaşları Kalp hızı türbülansını tanımlamıştır (91). O günden sonra yapılan çalışmalar KHT'nın otonomik fonksiyon belirlenmesinde ve farklı hasta gruplarında ani ölümleri engellemek için kullanılabileceğini göstermiştir (183-188). Barthel ve arkadaşları enfarktüs geçiren hastalarda KHT'nın ani ölümü gösteren güçlü bir belirleyici olduğunu ortaya koymuştur (183). KHT'nın Kalp hızı değişkenliğine göre miyokard enfarktüs sonrası ölümleri belirlemede daha güçlü bir belirteç olduğu gösterilmiştir (189). Çalışmamız KHT'nın sigara içenlerde ve pasif içicilerde bozulduğunu ortaya koymuştur. KHT ve KHD bulgularımız sigara içenlerde ve pasif içicilerde kardiyovasküler riskin artmasını düşündürmektedir. Sigara bırakılmasına yönelik çalışmaların artırılması sigara içenlerin kardiyovasküler hastalık riskinden kurtulmalarına büyük katkı sağlayacaktır. Mekan olarak sigara kullanımının sınırlandırılması pasif içici durumuna düşen bireylerin sağlıklı yaşamlarını devam ettirebilmeleri açısından oldukça önem arz etmektedir.

6. KAYNAKLAR

1. **WHO** Report on the Global Tobacco Epidemic, 2008: The MPOWER package. Geneva, World Health Organization, 2008.
2. **Mathers CD, Loncar D.** Projections of global mortality and burden of disease from 2002 to 2030. *PLoS Medicine*, 2006, 3(11):e442.
3. **Campbell SC, Moffatt RJ, Stamford BA.** Smoking and cessation-The relationship between cardiovascular disease and lipoprotein metabolism: A review. *Atherosclerosis* 201 (2008) 225-235.
4. **Corrao MA, Guindon GE, Cokkinides V, Sharma N,** Building the evidence base for global tobacco control. *Bulletin of the World Health Organization* 2000; 78(7): 884-890.
5. **Onat A, Şenocak M, Örnek E ve ark:** Türkiye’de Erişkinlerde Kalp Hastalığı ve Risk Faktörleri Sıklığı taraması: 5. Hipertansiyon ve sigara içimi. *Türk Kardiyol Dern Arş* 1991;19:139:177.
6. **Rockville, Md:** Department of health and Human Services, 1989. Reducing the health consequences of smoking: 25 years of progress: a report of the Surgeon General: executive summary. (DHHS publication no. (CDC) 89-8411.).
7. **Benowitz NL.** Drug therapy. Pharmacologic aspects of cigarette smoking and nicotine addiction. *N Engl J Med*. 1988;319:1318-1330.
8. **Appel, M.L., Berger, R.D., Saul, J.P., Smith, J.M., Cohen, R.J.,** 1989. Beat to beat variability in cardiovascular variables: noise or music? *J. Am. Coll. Cardiol.* 14, 1139– 1148.
9. **van Ravenswaaij-Arts, C.M.A., Kollee, L.A.A., Hopman, J.C.W., Stoeltinga, G.B.A., van Geijn, H.P.,** 1993. Heart rate variability. *Ann. Int. Med.* 118, 436– 447.
10. **Bauer A, Malik M, Schmidt G, Barthel P, Bonnemeier H, Cygankiewicz I, Guzik P, Lombardi F, Müller A, Oto A, Schneider R, Watanabe M, Wichterle D, Zareba W.** Heart rate turbulence: standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use: International Society for Holter and Noninvasive Electrophysiology Consensus. *J Am Coll Cardiol.* 2008 Oct 21;52(17):1353-65.
11. **Raw M, Anderson P, Batra A, Dubois G, Harrington P, Hirsch A, Le Houezec J, McNeill A, Milner D, Poetschke Langer M, Zatonski W;** WHO Europe evidence based recommendations on the treatment of tobacco dependence. World Health Organization European Partnership Project to Reduce Tobacco Dependence. *Tob Control.* 2002 Mar;11(1):44-6.
12. **A US Public Health Service report.** A clinical practice guideline for treating tobacco use and dependence: The Tobacco Use and Dependence Clinical Practice Guideline Panel, Staff, and Consortium Representatives. [No authors listed] *JAMA.* 2000 Jun 28;283(24):3244-54.
13. **US Department of Health and Human Services.** Preventing Tobacco Use Among Young People: A Report of the Surgeon General. 1994.
14. **Hasin D, Hatzenbuehler ML, Keyes K, Ogburn E.** Substance use disorders: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, fourth edition (DSM-IV) and International Classification of Diseases, tenth edition (ICD-10). *Addiction.* 2006 Sep;101 Suppl 1:59-75.

15. **World Health Organization.** The ICD-10 Classification of Mental and Behavioural Disorders. WHO, Geneva, 1992.
16. **American Psychiatric Association.** Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-IV), Fourth Edition, Washington, DC. American Psychiatric Association, 1994.
17. **US Department of Health and Human Services:** The Health Consequences of Smoking: Nicotine Addiction: A Report of the Surgeon General, (DHSS Publication NO (CDC) 88-8406. Washington, DC, US Government Printing Office, 1988.
18. **Benowitz NL.** Drug therapy. Pharmacologic aspects of cigarette smoking and nicotine addiction. *N Engl J Med.* 1988;319:1318-1330.
19. **Wipfli H, Samet JM.** Global economic and health benefits of tobacco control: part 1. *Clin Pharmacol Ther.* 2009 Sep;86(3):263-71. Epub 2009 Jun 17.
20. **Pasquale Caponnetto, Riccardo Polosa.** Common predictors of smoking cessation in clinical practice. *Respiratory Medicine* 2008; 102, 1182-1192.
21. **National Academy of Sciences.** NAS-NRC. The health effects of nitrate, nitril and nitroso compounds. Washington D.C; National Academy Press. 1981.
22. **Schottenfeld D, Fraumeni J.** Cancer epidemiology and prevention. 1 st ed. Philadelphia; WB. Saunders Company. 1982; 23-24.
23. **Colling PF, Sarji NM, Williams JF.** An automated method for determination of hydrogen cyanide in cigarette smoke. *Tobacco Sci.* 1970; 14:12-15.
24. **Dontenwill W.** Experimental investigations on the effect of cigarette smoke inhalation on small laboratory animals. *Inhalation Carcinogenesis. AEC Symposium Series.* 1970; 18:389-409.
25. **Egle JL, Hudgins PM, Lai FM.** Cardiovascular effects of intravenous acetaldehyde and propionaldehyde in the anesthetized rat. *Toxicol Appl. Pharmacol.* 1973; 24:636-644.
26. **Wurzel H, Yeh CC, Gairola C, Chow CK.** Oxidative damage and antioxidant status in the lungs and broncho alveolar lavage fluid of rats exposed chronically to cigarette smoke. *J. Biochem. Toxicol.* 1995; 10: 11-17.
27. **Pryor W A, Prier DG, Church DF.** Electron-spin resonance study of mainstream and sidestream cigarette smoke: nature of the free radicals in gas-phase smoke and in cigarette tar. *Environ Health Perspect* 1983; 47:345-355.
28. **Whitehead JK, Rothwell K.** The mouse skin carcinogenicity of cigarette smoke condensate: fractionated by solvent partition methods. *Br J Cancer* 1969; 23:840-857.
29. **Hoffman D, Rathkamp G, Nesnow S, Wynder EL.** Fluoranthenes: quantitative determination in cigarette smoke, formation by pyrolysis, and tumor-initiating activity. *J. Natl Cancer Inst* 1972; 49: 1165-1175.
30. **Roe FJC, Clack JC, Bishop D, Peto R.** Comparative carcinogenicity for mouse-skin of smoke condensate prepared from cigarettes made from the same tobacco cured by two processes. *Br J Cancer* 1970; 24: 107-121.
31. **Health Consequences of Smoking.** US Department of Health, Education and Welfare (DHEW) 1971; 265.
32. **Wynder EL, Hoffman DA.** A study of tobacco carcinogenesis. X. Tumor promoting activity. *Cancer* 1969; 24:289-301.

33. **Van Duuren BL, Swak A, Katz C, Melchionne S.** Cigarette smoke carcinogenesis; important tumor promoters. *J Natl Cancer Inst* 1971;47:235-240.
34. **Buck FG, Swain AP, Stedman RL.** Composition studies on tobacco. XLIV. Tumor promoting activity of subfractions of the weak acid fraction of cigarette smoke condensate. *J Natl Cancer Inst.* 1971; 47:429-436.
35. **Nandi M, Jick H, Slone D, Shapiro S, Lewis G.** Cadmium content of cigarettes. *Lancet.* 1969; 2: 1329-1330.
36. **Sunderman FW.** The current status of nikel carcinogenesis. *Ann Clin Lab Sci.* 1973; 3: 156-180.
37. **Gilman AG, Goodman LS, Gilman A.** Goodman and Gilman's The pharmacological Basis of Therapeutics 6th. Ed. New York; Mac Millan Publishing Co. 1980; 558.
38. **Gilman AG, Goodman LS, Gilman A.** Goodman and Gilman's The pharmacological Basis of Therapeutics. 6 th. Ed. New York; Mac Millan Publishing Co. 1980; 213.
39. **Turner JAM, Sillett RW, Mc Nicol MW.** Effect of cigar smoking on carboxyhaemoglobin and plasma nicotine concentrations in primary pipe and cigarette smokers and ex-cigarette smokers. *Br Med J.* 1977; 2:1387-1389.
40. **Armitage A, Dollery C, Hauseman T, Kochner E, Lewis PJ, Turner D.** Absorbtion of nicotine from small cigars. *Clin Pharmacol Ther,* 1978; 23:143-151.
41. **Russel MAH, Feyerabend C.** Cigarette smoking: a dependence on high nicotine level boli: *Drug Metab. Rev.* 1978; 8:29-57.
42. **Wynder EL, Hoffman D.** Tobacco and Health a societal Challenge. *NEngl J Med* 1979; 300:894-903.
43. **Ambrose JA, Barua RS.** The pathophysiology of cigarette smoking and Cardiovascular Disease. *J. Am Coll Cardiol* 2004;43:1731-7.
44. **Zevin S, Saunders S, Gourlay SG, Jacob P, Benowitz NL.** Cardiovascular effects of Carbon Monoxide and Cigarette Smoking. *J. Am. Coll Cardiol* 20;38:1633-8.
45. **Ridker PM, Genest J, Libby P.** Risk Factors Atherosclerotic Disease. In: Braunwald E, Zipes D, Libby P. *Heart Disease* 6 th ed. Philadelphia: WB Saunders. 2001;1010-40.
46. **Shapiro SD.** The macrophace in COPD. *Am. J. Respir Crit Care Med* 1999;160:29-32.
47. **Gür M.** Genel Tütüncülük Ders Notları. İstanbul Üniversitesi Tütün Eksperleri Yüksek Okulu Yayınları, 1979:2-5.
48. **Tunçalp Demir.** Sigara ve Bırakma Tedavileri; Birinci Baskı, İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı Kitapları Dizisi-5 2005; 127-137.
49. **Fagerström KO.** Measuring degree of physical dependence to tobacco smoking with reference to individualization of treatment.. *Addict Behav.* 1978;3(3-4):235-41.
50. **Heatherton TF, Kozlowski LT, Frecker RC, Fagerström KO. Br J Addict.** 1991 Sep;86(9):1119-27. The Fagerström Test for Nicotine Dependence: a revision of the Fagerström Tolerance Questionnaire.

51. **Haddock CK, Lando H, Klesges RC, Talcott GW, Renaud EA.** A study of the psychometric and predictive properties of the Fagerström Test for Nicotine Dependence in a population of young smokers. *Nicotine Tob Res.* 1999 Mar;1(1):59-66.
52. **Uysal MA, Kadakal F, Karşıdağ C, Bayram NG, Uysal O, Yilmaz V.** Fagerstrom test for nicotine dependence: reliability in a Turkish sample and factor analysis. *Tuberk Toraks.* 2004;52(2):115-21.
53. **Heatherton TF, Kozlowski LT, Frecker RC, Rickert W, Robinson J.** Measuring the heaviness of smoking: using self-reported time to the first cigarette of the day and number of cigarettes smoked per day. *Br J Addict.* 1989 Jul;84(7):791-9.
54. **European Medical Association Smoking or Health (EMASH).** Guidelines on smoking cessation for general practitioners and other health professionals..*Monaldi Arch Chest Dis.* 1997 Jun;52(3):282-4.
55. **Shiffman S, Waters A, Hickcox M.** The nicotine dependence syndrome scale: a multidimensional measure of nicotine dependence. *Nicotine Tob Res.* 2004 Apr;6(2):327-48.,
56. **Edwards G, Gross MM.**Alcohol dependence: provisional description of a clinical syndrome. *Br Med J.* 1976 May 1;1(6017):1058-61.
57. **Doll R, Peto R, Wheatley K. et al.** Mortality in relation to smoking: 40 years' observations on male British doctors. *BMJ* 1994;309:901-11.
58. **WHO Country Case Study on Turkey:**
<http://www.cdc.gov/nccdphp/osh/who/turkey.htm>
59. **Örsel Osman.** Tütünün tarihçesi. İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı Kitapları Dizisi 5, İstanbul, 2005:1-4.
60. **Hays JT, Ebbert JO, Sood A.** Treating tobacco dependence in light of the 2008 US Department of Health and Human Services clinical practice guideline. *Mayo Clin Proc.* 2009 Aug;84(8):730-5.
61. **Vogt F, Hall S, Marteau TM.** General practitioners' and family physicians' negative beliefs and attitudes towards discussing smoking cessation with patients: a systematic review. *Addiction* 2005;100(10):1423-31.
62. **Centers for Disease Control and Prevention.** Cigarette smoking among adults United States, 1999. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2001;50(40):869e73.
63. **Fiore MC, Bailey WC, Cohen SJ, et al.** Treating tobacco use and dependence: clinical practice guidelines. Rockville, MD: U.S. Department of Health and Human Services. Public Health Service; 2000.
64. **Tunçalp Demir.** AGE; 149-155.
65. **Fiore MC, Jaén CR, Baker TB, et al.** Treating Tobacco Use and Dependence: 2008 Update. Quick Reference Guide for Clinicians. Rockville, MD: U.S. Department of Health and Human Services. Public Health Service. April 2009.
66. **Prochaska JO, Goldstein MG.** Process of smoking cessation. Implications for clinicians. *Clin Chest Med.* 1991 Dec;12(4):727-35.
67. **Sutherland G.** Current approaches to the management of smoking cessation. *Drugs* 2002;62(Suppl 2):53-61.

68. **Lancaster T, Stead LF.** Physician advice for smoking cessation. *Cochrane Database SystRev* 2004;18(4):CD000165.
69. **Schmelzle J, Rosser WW, Birtwhistle R.** Update on pharmacologic and nonpharmacologic therapies for smoking cessation. *Can Fam Physician.* 2008 Jul;54(7):9949.
70. **Pekşen Y.** Sigara içiminin nedenleri, epidemiyolojisi, pasif içicilik. *Sigaranın Sağlığa Etkileri ve Bırakma Yöntemleri.* Samsun Logos Yayıncılık AŞ 1995; 1-28.
71. **Mitchell N.,** Update on pharmacologic options for smoking cessation treatment. *Nides M.Am J Med.* 2008 Apr;121(4 Suppl 1):S20-31.
72. **Peters MJ, Morgan LC.** The pharmacotherapy of smoking cessation. *Med J Aust.*2002;176:486-490.
73. **U.S. Department of Health and Human Services.** The health consequences of smoking: a report of the Surgeon General. Atlanta, 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, 2004.
74. **U.S. Department of Health and Human Services.** The health consequences of involuntary exposure to tobacco smoke: a report of the Surgeon General. Atlanta, U.S. Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention, Coordinating Center for Health Promotion, National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion, Office on Smoking and Health, 2006.
75. **Ezzati M, Lopez AD.** Regional, disease specific patterns of smoking-attributable mortality in 2000. *Tob. Control* 13(4), 388–395 (2004).
76. **Jha P, Chaloupka FJ, Moore J et al.** Tobacco Addiction. In: *Disease Control Priorities in Developing Countries.* Jamison DT, Bregman JG, Measham A (Ed.). Oxford University Press, World Bank, NY, USA, 869–885 (2006).
77. **Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S et al.** Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case– control study. *Lancet* 364(9438), 937–952 (2004).
78. **Burns DM.** Epidemiology of smoking-induced cardiovascular disease. *Prog. Cardiovasc. Dis.* 46(1), 11–29 (2003).
79. **Bjartveit K, Tverdal A.** Health consequences of smoking 1–4 cigarettes per day. *Tob. Control,* 14, 315–320 (2005)
80. **US Department of Health and Human Services.** The Health Consequences of Involuntary Exposure to Tobacco Smoke: A Report of the Surgeon General. Atlanta, Ga: US Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention, Coordinating Center for Health Promotion, National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion, Office on Smoking and Health; 2006.
81. **Ambrose JA, Barua RS.** The pathophysiology of cigarette smoking and cardiovascular disease: an update. *J. Am. Coll. Cardiol.* 43(10), 1731–1737 (2004).
82. **Milikan R, Logothetis C.** Cigarette smoking-attributable mortality and years of potential life lost United States. 1990. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 1993;42:645-9.

83. **Doll R, Peto R, Wheatley K, Gray R.** Mortality in relation to smoking: 20 years observations on male British doctors. *BMJ* 1976;2:1525-36.
84. **Celermajer DS, Sorensen KE, Georgakopoulos D, Bull O, Thomas J, Robinson JE.** Cigarette smoking is associated with dose-related and potentially reversible impairment of endothelium-dependent dilation in healthy young adults. *Circulation* 1993;88:2149-55.
85. **Cavendr JB, Rogers WJ, Fisher LD, et al.** Effects of smoking on survival and morbidity in patients randomised to medical or surgical therapy in the Coronary Artery Surgery Study (CASS): 10 year follow-up. CASS Investigators. *J Am Coll Cardiol* 1992;20:287-294.
86. **Howard G, Wagenknecht LE, Burke GL, et al.** Cigarette smoking and progression of atherosclerosis: The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *JAMA* 1998;297: 119-124.
87. **Sugiishi M, Takatsu F.** Cigarette smoking is a major risk factor for coronary spasm. *Circulation* 1993;87:76-79.
88. **McBride PE.** The health consequences of smoking: cardiovascular diseases. *Med Clin North Am* 1992;76:333-353.
89. **Deanfield JE, Shea MJ, Wilson RA, Horlock P, de Landsheere CM, Selwyn AP.** Direct effects of smoking on the heart: silent ischemic disturbances of coronary flow. *Am J Cardiol* 1986;57: 1005-1009.
90. **Barry J, Mead K, Nabel EG, et al.** Effect of smoking on the activity of ischemic heart disease. *JAMA* 1989;261:398-402.
91. **Schmidt G, Malik M, Barthel P, et al.** Heart-rate turbulence after ventricular premature beats as a predictor of mortality after acute myocardial infarction *Lancet* 1999;353:1390-1396.
92. **Marine JE, Watanabe MA, Smith TW, Monahan KM.** Effect of atropine on heart rate turbulence *Am J Cardiol* 2002;89:767-769.
93. **Roach D, Koshman ML, Duff H, Sheldon R.** Induction of heart rate and blood pressure turbulence in the electrophysiologic laboratory *Am J Cardiol* 2002;90:1098-1102.
94. **Bauer, A., Malik, M., Schmidt, G., Barthel, P., Bonnemeier, H., Cygankiewicz, I., Guzik, P., Lombardi, F., Muller, A., Oto, A., Schneider, R., Watanabe, M., Wichterle, D., Zareba, W.** Heart rate turbulence: standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use: International Society for Holter and Noninvasive Electrophysiology Consensus. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2008;52:1353–65.
95. **Berkowitsch A, Zareba W, Neumann T, et al.** Risk stratification using heart rate turbulence and ventricular arrhythmia in MADIT II: usefulness and limitations of a 10-minute Holter recording *Ann Noninvasive Electrocardiol* 2004;9:270-279.
96. **Segerson NM, Wasmund SL, Abedin M, et al.** Heart rate turbulence parameters correlate with post-premature ventricular contraction changes in muscle sympathetic activity *Heart Rhythm* 2007;4:284-289.
97. **Christine S. Zuern, Petra Barthel, Axel Bauer.** Heart Rate Turbulence as Risk-Predictor after Myocardial Infarction. *Front Physiol.* 2011; 2: 99.
98. **Wichterle D, Melenovsky V, Simek J, Malik J, Malik M.** Hemodynamics and autonomic control of heart rate turbulence *J Cardiovasc Electrophysiol* 2006;17:286-291.

99. **Kayıkçioğlu M, Payzın S.** Kalp hızı değişkenliği. *Türk Kardiyol Dern Arş* 2001; 29: 238-245.
100. **Pieper SJ, Hammill SC.** Heart rate variability: technique and investigational applications in cardiovascular medicine. *Mayo Clin Proc* 1995; 70: 955-964.
101. **Schwartz PJ, Zipes DP.** Autonomic modulation of cardiac arrhythmias. *Cardiac Electrophysiology. From Cell to Bedside.* Philadelphia: WB Saunders, 2000; 300-314.
102. **Guyton AC, Hall JE.** Textbook of Medical Physiology. Tıbbi Fizyoloji, Çeviri:Çavuşoğlu H. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri Ltd. Şti., 2001:107-113.
103. **Hon EH, Lee ST.** Electronic evaluations of the fetal heart rate patterns preceding fetal death, further observations. *Am J Obstet Gynec* 1965; 87: 814-826.
104. **Wolf MM, Varigos GA, Hunt D, Sloman JG.** Sinus arrhythmia in acute myocardial infarction. *Med J Australia* 1978; 2: 52-53.
105. **Kleiger RE, Miller JP, Bigger JT, Moss AJ, and the Multicenter Post-infarction Research Group.** Decreased heart rate variability and its association with increased mortality after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1987; 59: 256-262.
106. **Malik M, Farrell T, Cripps T, Camm AJ.** Heart rate variability in relation to prognosis after myocardial infarction: selection of optimal processing techniques. *Eur Heart J* 1989; 10: 1060-1074.
107. **Bigger JT, Fleiss JL, Steinman RC, Rolnitzky LM, Kleiger RE, Rottman JN.** Frequency domain measures of heart period variability and mortality after myocardial infarction. *Circulation* 1992; 85: 164-171.
108. **Kayıkçioğlu M, Payzın S.** Kalp hızı değişkenliği. *Türk Kardiyol Dern Arş* 2001; 29: 238-245.
109. **Taske Force of The European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology:** Heart rate variability-standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use. *Eur Heart J* 1996; 17: 354-381.
110. **Phyllis K.Stein.** Assessing Heart Rate Variability from Real-World holter Reports. *Car Electrophys Rev.* 2002;6:239-244.
111. **Umetani K, Singer DH, McCraty R, Atkinson M.** 24 hour time domain heart rate variability and heart rate: relations to age and gender over nine decades. *J Am Coll Cardiol.* 1998; 31: 593-601.
112. **Hayano J, Yamada M, Sakakibara Y, et al.** Short- and long-term effects of cigarette smoking on heart rate variability. *Am J Cardiol* 1990;65:84-8.
113. **Kobayashi F, Watanabe T, Akamatsu Y, et al.** Acute effects of cigarette smoking on the heart rate variability of taxi drivers during work. *Scand J Work Environ Health* 2005;31: 360-6.
114. **Fifer WP, Fingers ST, Youngman M, Gomez-Gribben E, Myers MM.** Effects of alcohol and smoking during pregnancy on infant autonomic control. *Dev Psychobiol* 2009;51: 234-42.
115. **Silke B, Guy S, Riddell JG.** Effects of beta-adrenoceptor agonists and antagonists on heart-rate variability in normal subjects assessed using summary statistics and nonlinear procedures. *J Cardiovasc Pharmacol.* 1997 Dec;30(6):817-23

116. **Haberthür C, Schächinger H, Langewitz W, Ritz R.** Effect of beta blockade with and without sympathomimetic activity (ISA) on sympathovagal balance and baroreflex sensitivity. *Clin Physiol.* 1999 Mar;19(2):143-52.
117. **Liao D, Cai J, Barnes RW, et al.** Association of cardiac autonomic function and the development of hypertension: the ARIC study. *Am J Hypertens* 1996;9:1147-56.
118. **Singh JP, Larson MG, Tsuji H, Evans JC, O'Donnell CJ, Levy D.** Reduced heart rate variability and new-onset hypertension: insights into pathogenesis of hypertension: the Framingham Heart Study. *Hypertension* 1998;32:293-7.
119. **Schroeder EB, Liao D, Chambless LE, Prineas RJ, Evans GW, Heiss G.** Hypertension, blood pressure, and heart rate variability: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *Hypertension* 2003;42:1106-11.
120. **Terathongkum S, Pickler RH.** Relationships among heart rate variability, hypertension, and relaxation techniques. *J Vasc Nurs.* 2004;22(3):78-82.
121. **Liao D, Cai J, Brancati FL, et al.** Association of vagal tone with serum insulin, glucose, and diabetes mellitus—the ARIC Study. *Diabetes Res Clin Pract* 1995;30:211-21.
122. **Singh JP, Larson MG, O'Donnell CJ, et al.** Association of hyperglycemia with reduced heart rate variability (The Framingham Heart Study). *Am J Cardiol* 2000;86:309-12.
123. **Carnethon MR, Fortmann SP, Palaniappan L, Duncan BB, Schmidt MI, Chambless LE.** Risk factors for progression to incident hyperinsulinemia: the Atherosclerosis Risk in Communities Study, 1987-1998. *Am J Epidemiol* 2003;158:1058-67.
124. **La Rovere MT, Bigger Jr JT, Marcus FI, Mortara A, Schwartz PJ.** Baroreflex sensitivity and heart-rate variability in prediction of total cardiac mortality after myocardial infarction. ATRAMI (Autonomic Tone and Reflexes After Myocardial Infarction) Investigators. *Lancet* 1998;351:478-84.
125. **Stein PK, Domitrovich PP, Kleiger RE, Schechtman KB, Rottman JN.** Clinical and demographic determinants of heart rate variability in patients post myocardial infarction: insights from the cardiac arrhythmia suppression trial (CAST). *Clin Cardiol* 2000;23:187-94.
126. **Malik M, Camm AJ, Janse MJ, Julian DG, Frangin GA, Schwartz PJ.** Depressed heart rate variability identifies postinfarction patients who might benefit from prophylactic treatment with amiodarone: a substudy of EMIAT (The European Myocardial Infarct Amiodarone Trial). *J Am Coll Cardiol* 2000;35:1263-75.
127. **La Rovere MT, Pinna GD, Hohnloser SH, Marcus FI, Mortara A, Nohara R, et al.** Baroreflex sensitivity and heart rate variability in the identification of patients at risk for lifethreatening arrhythmias: implications for clinical trials. *Circulation* 2001;103:2072-7.
128. **Hohnloser SH, Kuck KH, Dorian P, Roberts RS, Hampton JR, Hatala R, et al.** Prophylactic use of an implantable cardioverter defibrillator after acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 2004;351:2481-8.
129. **Camm AJ, Pratt CM, Schwartz PJ, Al-Khalidi HR, Spyt MJ, Holroyde MJ, et al.** Mortality in patients after a recent myocardial infarction: a randomized, placebo-controlled trial of azimilide using heart rate variability for risk stratification. *Circulation* 2004;109:990-6.

130. **Buccelletti E, Gilardi E, Scaini E, Galiuto L, Persiani R, Biondi A, Basile F, Silveri NG.** Heart rate variability and myocardial infarction: systematic literature review and metanalysis. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2009 JulAug;13(4):299-307.
131. **Brunner-La-Rocca HP, Esler MD, Jennings GL, Kaye DM.** Effect of cardiac sympathetic nervous activity on mode of death in congestive heart failure. *Eur Heart J* 2001;22:1136–43.
132. **Van de Borne P, Montno N, Pagani M, Oren R, Somers VK.** Absence of low frequency variability of sympathetic nerve activity in severe heart failure. *Circulation* 1997;95:1449–54.
133. **Cooley RL, Montano N, Cogliati C, Van de Borne P, Richenbacher W, Oren R, et al.** Evidence for a central origin of the lowfrequency oscillation in RRinterval variability. *Circulation* 1998;98:556–61.
134. **Mortara A, La Rovere MT, Signorini M, Pantaleo P, Pinna G, Martinelli L, et al.** Can power spectral analysis of heart rate variability identify a high risk subgroup of congestive heart failure patients with excessive sympathetic activation? A pilot study before and after heart transplantation. *Br Heart J* 1994;71:422–30.
135. **Nolan J, Batin PD, Andrews R, Lindsay SJ, Brooksby P, Mullen M, et al.** Prospective study of heart rate variability and mortality in chronic heart failure: results of the United Kingdom heart failure evaluation and assessment of risk trial (UK-Heart). *Circulation* 1998;98:1510-6.
136. **Fauchier L, Babuty D, Cosnay P, Fauchier JP.** Prognostic value of heart rate variability for sudden death and major arrhythmic events in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 1999;33:1203–7.
137. **Galinier M, Pathak A, Fourcade J, Androdias C, Curnier D, Varnous S, et al.** Depressed low frequency power of heart rate variability as an independent predictor of sudden death in chronic heart failure. *Eur Heart J* 2000;21:475–82.
138. **Bilchick KC, Fetics B, Djoukeng R, Fisher SG, Fletcher RD, Singh SN, et al.** Prognostic value of heart rate variability in chronic congestive heart failure (Veterans Affairs' Survival Trial of Antiarrhythmic Therapy in Congestive Heart Failure). *Am J Cardiol* 2002;90:24–8.
139. **Kudaiberdieva G, Görennek B, Timuralp B.** Heart rate variability as a predictor of sudden cardiac death. *Anadolu Kardiyol Derg.* 2007;7(suppl 1):68-70.
140. **Tsuji H, Larson MG, Venditti FJ Jr, Manders ES, Evans JC, Feldman CL, et al.** Impact of reduced heart rate variability on risk for cardiac events. The Framingham Heart Study. *Circulation* 1996;94:2850-5.
141. **National Cancer Institute,**
http://www.dccps.cancer.gov/tcrb/monographs/10/m10_complete.pdfadresinden erişilmiştir.
142. **Trap-Jensen J:** Effects of smoking on the heart and peripheral circulation. *Am Heart J*; 115:263-267, 1988.
143. **Levin FR, Levin HR, Nagoshi C.** Autonomic functioning and cigarette smoking: heart rate spectral analysis. *Biol Psychiatry* 1992;31:639-43.
144. **Kupari M, Virolainen J, Koskinen P, Tikkanen MJ.** Short-term heart rate variability and factors modifying the risk of coronary artery disease in a population sample. *Am J Cardiol* 1993;72:897-903.

145. **Lucini D, Bertocchi F, Malliani A, Pagani M.** A controlled study of the autonomic changes produced by habitual cigarette smoking in healthy subjects. *Cardiovasc Res.* 1996;31:633– 639
146. **Barutcu I, Esen AM, Kaya D, Turkmen M, Karakaya O, Melek M et al.** Cigarette smoking and heart rate variability: dynamic influence of parasympathetic and sympathetic maneuvers. *Ann Noninvasive Electrocardiol.* 2005 Jul;10(3):324-9
147. **Stein PK, Rottman JN, Kleiger RE.** Effect of 21 mg transdermal nicotine patches and smoking cessation on heart rate variability. *Am J Cardiol.* 1996;77:701–705.
148. **Minami J, Ishimitsu T, Matsuoka H.** Effects of smoking cessation on blood pressure and heart rate variability in habitual smokers. *Hypertension.* 1999;33(1 pt 2): 586-590.
149. **Munjal S, Koval T, Muhammad R, Jin Y, Demmel V, Roethig HJ, Mendes P, Unverdorben M.** Heart rate variability increases with reductions in cigarette smoke exposure after 3 days. *J Cardiovasc Pharmacol Ther.* 2009 Sep;14(3):192-8.
150. **Murata K, Landrigen PJ, Araki S.** Effects of heart rate, gender, tobacco and alcohol ingestion on R–R interval variability in human ECG. *J Auton Nerv Syst* 1991;37:199–206.
151. **Kageyama T, Nishikido N, Honda Y, et al.** Effects of obesity, current smoking status, and alcohol consumption on heart rate variability in male white-collar workers. *Int Arch Occup Environ Health* 1997;69:474–454.
152. **Kupari M, Virolainen J, Koskinen P, et al.** Short-term heart rate variability and factors modifying the risk of coronary artery disease in a population sample. *Am J Cardiol* 1993;72:897–903.
153. **Eryonucu B, Bilge M, Guler N, et al.** Effects of cigarette smoking on the circadian rhythm of heart rate variability. *Acta Cardiol* 2000;55:301–305.
154. **Jinming Zhang, Shona C Fang, Murray A Mittleman, David C Christiani and Jennifer M Cavallari** Secondhand tobacco smoke exposure and heart rate variability and inflammation among non-smoking construction workers: a repeated measures study. *Environ Health* 12:83 2013.
155. **C. Arden Pope, Delbert J. Eatough, Diane R. Gold, Yanbo Pang, Karen R. Nielsen, Prema Nath, Richard L. Verrier, and Richard E. Kanner.** Acute Exposure to Environmental Tobacco Smoke and Heart Rate Variability. *Environ Health perspect* 109:711-16 (2001).
156. **Valentini M, Parati G.** Variables influencing heart rate. *Prog Cardiovasc Dis.* 2009 JulAug;52(1):11-9.
157. **Hill P, Wynder EL.** Smoking and cardiovascular disease: effect of nicotine on the serum epinephrine and corticoids. *Am Heart J* 1974;87:491-6.
158. **Cryer PE, Haymond MW, Santiago JV, Shah SD.** Norepinephrine release and adrenergic mediation of smoking-associated hemodynamic and metabolic events. *N Engl J Med* 1976;296:573-7.
159. **Niedermaier ON, Smith ML, Beightol LA, Zukowska-Grojec Z, Goldstein DS, Eckberg DL.** Influence of cigarette smoking on human autonomic function. *Circulation* 1993;88:562-71.
160. **Benowitz NL, Gourlay SG.** Cardiovascular toxicity of nicotine: Implications for nicotine replacement therapy. *J Am Coll Cardiol* 1997;29:1422-31.

161. **Benowitz N.** Drug therapy: pharmacologic aspects of cigarette smoking and nicotine addiction. *N Engl J Med* 1988;319:1318-30.
162. **Escobedo LG, Zack MM.** Comparison of sudden death and nonsudden coronary death in the United States. *Circulation* 1996;93:2033-6.
163. **Stewart PM, Catterall JR.** Chronic nicotine ingestion and atrial fibrillation. *Br Heart J* 1985;54:222-3.
164. **Mrowka R, Persson PB, Theres H, Patzak A.** Blunted arterial baroreflex causes "pathological" heart rate turbulence. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2000;279:R1171-5.
165. **Yap YG, Camm AJ, Schmidt G, Malik M.** Heart rate turbulence is influenced by heart rate, age, LVEF, NYHA class, diabetes, drugs and frequency of ventricular ectopics in patients after acute myocardial infarction-EMIAT substudy (abstr). *J Am Coll Cardiol* 2001;37(Suppl A):133A.
166. **Barthel P, Schneider R, Bauer A, Ulm K, Schmitt C, Schömig A, et al.** Risk stratification after acute myocardial infarction by heart rate turbulence. *Circulation* 2003;108:1221-6.
167. **Eryonucu B, Bilge M, Güler N, Uzun K, Gencer M.** Effects of cigarette smoking on the circadian rhythm of heart rate variability. *Acta Cardiol* 2000;55:301-5.
168. **Kupari M, Virolainen J, Koskinen P, et al.** Short-term heart rate variability and factors modifying the risk of coronary artery disease in a population sample. *Am J Cardiol* 1993;72:897-903.
169. **Barutcu I, Esen AM, Kaya D, Turkmen M, Karakaya O, Melek M, et al.** Cigarette smoking and heart rate variability: dynamic influence of parasympathetic and sympathetic maneuvers. *Ann Noninvasive Electrocardiol* 2005;10:324-9.
170. **Levin FR, Levin HR, Nagoshi C.** Autonomic functioning and cigarette smoking: heart rate spectral analysis. *Biol Psychiatry* 1992;31:639-43. .
Watanabe MA. Heart rate turbulence: a review. *Indian Pacing and Electrophysiology Journal* (ISSN 0972-6292) 2003;3:10-22.
171. **Watanabe MA.** Heart rate turbulence: a review. *Indian Pacing and Electrophysiology Journal* (ISSN 0972-6292) 2003;3:10-22.
172. **Yap YG, Camm AJ, Schmidt G, Malik M.** Heart rate turbulence is influenced by sympathovagal balance in patients after myocardial infarction-EMIAT substudy. *Eur Heart J* 2000;21(Suppl.):474.
173. **Rosamond W, Flegal K, Furie K, Go A, Greenlund K, Haase N, et al.** Heart disease and stroke statistics 2008 update: a report from the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. *Circulation* 2008;117:e25-146.
174. **Ben-Dov IZ, Kark JD, Ben-Ishay D, Mekler J, Ben-Arie L, Bursztyn M.** Blunted heart rate dip during sleep and all-cause mortality. *Arc Intern Med* 2007;167:2116-21.
175. **Kannel WB, Kannel C, Paffenbarger RS Jr, Cupples LA.** Heart rate and cardiovascular mortality: the Framingham Study. *Am Heart J* 1987;113:1489-94.
176. **Benetos A, Rudnichi A, Thomas F, Safar M, Guize L.** Influence of heart rate on mortality in a French population. Role of age, gender, and blood pressure. *Hypertension* 1999;33:44-52.

177. **Reunanen A, Karjalainen J, Ristola P, Heliovaara M, Knekt P, Aromaa A.** Heart rate and mortality. *J Intern Med* 2000;247:231-9.
178. **Greenland P, Daviglius ML, Dyer AR, Liu K, Huang CF, Goldberger JJ, et al.** Resting heart rate is a risk factor for cardiovascular and non-cardiovascular mortality. *Am J Epidemiol* 1999;149:853-62.
179. **Kristal-Boneh E, Silber H, Harari G, Froom P.** The association of resting heart rate with cardiovascular, cancer and all-cause mortality. Eight year follow-up of 3527 male Israeli employees (the CORDIS Study). *Eur Heart J* 2000;21:116-24.
180. **Cryer PE, Haymond MW, Santiago JV, Shah SD.** Norepinephrine and epinephrine release and adrenergic mediation of smoking associated hemodynamic and metabolic events. *N Engl J Med* 1976;295:573-7.
181. **Watanabe MA, Marine JE, Sheldon R, et al.** Effects of ventricular premature stimulus coupling interval on blood pressure and heart rate turbulence. *Circulation* 2002;106:325– 330.
182. **Cygankiewicz I, Wranicz J, Bolinska H, et al.** Relationship between heart rate turbulence and heart rate, heart rate variability, and number of ventricular premature beats in coronary patients. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2004;15:731–737.
183. **Barthel P, Schneider R, Bauer A, et al.** Risk stratification after acute myocardial infarction by heart rate turbulence. *Circulation* 2003;108:1221–1226.
184. **Jeron A, Kaiser T, Hengstenberg C, et al.** Association of the heart rate turbulence with classic risk stratification parameters in post myocardial infarction patients. *ANE* 2003;8:296–301.
185. **Iwasa A, Hwa M, Hassankhani A, et al.** Abnormal heart rate turbulence predicts the initiation of ventricular arrhythmias. *PACE* 2005;28:1189–1197.
186. **Cygankiewicz I, Zareba W, Vazquez R, et al.** Relation of heart rate turbulence to severity of heart failure. *Am J Cardiol* 2006;98:1635–1640.
187. **Sestito A, Valsecchi S, Infusino F et al.** Differences in heart rate turbulence between patients with coronary artery disease and patients with ventricular arrhythmias but structurally normal hearts. *Am J Cardiol* 2004;93:1114–1118.
188. **Gunduz H, Arinc H, Kayardi M, et al.** Heart rate turbulence and heart rate variability in patients with mitral valve prolapse. *Europace* 2006;8:515–520.
189. **Zhu B, Parmley WW.** Hemodynamic and vascular effects of active and passive smoking. *Am Heart J* 1995;130:1270-5.

8. EKLER

EK I: Bilgilendirilmiş Onam Formu

BİLGİLENDİRİLMİŞ ONAM FORMU

Çalışmanın Adı: “Sağlıklı genç erişkinlerde sigara içiminin ve sigara dumanına maruz kalmanın kardiyak otonomik fonksiyonlar üzerindeki etkisi”

Bu katıldığınız çalışma bilimsel bir araştırma olup, araştırmanın amacı sigara içimi veya sigara dumanına maruz kalınmasının kardiyak otonomik fonksiyonlarına olan etkisinin ortaya konmasıdır.

Araştırmaya katılmayı kabul ederseniz, uygulanacak olan işlemler şu şekilde olacaktır: Dr. Alim Erdem tarafından sizde herhangi bir kardiyolojik bozukluk olup olmadığını anlamak için kardiyak muayene yapılacak, EKG, EKO ve Holteriniz değerlendirilecek, çeşitli testlerle incelenecektir.

Bu araştırmanın süresi 12 ay olarak öngörülmüştür, araştırmada yer alacak kişi sayısı yaklaşık 100 olup, 50 kadar da yaş, cinsiyet ve eğitim açısından eşleştirilmiş sağlıklı gönüllü alınacaktır. Bu araştırma kapsamında sizden beklenenler yapılan muayene sonrası takılacak holter cihazının zamanı dolduktan sonra ilgili görevliye teslim edilmesidir.

Araştırma sırasında sizi ilgilendirebilecek herhangi bir gelişme olduğunda, bu durum size derhal bildirilecektir. Araştırma hakkında ek bilgiler almak için ya da çalışma ile ilgili herhangi bir sorun olduğunda 0.374.2534656-3168 no.lu telefondan Dr Alim Erdem’e başvurabilirsiniz. Bu araştırmada yer almanız nedeniyle size hiçbir ödeme yapılmayacaktır ayrıca, bu araştırma kapsamındaki bütün muayene, tetkik, testler ve tıbbi bakım hizmetleri için sizden veya bağlı bulunduğunuz sosyal güvenlik kuruluşundan hiçbir ücret istenmeyecektir.

Bu araştırmada yer almak tamamen sizin isteğinize bağlıdır. Araştırmada yer almayı reddedebilirsiniz ya da herhangi bir aşamada araştırmadan ayrılabilirsiniz; bu durum herhangi bir cezaya ya da hiçbir şekilde sizin zararınıza yol açmayacaktır.

Araştırmanın sonuçları bilimsel amaçla kullanılacaktır. Size ait tüm tıbbi ve kimlik bilgileriniz gizli tutulacaktır ve araştırma yayınlandığında kimlik bilgileriniz verilmeyecektir,

ancak araştırmanın izleyicileri, yoklama yapanlar, etik kurullar ve resmi makamlar gerektiğinde tıbbi bilgilerinize ulaşabilir. Siz de istediğinizde kendinize ait tıbbi bilgilere ulaşabilirsiniz.

Çalışmaya katılma onayı:

Yukarıda yer alan ve araştırmaya başlamadan önce gönüllüye verilmesi gereken bilgileri okudum ve sözlü olarak dinledim. Aklıma gelen tüm soruları araştırmacıya sordum, yazılı ve sözlü olarak bana yapılan tüm açıklamaları ayrıntılarıyla anlamış bulunmaktayım. Çalışmaya katılmayı isteyip istemediğime karar vermem için bana yeterli zaman tanındı. Bu koşullar altında, bana ait tıbbi bilgilerin gözden geçirilmesi, transfer edilmesi ve işlenmesi konusunda araştırma yürütücüsüne yetki veriyor ve söz konusu araştırmaya ilişkin bana yapılan katılım davetini hiçbir zorlama ve baskı altında olmaksızın büyük bir gönüllülük içerisinde kabul ediyorum.

İki nüsha hazırlanan bu formun bir nüshası tarafıma verilmiştir.

Gönüllünün

Adı-Soyadı:

Adresi:

Tel.-Faks:

Tarih ve İmza:

Açıklamaları yapan araştırmacının

Adı-Soyadı ve Görevi:

Adresi:

Tel.-Faks:

Tarih ve İmza:

EK II: Sağlıklı Kontrollere Yönelik Bilgilendirimli Olur Formu

Sağlıklı Kontrollere Yönelik Bilgilendirimli Olur Formu

Sayın katılımcı, yapmakta olduğumuz “**Sağlıklı genç erişkinlerde sigara içiminin ve sigara dumanına maruz kalmanın kardiyak otonomik fonksiyonlar üzerindeki etkisi**” adlı araştırmaya katılmanızı öneriyoruz.

Önerilme nedeni sağlıklı olmanızdır. Bu araştırmanın amacı sigara içimi veya sigara dumanına maruz kalınmasının kardiyak otonomik fonksiyonlarına olan etkisinin ortaya konmasıdır. Bu araştırmada sizin tedavi ve takiplerinizi etkileyecek veya değiştirecek herhangi bir işlem bulunmamaktadır. Bu araştırmada öngörülen süre 12 ay olup, araştırmada yer alacak gönüllülerin sayısı yaklaşık olarak 50’dir.

Araştırmaya katılmayı kabul ederseniz, uygulanacak olan işlemler şu şekilde olacaktır: Dr. Alim Erdem tarafından sizde herhangi bir kardiyolojik bozukluk olup olmadığını anlamak için kardiyak muayene yapılacak, EKG, EKO ve Holteriniz değerlendirilecek, çeşitli testlerle incelenecektir.

Bu araştırmanın süresi 12 ay olarak öngörülmüştür, araştırmada yer alacak kişi sayısı yaklaşık 100 olup, 50 kadar da yaş, cinsiyet ve eğitim açısından eşleştirilmiş sağlıklı gönüllü alınacaktır. Bu araştırma kapsamında sizden beklenenler yapılan muayene sonrası takılacak holter cihazının zamanı dolduktan sonra ilgili görevliye teslim edilmesidir.

Araştırma sırasında sizi ilgilendirebilecek herhangi bir gelişme olduğunda, bu durum size derhal bildirilecektir. Araştırma hakkında ek bilgiler almak için ya da çalışma ile ilgili herhangi bir sorun olduğunda 0-374-2534656-3168 numaralı telefondan Dr. Alim Erdem’e başvurabilirsiniz. Bu araştırmada yer almanız nedeniyle size hiçbir ödeme yapılmayacaktır ayrıca, bu araştırma kapsamındaki bütün muayene, tetkik, testler ve tıbbi bakım hizmetleri için sizden veya bağlı bulunduğunuz sosyal güvenlik kuruluşundan hiçbir ücret istenmeyecektir.

Bu araştırmada yer almak tamamen sizin isteğinize bağlıdır. Araştırmada yer almayı reddedebilirsiniz ya da herhangi bir aşamada araştırmadan ayrılabilirsiniz; bu durum herhangi bir cezaya ya da hiçbir şekilde sizin zararınıza yol açmayacaktır.

Araştırmanın sonuçları bilimsel amaçla kullanılacaktır. Size ait tüm tıbbi ve kimlik bilgileriniz gizli tutulacaktır ve araştırma yayınlandığında kimlik bilgileriniz verilmeyecektir, ancak araştırmanın izleyicileri, yoklama yapanlar, etik kurullar ve resmi makamlar gerektiğinde tıbbi bilgilerinize ulaşabilir. Siz de istediğinizde kendinize ait tıbbi bilgilere ulaşabilirsiniz.

(Katılımcının/Hastanın Beyanı)

Yukarıda yer alan ve araştırmaya başlanmadan önce gönüllüye verilmesi gereken bilgileri okudum ve sözlü olarak dinledim. Aklıma gelen tüm soruları araştırmacıya sordum, yazılı ve sözlü olarak bana yapılan tüm açıklamaları ayrıntılarıyla anlamış bulunmaktayım. Çalışmaya katılmayı isteyip istemediğime karar vermem için bana yeterli zaman tanındı. Bu koşullar altında, bana ait tıbbi bilgilerin gözden geçirilmesi, aktarılması ve işlenmesi konusunda araştırma yürütücüsüne yetki veriyor ve söz konusu araştırmaya ilişkin bana yapılan katılım davetini hiçbir zorlama ve baskı olmaksızın gönüllü olarak kabul ediyorum.

Bu formun imzalı bir kopyası bana verilmiştir.

Bu çalışmadan elde edilecek bilgileri Öğrenmek istiyorum: () Öğrenmek istemiyorum: ()

Katılımcının	Tanık:	Açıklamaları yapan araştırmacının
		Görevi:
Adı-Soyadı:	Adı-Soyadı:	Adı-Soyadı:
Adresi:	Adresi:	Adresi:
Tel.-Faks:	Tel.-Faks:	Tel.-Faks:
Tarih ve İmza	Tarih ve İmza	Tarih ve İmza

EK III:

BİLGİLENDİRİLMİŞ OLUR FORMU KONTROL LİSTESİ

	Var	Yok	Eksik
Araştırmayla ilgili bilgiler:			
- Gönüllünün katıldığı çalışmanın bir araştırma olduğu	x ☐	☐	☐
- Araştırmanın amacı	x ☐	☐	☐
- Araştırmadaki tedaviler	☐	☐	☐
- Araştırma sırasında uygulanacak olan ve invaziv işlemleri de içeren yöntemler	x ☐	☐	☐
- Araştırmanın deneysel kısımları	x ☐	☐	☐
- Araştırma hakkında ek bilgi alınabilecek kişiler	x ☐	☐	☐
Gönüllü ile ilgili bilgiler:			
- Gönüllünün sorumlulukları	X ☐	☐	☐
- Gönüllü için söz konusu olabilecek riskler ve rahatsızlıklar	x ☐	☐	☐
- Gönüllü için beklenen yararlar	x ☐	☐	☐
- Uygulanabilecek alternatif işlemlerin de bulunduğu, bunların olası yararları ve riskleri, ancak şimdilik uygulanmayacağı	☐	☐	☐
- Araştırmaya bağlı bir zarar söz konusu olduğunda, bunun nasıl tazmin edileceği (Bakanlıktan izin alınması zorunlu araştırmalar için), tedavinin nasıl yapılacağı	☐	☐	☐
- Gönüllüler için araştırmada yer almaları nedeniyle, öngörülüyorsa, yapılacak ödeme ve/veya karşılanacak masraflar	X ☐	☐	☐
- Gönüllünün araştırmada yer almasının isteğine bağlı olduğu, herhangi bir aşamada araştırmadan ayrılabilme hakkına sahip olduğu	X ☐	☐	☐
- Gönüllü tıbbi ve kimlik bilgilerinin gizli olduğu	X ☐	☐	☐
- Araştırma sırasında gönüllüyü ilgilendirebilecek herhangi bir gelişme olduğunda, bunun gönüllüye veya yasal temsilcisine derhal bildirileceği	X ☐	☐	☐
- Araştırmaya bağlı bir zarar olduğunda başvurulacak kişiler	X ☐	☐	☐
- Gönüllünün isteği dışında araştırmacı tarafından araştırmadan çıkarılabileceği ve bu durumların neler olduğu	☐	☐	☐
- Gönüllünün araştırmada yer alması öngörülen süre	☐	☐	☐
- Araştırmada yer alacak gönüllülerin sayısı	x ☐	☐	☐
Çalışmaya katılma onayı:			
- Gönüllünün metni okuduğunu, kendisine yazılı ve sözlü açıklama yapıldığını, araştırmaya kendi isteği ile hiçbir baskı ve zorlama olmaksızın katıldığını gösteren beyan	x ☐	☐	☐
- Gönüllünün veya yasal temsilcisinin adı-soyadı, imzası, adresi	x ☐	☐	☐
- Açıklamaları yapan araştırmacının adı-soyadı, imzası, görevi, adresi	x ☐	☐	☐
- Olur alma işlemine başından sonuna kadar tanıklık eden kuruluş görevlisinin/görüşme tanığının adı-soyadı, imzası, görevi, adresi	☐	☐	X ☐

Yürütücülüğünü yaptığım “Sağlıklı genç erişkinlerde sigara içiminin ve sigara dumanına maruz kalmanın kardiyak otonomik f onksiyonlar üzerindeki etkisi” başlıklı araştırmaya ait Bilgilendirilmiş Olur Formu’nu, yukarıda bulunan ve bir Bilgilendirilmiş Olur Formu’nda olması gerekli asgari bilgiler doğrultusunda hazırladım

Araştırma Yürütücüsü

İmza Tarih

EK IV:

DÜNYA TIP BİRLİĞİ (WMA) HELSİNKİ BİLDİRGESİ

İnsan Deneklerle ilgili Tıbbi Araştırmalar için Etik İlkeler

18. WMA Genel Kurulu (Helsinki, Finlandiya. Haziran 1964) tarafından benimsenmiş ve aşağıdaki toplantılarda değişiklikler yapılmıştır:

29. WMA Genel Kurulu. Tokyo. Japonya. Ekim 1975.

35. WMA Genel Kurulu. Venedik, İtalya. Ekim 1983.

41. WMA Genel Kurulu. Hong Kong, Eylül 1989.

48. WMA Genel Kurulu. Somerset West. Güney Afrika Cumhuriyeti 1996.

52. WMA Genel Kurulu. Edinburgh, İskoçya. Ekim 2000.

A. GİRİŞ

1. Dünya Tıp Birliği insan denekler üzerinde tıbbi araştırma yapan hekimlere ve bu araştırmalara katılan diğer kişilere rehberlik etmek amacıyla etik ilkeleri bir araya getiren Helsinki Bildirgesini oluşturmuştur. İnsan deneklerle ilgili tıbbi araştırmalar, belirlenebilen insan materyalleri veya verileri üzerinde yapılan araştırmaları içerir.

2. Bireylerin sağlığını korumak hekimin görevidir. Hekimin bilgi ve bilinci bu görevin yerine getirilmesine adanmıştır.

3. Dünya Tıp Birliği'nin Cenevre Bildirisi hekimi "Hastamın sağlığı benim göz önüne alacağım ilk şey olacaktır " sözleriyle bağlar ve Uluslararası Tıbbi Ahlak Yasası da "Bir hekim, hastası üzerinde onun fiziksel ve ruhsat durumun zayıflatıcı etkisi olabilecek bir tıbbi işlem yaparken yalnızca hastasının çıkarlarına göre davranmalıdır " der.

4. Tıbbi ilerleme, nihai olarak kısmen insan deneklerinde yapılan deneylere dayanması gereken araştırmaları temel alır.

5. İnsanlar üzerinde yapılan araştırmalarda bilim ve toplumun çıkarları kesinlikle denneğin iyilik durumunun önüne geçmemelidir.

6. İnsan denekler üzerinde yapılan tıbbi araştırmanın birincil amacı tanı, tedavi ve profilaksiye yönelik işlemlerin geliştirilmesi ve hastalığın etiyoloji ve patogenezinin daha iyi anlaşılmasıdır. En iyi biçimde kanıtlanmış profilaksi, tanı ve tedavi yöntemleri bile etkinlikleri, yeterlilikleri, erişilebilir olmaları ve kaliteleri açısından sürekli olarak araştırmaya tabi tutulmalıdırlar.

7. Güncel tıbbi uygulamalarda tanı, tedavi veya profilaksiye yönelik işlemlerin çoğunda risk ve güçlükler vardır.

8. Tıbbi araştırma insanların saygınlığını, sağlığını ve haklarını koruyan etik standartlara bağlanmıştır. Bazı araştırma popülasyonları daha duyarlıdır ve özel olarak korunmaları gerekir. Ekonomik ve tıbbi dezavantajlara ilişkin özel gereksinimler göz önüne alınmalıdır. Kendileri araştırma için olur veremeyecek olanlar , olur verirken baskı altında kalabilecek olanlar, araştırmadan kişisel olarak yararlanmayacak olanlar ve araştırma ile bakımın kombine edildiği kişilere de özel, bir dikkat gösterilmelidir.

9. Araştırmacılar kendi ülkelerinde araştırmalar için geçerli olan etik, yasal ve idari yönetmelikler ile uluslararası yönetmelikleri bilmelidirler. Hiçbir ulusal etik, yasal veya idari gereklilik insan denekler için bu Deklarasyonda belirlenmiş olan korunmaları azaltamaz veya ortadan kaldıramaz.

B. BÜTÜN TIBBİ ARAŞTIRMALAR İÇİN TEMEL İLKELER

10. Tıbbi araştırmada insan deneğin yaşamını, sağlığını, gizliliğini ve saygınlığını korumak hekimin görevidir.

11. İnsan denekler üzerinde yapılan tıbbi araştırmalar genel olarak kabul edilmiş bilimsel ilkelere uygun olmalı ve yeterli laboratuvar ve uygunsa hayvan deneyleri ile bilimsel literatür bilgisine ve diğer ilgili bilgi kaynaklarına dayanmalıdır.

12. Çevreyi etkileyebilecek araştırmaların yürütülmesinde özel bir dikkat gösterilmeli ve araştırma için kullanılan hayvanların iyilik durumuna saygı gösterilmelidir.

13. İnsan denekleri konu alan her deneysel işlemin tasarım ve uygulanması deney protokolünde açık bir biçimde belirtilmelidir. Bu protokol, inceleme, yorum, yol gösterme ve gerektiğinde onay için, araştırmacı, sponsor veya benzeri bir etki odağından bağımsız olan, bir Etik Kurul' a sunulmalıdır. Protokolü değerlendiren bağımsız kurul, araştırmanın yapıldığı ülkenin yasa ve düzenlemelerine uygun olmalıdır. Komite sürmekte olan çalışmaları izleme hakkına sahiptir. Araştırmacı, komiteye izlemeyle ilgili bilgileri özellikle ciddi advers olaylara ilişkin bilgileri sağlamakla yükümlüdür. Araştırmacı ayrıca gözden geçirmesi amacıyla: çalışmanın parasal desteği, sponsorları, kurumsal bağlantıları ile hastanın çıkar ve arzularına yönelik potansiyel çelişkileri de kurula bildirmek zorundadır.

14. Araştırma protokolü daima etik konularla ilgili bir ifade içermeli ve bu Deklarasyonda belirtilen ilkelerle uyum içinde olmalıdır.

15. İnsan denekleri üzerinde yapılan tıbbi araştırmalar, yalnızca bilimsel niteliği olan kişiler tarafından ve klinik uzmanlığa sahip tıbbi kişilerin gözetimi altında yürütülmelidir. Deneğin kendisi çalışma için gönüllü olur vermiş olsa dahi, insan deneğin sorumluluğu daima tıbbi niteliği olan kişiye aittir.

16. İnsan deneklerle ilgili her tıbbi araştırmadan önce tahmin edilebilir riskler ve güçlüklerle denekler için öngörülebilir yararlar karşılaştırılarak değerlendirilmelidir. Bu, sağlıklı gönüllülerin tıbbi araştırmalara katılmalarına engel olmamalıdır. Bütün çalışmaların tasarımı kamuya açık olmalıdır.

17. Hekimler , ilgili risklerin yeterince değerlendirildiğinden ve bunlara yeterince müdahale edilebileceğinden emin olmadıkça insan deneyleriyle ilgili araştırma projelerinden kaçınmalıdırlar. Hekimler, risklerin potansiyel yararlardan ağır bastığı bulunmuşsa veya olumlu ve yararlı sonuçlara ilişkin ikna edici kanıtlar varsa araştırmaya son vermelidirler.

18. İnsan denekleriyle ilgili araştırmalar yalnızca ulaşılacak amacın önemi, deneğe ilişkin risklere ve zahmetlere ağır bastığında yapılmalıdır. Bu, özellikle insan deneklerin sağlıklı gönüllüler olması durumunda önemlidir.

19. Tıbbi araştırma, yalnızca araştırmanın yapıldığı popülasyonların, araştırmanın sonuçlarından makul bir yararlanma olasılığı bulunduğu onaylanabilir.

20. Denekler araştırma projesi için gönüllü ve bilgilendirilmiş katılımcılar olmalıdır.

21. Araştırma deneklerinin kendi iyiliklerini gözetme hakkına daima saygı gösterilmelidir. Deneğin mahremiyetini, hasta bilgilerinin gizliliğini sağlamak ve araştırmanın deneğin fiziksel ve ruhsal iyiliği ile deneğin kişiliği üzerindeki etkisini en aza indirmek için bütün önlemler alınmalıdır.

22. İnsanlar üzerinde yapılan araştırmalardaki her potansiyel denek çalışmanın amaçları, yöntemleri, parasal kaynakları, çıkarlarıyla çelişebilecek olasılıkla, araştırmacının kurumsal bağlantıları, beklenen yararlar ve potansiyel riskleri ile karşılaşabilecekleri rahatsızlık konusunda yeterli biçimde bilgilendirilmelidir. Denek çalışmaya katılmama veya çalışmayı her hangi bir zamanda ve her hangi bir olumsuz karşılık görmeksizin bırakmakta özgür olduğu konusunda bilgilendirilmelidir. Deneğin verilen bilgiyi anladığından emin olduktan sonra hekim deneğin bilgilendirilmiş gönüllü oluru yazılı olarak alınmalıdır. Eğer deneğin gönüllü oluru yazılı olarak alınamıyorsa yazılı olmayan onay alınmalı ve tanıkların huzurunda yazıya dökülmelidir.

23. Hekim araştırma için bilgilendirilmiş gönüllü oluru alırken denek ile arasında bağımlı bir ilişki olup olmadığını ve deneğin bu oluru zorlama altında verip vermediği konusunda özellikle dikkatli olmalıdır. Böyle bir durumda deneğin gönüllü oluru, araştırmada görevli olmayan ve bu ilişkinin tümüyle dışında kalan başka bir hekim tarafından alınmalıdır.

24. Fiziksel veya zihinsel yetersizlik nedeniyle denekten bilgilendirilmiş gönüllü olur almak mümkün değilse veya deneğin yaşı küçükse deneğin ulusal yasalara uygun biçimde vasi tayin edilmiş bir yakını gönüllü olur vermelidir. Bu gruplar, araştırma bu popülasyonun sağlığı için gerekli olmadıkça ve araştırma yasal olarak yeterli kişilerde yapılabiliyorsa çalışmalara dahil edilmemelidir.

25. Yaşı küçük olan çocuklar gibi yasal olarak yetersiz denekler gönüllü olur verebiliyorsa yasal vasilerin oluru ek olarak küçük deneğin de oluru alınmalıdır.

26. Vekaleten olur dahil olmak üzere, olur alınması mümkün olmayan kişilerin katılacağı araştırmalar yalnızca olur alınmasına engel olan fiziksel / mental durumun araştırma popülasyonu için gerekli bir özellik olması durumunda yapılmalıdır. Bilgilendirilmiş olur veremeyecek durumdaki araştırma deneklerinin araştırmaya alınmasına ilişkin spesifik nedenler inceleme kurulunun gözden geçirmesi için deney protokolünde belirtilmelidir. Protokolde kişilerden veya yasal bir vekilinden mümkün olan en kısa sürede olur alınacağı belirtilmelidir.

27. Hem yazarların hem de yayıncıların etik sorumlulukları vardır. Araştırma sonuçlarının yayınlanmasında araştırmacılar sonuçların kesinliğini korumakla yükümlüdür. Olumlu sonuçlar kadar olumsuz sonuçlar da yayımlanmalı veya kamuya açık olmalıdır. Parasal kaynaklar, kurumsal bağlantılar ve olası bir çıkar ayrılığı yayında belirtilmelidir. Bu Deklarasyonda belirtilen ilkelere uyumlu olmayan deney raporlarının yayınlanması kabul edilmemelidir.

C. TIBBİ BAKIM İLE KOMBİNE EDİLMİŞ TIBBİ ARAŞTIRMA İÇİN EK İLKELER

28. Hekim, araştırmanın olası bir, tanısallık, tedavisel veya koruyucu özelliği kanıtlandığı takdirde, tedavi sırasında bir tıbbi araştırma da yürütebilir. Tıbbi araştırma ile tıbbi bakım kombine edildiğinde, araştırma denekleri olan hastaları korumak için ilave standartlar uygulanmalıdır.

29. Yeni bir yöntemin yararları, riskleri ve yaratacağı rahatsızlıkları ve etkinliği, halen geçerli kabul edilen en iyi profilaksi, tanı ve tedavi yöntemleri karşısında test edilmelidir. Ancak, kanıtlanmış profilaksi, tanı veya tedavi yöntemlerinin bulunmadığı çalışmalarda plasebo kullanılabilir veya tedavisiz bırakılabilir.

30. Çalışmanın sonunda, çalışmaya katılmış olan her hasta, kendisine çalışma tarafından belirlenen en iyi ve kanıtlanmış profilaksi, tanı ve tedavi yöntemleri uygulandığı konusunda ikna edilmelidir.

31. Hekim hastayı tedavinin hangi bölümünün araştırmayla ilgili olduğu konusunda tümüyle bilgilendirmelidir. Bir hastanın çalışmaya katılmayı reddetmesi, hasta-hekim ilişkisini hiç bir zaman etkilememelidir.

32. Kanıtlanmış profilaksi, tanı ve tedavi yöntemlerinin bulunmadığı veya etkisiz olduğu durumlarda hekim, eğer yaşam kurtarma, iyileşme ya da yakınmaları azaltma umudu varsa hastanın gönüllü olurlarını da alarak kanıtlanmamış ya da yeni profilaksi, tanı ve tedavi yöntemlerini kullanmakta özgür olmalıdır. Mümkünse bu önlemler güvenilirlik ve etkinliğin değerlendirilmek üzere tasarlandığı bir araştırmaya konu edilmelidir. Bütün olgularda yeni bilgiler kaydedilmeli ve uygunsa yayınlanmalıdır. Bu Deklarasyonda yer alan diğer ilgili ilkelere de uyulmalıdır.

EK V:

İYİ KLİNİK UYGULAMALAR TAAHHÜTNAMESİ

Çalışmanın Adı: “Sağlıklı genç erişkinlerde sigara içiminin ve sigara dumanına maruz kalmanın kardiyak otonomik fonksiyonlar üzerindeki etkisi”

T.C. Sağlık Bakanlığı’nca; 51748 sayılı genelge eki olarak 29 Aralık 1995 tarihinde yürürlüğe konulan İyi Klinik Uygulamaları (İKU) Kılavuzu’ nu okudum. Yukarıda adı geçen çalışmanın bu kılavuz prensiplerine uygun yapılacağını taahhüt ederim.

Sorumlu Araştırmacı: Prof.Dr. Kenan Gümüştekin İmza:

Yardımcı Araştırmacı: Yrd. Dç.Dr. Alim Erdem İmza:

Yardımcı Araştırmacı: Yusuf Arpacık İmza:

ÖZGEÇMİŞ

Kimlik

Adı (First name) : Yusuf
Soyadı (Last name) : Arpacık
Doğum tarihi (Date of birth) : 26/02/1980
Doğum Yeri (Place of birth) : Bingöl
Uyruğu (Nationality) : T. C.
Yabancı Dil (Foreign language) : İngilizce (KPDS puanı: 96,5)

EĞİTİMİ (EDUCATION)

Üniversite (University) : 1998-2004 Abant İzzet Baysal Uni. Fen
Edebiyat Fak. Biyoloji Bölümü (İngilizce)
Yüksek Lisans : AİBÜ Tıp Fak. Fizyoloji Bölümü (halen)

SÜREKLİ ADRESİ(PERMANENT ADDRESS) : Kısmet Sitesi A2 Blok No: 4
Bolu

TELEFON NO(TELEPHONE NUMBERS) Cep(GSM) : 0553 324 53 51

ELEKTRONİK POSTA(E-MAIL) : arpyusuf@gmail.com