



T.C.
SELÇUK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

**SİGARA İÇME DURUMU İLE SERUM ADMA, TAS, TOS, Lp(a),
ADROPİN, hs-CRP SEVİYELERİ, KAROTİS İNTİMA MEDİA
KALINLIĞI (IMK) VE VİSSERAL YAĞ ARASINDAKİ
İLİŞKİLERİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Seda SAZAK

TIPTA UZMANLIK TEZİ

AİLE HEKİMLİĞİ ANABİLİM DALI

Danışman

Prof. Dr. Kamile MARAKOĞLU

KONYA-2018

T.C.
SELÇUK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

**SİGARA İÇME DURUMU İLE SERUM ADMA, TAS, TOS, Lp(a), ADROPİN,
hs-CRP SEVİYELERİ, KAROTİS İNTİMA MEDİA KALINLIĞI (IMK) VE
VİSSERAL YAĞ ARASINDAKİ İLİŞKİLERİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Seda SAZAK

TIPTA UZMANLIK TEZİ

AİLE HEKİMLİĞİ ANABİLİM DALI

Danışman

Prof. Dr. Kamile MARAKOĞLU

Bu araştırma Selçuk Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinatörlüğü
tarafından 17102023 proje numarası ile desteklenmiştir.

KONYA-2018

UZMANLIK TEZİ JÜRİ TUTANAĞI

Uzmanlık Öğrencisinin Adı Soyadı : SedaSAZAK

Uzmanlık Dalı : Aile Hekimliği

Tez Danışmanı : Prof. Dr. Kamile MARAKOĞLU

Tezin Adı :“Sigara İçme Durumu İle Serum ADMA, TAS, TOS, Lp(a), Adropin, hs-CRP Seviyeleri, Karotisİntima Media Kalınlığı (IMK) ve Visseral Yağ Arasındaki İlişkilerin Değerlendirilmesi”

Araştırma Görevlisi Dr. Seda SAZAK hazırlamış olduğu tezini 30.05.2018 tarihinde aşağıda isimleri yazılı olan jüri huzurunda savunmuştur.

SONUÇ: TEZ BAŞARILI ☒ TEZ BAŞARISIZ ()

Doç. Dr. Fatma Gökşin CİHAN

N.E.Ü. Tıp Fakültesi Aile Hekimliği AD

Prof. Dr. Ruhsen KUTLU

N.E.Ü. Tıp Fakültesi Aile Hekimliği AD

Prof. Dr. Kamile MARAKOĞLU

S.Ü. Tıp Fakültesi Aile Hekimliği AD

i. ÖNSÖZ ve TEŞEKKÜR

Tüm uzmanlık eğitimim boyunca yetişme katkıda bulunan, uzmanlık tezimin seçiminde, hazırlanmasında ve tüm aşamalarında yardım ve katkılarını esirgemeyen, tez sürecinde daima arkamda olduğunu hissettiğim hocam ve tez danışmanım Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Aile Hekimliği Anabilim Dalı Başkanı Sayın Prof. Dr. Kamile MARAKOĞLU'na canı gönülden teşekkür ederim. Ayrıca tezime katkılarından dolayı Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı öğretim üyesi Doç. Dr. Hüsamettin VATANSEV ve Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyoloji Anabilim Dalı öğretim üyesi Prof. Dr. Mustafa KOPLAY, Biyokimya Anabilim Dalı Asist. Dr. Esra Paydaş HATAYSAL ve çalışanlarına teşekkürlerimi sunarım.

Rotasyon yaptığım tüm branşlardaki bilgi ve becerilerini benden esirgemeyen tüm hocalarıma ve asistanlığımı daha güzel geçirmemi sağlayan rotasyon yerindeki ve aile hekimliğinin anabilim dalındaki asistan arkadaşlarıma, Selçuk Üniversitesi Bilimsel Araştırma Koordinatörlüğü'ne 17102023 nolu projemize vermiş olduğu destekten dolayı teşekkür ederim.

Varlıklarıyla ve dualarıyla bugünlere gelmemde büyük emekleri olan ve varlığıyla bana güç veren, tez yazım sürecinde bana destek olan, sevgili aileme, yakın arkadaşım Yakup ŞEN'e canı gönülden teşekkür ederim.

ii. İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa No</u>
i. ÖNSÖZ ve TEŞEKKÜR.....	i
ii. İÇİNDEKİLER.....	ii
iii. TABLOLAR LİSTESİ.....	iv
iv. ŞEKİLLER LİSTESİ	vi
v. SİMGELER ve KISALTMALAR	vii
1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. SİGARA	3
2.1.1. Sigaranın Tarihçesi	3
2.1.2. Sigaranın Epidemiyolojisi	4
2.1.3. Sigara Dumanının İçeriği	8
2.2. ATEROSKLEROZ	11
2.2.1. Epidemiyoloji	14
2.2.2. Sigara ve Ateroskleroz	15
2.3. ADMA.....	15
2.4. ADROPİN.....	17
2.5. TOTAL ANTİOKSİDAN STATUS (TAS), TOTAL OKSİDAN STATUS (TOS)	19
2.6. YÜKSEK DUYARLILIKLI C-REAKTİF PROTEİN (hs-CRP)	19
2.7. LİPOPROTEİN-A [Lp(a)].....	20
2.8. KAROTİS İNTİMA-MEDİA KALINLIĞI (KIMK)	22
2.9. VİSSERAL YAĞLANMA.....	24
2.9.1. Vücut Kompozisyon Analizi.....	25
2.9.2. Bia Yöntemi	25
3. GEREÇ ve YÖNTEM.....	26
3.2. Araştırmanın Yapıldığı Yer ve Evreni.....	26
3.3. Çalışmaya Alınmama Kriterleri	27
3.4. Verilerin Toplanması ve Çalışmanın Yapılması	27
3.5. Anket Bilgileri.....	27
3.5.1. Sigara İçme Özellikleri	28
3.6. Kan Örneklerinin Analizi.....	28
3.7. Karotis İntima-Media Ölçümü	29
3.8. Vücut Kompozisyon Analizi.....	29

3.9. Framingham Risk Skoru	29
3.10. İstatiksel Analiz	29
4. BULGULAR	31
5. TARTIŞMA.....	62
6. SONUÇ	77
7. KAYNAKLAR.....	81
8. ÖZET.....	89
9. ABSTRACT	91
10. EKLER	93
EK-1: Bilgilendirilmiş Onam Formu.....	93
EK-2: Anket Formu	96
EK-3: Etik Kurul Onay1.....	99
11. ÖZGEÇMİŞ	100

iii. TABLOLAR LİSTESİ

Sayfa No

Tablo 2.1: Bazı Ülkelerde Erişkinler Arasında Yapılan Son Ulusal Araştırmalara Göre Sigara Kullanım Oranları	5
Tablo 2.2: 2007-2016 Tütün Kontrol Çalışması Başarısı	8
Tablo 2.3: Sigara Dumanındaki Bazı Kimyasal Maddeler	10
Tablo 2.4: Aterosklerozun Klinik Evreleri, American Heart Association (AHA) Sınıflaması.....	13
Tablo 2.5: Dolaşım Sistemi Hastalıklarından Ölümlerin Alt Gruplara Göre Dağılımı, 2015, 2016	14
Tablo 4.1: Çalışmaya Katılan Hastaların Sosyodemografik Bulguları.....	32
Tablo 4.2: : Çalışmaya Katılan Hastaların Hastalık, İlaç Kullanım, Alkol Kullanım ve Spor Yapma Özellikleri	33
Tablo 4.3: Çalışmaya Katılan Hastaların Sigara İçme Özellikleri	34
Tablo 4.4: Çalışmaya Katılan Hastaların Fager Klasifikasyonu Göre Dağılımları ..	35
Tablo 4.5: Çalışmaya Katılan Hastaların Paket/Yıl Dağılımları	35
Tablo 4.6: Çalışmaya Katılan Hastalara Önerilen Sigara Bırakma Tedavisi Ve Tedavi Gruplarının Paket/Yıl, Günlük İçilen Sigara Miktarı Özellikleri.....	36
Tablo 4.7: Sigara İçme Özelliklerinin Eğitim Durumu İle İlişkisi	37
Tablo 4.8: Sigara İçme Özellikleri ile IMK ve Framingham Risk Skoru İlişkisi	38
Tablo 4.9: Sigara İçme Özellikleri ile Kan Parametrelerinin Korelasyonu	39
Tablo 4.10: İlk Başvuruda Antropometrik Ölçümlerle IMK ve Framingham Risk Skoru Korelasyonu	40
Tablo 4.11: 3. Ay Antropometrik Ölçümlerle IMK ve Framingham Risk Skoru Korelasyonu	41
Tablo 4.12: İlk Başvuruda Antropometrik Değerlerin Kan Parametreleri ile Korelasyonu	42

Tablo 4.13: 3. Ay Antropometrik Değerlerin Kan Parametreleri ile Korelasyonu...	43
Tablo 4.14: İlk Başvuruda Framingham Risk Skoru ve IMK Değerlerinin Kan Parametreleri İle Korelasyonu.....	45
Tablo 4.15: 3. Ay Framingham Risk Skoru ve IMK Değerlerinin Kan Parametreleri İle Korelasyonu	46
Tablo 4.16: İlk Başvuruda Serum Adropin, ADMA, Hs-CRP Değerlerinin Diğer Kan Parametreleri ve Birbirleri İle Korelasyonu	48
Tablo 4.17: 3. Ay Serum Adropin, ADMA, Hs-CRP Değerlerinin Diğer Kan Parametreleri ve Birbirleri ile Korelasyonu	49
Tablo 4.18: İlk Başvuruda TAS, TOS, OSI Değerlerinin Diğer Kan Parametreleri ve Birbirleri ile Korelasyonu	51
Tablo 4.19: 3. Ay TAS, TOS, OSI Değerlerinin Diğer Kan Parametreleri ve Birbirleri ile Korelasyonu	52
Tablo 4.20: Çalışmaya Katılan Hastaların İlk Geliş ve Sigarayı Bıraktıktan Sonra 3. Ay CO Değerleri.....	53
Tablo 4.21: Çalışmaya Katılan Hastaların İlk Geliş ve Sigarayı Bıraktıktan Sonra 3. Ay Antropometrik Ölçümlerin Karşılaştırılması	53
Tablo 4.22: Çalışmaya Katılan Hastaların İlk Geliş ve Sigarayı Bıraktıktan Sonra 3. Ay VFA Kesim Değerine Göre Dağılımı	54
Tablo 4.23: Sigara Bırakma Tedavisine Göre Kilo Değişimleri	54
Tablo 4.24: Çalışmaya Katılan Hastaların İlk Geliş ve Sigarayı Bıraktıktan Sonra 3. Ay Kan Parametrelerindeki Değişimler	56
Tablo 4.25: Verilen Tedavi Biçimine Göre Adropin, ADMA Değerleri Değişimi ..	57
Tablo 4.26: Çalışmaya Katılan Hastaların İlk Geliş ve Sigarayı Bıraktıktan Sonra 3. Ay Tansiyon, Framingham Risk Skoru Durumu	58
Tablo 4.27: Çalışmaya Katılan Hastaların İlk Geliş ve Sigarayı Bıraktıktan Sonra 3. Ay IMK Değişimleri	58
Tablo 4.28: Paket/Yıl Gruplara (3 Grup) Göre İlk Başvuru Kan Parametrelerinin Değerlendirmesi	60

Tablo 4.29: Paket/Yıl Gruplara Göre (3 Grup) Sigarayı Bıraktıktan Sonra Kan Parametrelerinin Değerlendirilmesi.....61

Tablo 4.30: Paket/Yıl Gruplara (2 Grup) Göre İlk Başvuru Kan Parametrelerinin Değerlendirmesi 62

iv. ŞEKİLLER LİSTESİ

Sayfa No

Şekil 2.1: NO Üretiminin DDAH Tarafından Düzenlenmesi.....16

Şekil 2.2: Artan ADMA Konsantrasyonu İle İlişkili Olduğu Bildirilen Klinik Koşulları Özetleyen Akış Şeması Ve Kardiyovasküler Hastalıkların Altında Yatan Dokulardaki Patofizyolojik Değişikliklere Kardiyovasküler Risk Faktörlerini İlişkilendirmede ROS Ve ADMA'nın Etkileşimli Rolü.....17

Şekil 2.3: Endotelyumda Adropin Sinyal Yolağını Gösteren Bir Akış Şemas.....18

Şekil 2.4: Lipoprotein(a) Yapısı.....21

Şekil 2.5: Aterotrombotik hastalığın oluşumunda lipoprotein (a) varsayımsal rolü 22

Şekil 2.6: Gençlerde sigara ve KIMK arasında yönlendirilmiş asiklik grafik ve potansiyel yollar 24

Şekil 2.7: Biyoelektrik İmpedans Analiz Yöntemi İle El ve Ayaktan Elektrotlar Yardımıyla Uygulanan Voltajın Şeması 25

Şekil 4.1: Adropin Değerinin VKI gruplara Göre Dağılımı.....59

Şekil 4.2: Adropin, hs-CRP Lineer Regresyon Analizi.....59

v. SİMGELER ve KISALTMALAR

Kısaltmalar

ADMA:	Asimetrik Dimetilarginin
AHA :	American Heart Association
ARIC:	The Atherosclerosis Risk In Communities
AS:	Arteryel Sertlik
BİA:	Biyoelektrik İmpedans Analiz
CCA:	Ortak Karotid Arter
CO:	Karbonmonoksit
DDAH:	Dimetilarjinin Dimetilaminohidrolaz
DM:	Diabetes Mellitus
DSÖ:	Dünya Sağlık Örgütü
ET-1:	Endotelin-1
FBP:	Fagerström Bağımlılık Puanı
FRS:	Framingham Risk Skoru
GATS:	Global Adult Tobacco Surveillance System
GS:	Gensini Skorlaması
HDL:	Yüksek Dansiteli Lipoprotein
hs-CRP:	High Sensitive C-Reaktif Protein
ICA:	İnternal Karotid Arter
IMK:	İntima Media Kalınlığı
KAH:	Koroner Arter Hastalıkları
KIMK:	Karotis İntima Media Kalınlığı
KKH:	Koroner Kalp Hastalığı
KOAH:	Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı
KVH:	Kardiyovasküler Hastalık

LDL:	Düşük Dansiteli Lipoprotein
Lp(a):	Lipoprotein(a)
MI:	Myokard Infarktüsü
MÖ:	Milattan Önce
M-POWER:	The Monitör Protect Offer Warn Enforce Raise
NO:	Nitrik Oksit
NOS:	Nitrik Oksit Sentaz
PAI-1:	Plazminojen Aktivatör İnhibitörü-1
SCAD:	Stabil Koroner Arter Hastalığı
SVH:	Serebrovasküler Hastalık
TAS:	Total Antioksidan Status
TG:	Trigliserid
TK:	Total Kolesterol
TOS:	Total Oksidan Status/Seviye
VKİ:	Vücut Kitle İndeksi

SİĞARA İÇME DURUMU İLE SERUM ADMA, TAS, TOS, Lp(a), ADROPİN, hs-CRP SEVİYELERİ, KAROTİS İNTİMA MEDİA KALINLIĞI (IMK) VE VİSSERAL YAĞ ARASINDAKİ İLİŞKİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Sigara kardiyovasküler hastalıkların gelişmesinde önemli rolü olan bağımsız risk faktörlerinden biridir. Bu çalışmada kardiyovasküler riskin belirlenmesinde önemli olan ADMA, TAS, TOS, adropin, Lp(a) ve hs-CRP değerlerinin ve karotis intima media kalınlığı (KIMK), visseral yağlanma ölçümlerinin sigara kullanma durumunda ve bırakılmasının 3. ayındaki değişimlerinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Aterosklerozis arteriyel duvarda yaşamın erken dönemlerinde yağlı çizgilenme olarak başlayan kronik patolojik bir süreçtir (Tokgözoğlu, 2003). Endotel disfonksiyon aterosklerozun başlamasında en önemli rolü oynar. Endotel disfonksiyonu; nitrik oksit üretiminde bozulma ve/veya endotel kaynaklı endotelin-1 (ET-1), angiotensin ve oksidanlar gibi gevşeme ve kasılma faktörleri arasındaki dengesizliğe bağlı gelişir. Asimetrik dimetilarginin (ADMA) endotelial disfonksiyon ve aterosklerozun aracısı olarak bilinen endojen bir nitrik oksit sentaz (NOS) inhibitörüdür. Dolaşımdaki ADMA seviyeleri, hiperkolesterolemi, arteriyel hipertansiyon, diabetes mellitus, hiperhomosisteinemi, yaş ve sigara gibi kardiyovasküler risk faktörleri ile ilişkilidir. Bununla beraber 2008 yılında keşfedilen, vasküler endotel hücrelerde eksprese edilen adropin, endotel nitrik oksit sentaz (eNOS) aktivasyonu yoluyla nitrik oksit (NO) üretimini artırır; adropinin endotel fonksiyonuyla ilişkili olabileceği 2010 yılında vurgulanmıştır (Lovren ve ark., 2010). Adropin, karbonhidrat lipid metabolizması, metabolik hastalıklar, merkezi sinir sistemi fonksiyonu, endotel fonksiyonu ve kardiyovasküler hastalıklarla ilgilidir. Daha çok diyabet hastaları ve obez hastalarla yapılan çalışmalar serum adropinin koroner aterosklerozun yeni bir belirteci olarak kullanılabileceğini göstermiştir.

Koroner arter düz kas hücreleri, aort endotel hücreleri, adipositler, aterosklerotik lezyonlarda üretildiği gösterilen hs-CRP'nin endotel disfonksiyonunda rol oynadığı artık günümüzde bilinmektedir. C-reaktif protein, kardiyovasküler hastalıklarla ilişkisi gösterilmiş olan bir inflamasyon belirtecidir. Artmış CRP

düzeylerinin endotel disfonksiyonu ve aterosklerozun ilerlemesi ile ilgili olduğu gösterilmiştir (Wild ve ark, 2004). Lipoprotein (a), bir molekül apolipoprotein B100 ve disülfid bağı ile eklenmiş apolipoprotein (a) içeren kolesterol açısından zengin LDL parçacıklarından oluşan bir plazma lipoproteinidir. Lp(a) prematur ateroskleroz için bağımsız risk faktörüdür (Henrich J. ve ark., 1991).

Sigara kullanan erişkinlerde oksidan stresin arttığını ve antioksidan savunma sistemlerinin bozulduğunu gösteren birçok çalışma vardır (Hulea ve ark., 1995, Hilbert ve ark., 1996, Kim ve ark., 2003). Oksidatif stresin toplam değeri; total oksidan status/seviye (TOS) olarak ifade edilir. Total antioksidan status (TAS), biyolojik sıvılarda mevcut olan antioksidanların; membranları ve diğer hücresel komponentleri oksidatif hasara karşı koruma kapasitesinin bir göstergesidir (Kinnon ve ark., 1999). Sigara içicileri sürekli sigara içerek vücutlarında kronik intermittant hipoksi oluşturmaktadırlar. Kronik intermittant hipoksinin dislipidemi ve aterosklerozu indüklediği dolaylı olarak gösterilmiştir (Savransky ve ark., 2008).

Karotis IMK, karotis intimanın luminal sınırı ile karotid arterin uzak duvarının medyanı dış sınırı arasındaki mesafeyi ölçmek için kullanılır. Karotis IMK kardiyovasküler olaylarla ilişkili noninvaziv bir ultrasonografi ölçümüdür (Den Ruijter HM ve ark., 2012). Karotid arterin ultrasonografiyle değerlendirilmesi, dolaylı olarak KVVH' yi saptamak ve önlemek için çok kullanışlı, basit ve güvenli bir yöntemdir.

Metabolik sendrom tanı kriterlerinden biri olan (erkeklerde daha sık görülen) abdominal obezitede (aşırı visseral yağlanma), başta ateroskleroz olmak üzere, kalp ve damar hastalıkları riski artmıştır (Poirier ve ark., 2002, Grundy ve ark., 2004). Bu risk artışı, yağ dokunun miktarı kadar, lokalizasyonunun da ne kadar önemli olduğunu göstermektedir. Vücut yağ oranı ve dağılımını tespit etmenin yöntemlerinden biri olan vücut yağ kitlesi ölçüm yöntemlerinden BIA yöntemi ile visseral yağ ölçümü yaparak kardiyovasküler risk üzerine etkisini incelemeyi hedeflemekteyiz.

Framingham Risk Skoru değerlendirme sistemi Amerikan Kalp Birliği (AHA) tarafından Framingham çalışması verilerine dayanarak geliştirilmiştir. Bu sistemde; cinsiyet, yaş, sigara, HDL kolesterol, total kolesterol parametreleri ile sistolik tansiyon, antihipertansif tedavi alıyor olma durumu kullanılarak 10 yıl içinde gelişebilecek olan miyokart enfarktüsü veya koroner ölüm riski tahmin edilir.

Kardiyovasküler hastalıkların temelinde yatan aterosklerozda endotel disfonksiyonun yeri bilinmektedir. Biz de endotel disfonksiyonda görevi olduğu tespit edilen peptid hormon olan adropin ve NOS inhibitörü olan ADMA, endotel disfonksiyonda görev alan hs-CRP, prematür aterosklerozda önemli olan Lp(a), dolaylı olarak aterosklerozda rol oynayan TAS, TOS seviyelerini sigara içen hastaların ilk başvurusunda ve sigarayı bıraktıktan 3 ay sonraki kontrol başvurusunda düzeylerini değerlendirip endotel disfonksiyondaki moleküler düzeydeki değişikliklerin sigara ile ilişkisini göstermeyi hedeflemekteyiz. Bunlarla beraber Karotis IMK ölçümleri ve Framingham Risk Skoru ile mevcut riskin sigara bırakma ile değişimini göstermeyi hedeflemekteyiz.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. SİGARA

2.1.1. Sigaranın Tarihçesi

Milattan Önce (M.Ö.) 6000 yıllarında tütün tarımının Amerika’ da başladığı düşünülmektedir. Amerika’da Kuzey Ohio bölgesindeki höyüklerde ve Yukatan adasında yaşamış Maya’lara ait olan tarihi taşlar üzerindeki resimlerde tütünün kullanımı ile ilgili şekillere ve pipo resimlerine rastlanmaktadır (World Health Organization, 2015).

Amerika’ da yerliler tarafından uzun yıllardır kullanılan tütünün uygar dünya ile tanışması 1492 yılında Amerika’nın keşfedilmesiyle olmuştur. Tütünün Avrupa’ya yayılımı Portekiz’de Fransa elçisi olarak bulunan Jean Nicot sayesinde 1559 yılında olmuştur. Elçi Fransa Kraliçesi Catherine de Medicis’e 1560 yılında tütün tohumu göndermiş, kraliçenin migren türü baş ağrısını geçirdiği için saray bahçesine ekilen tohumlar çiçek açtıktan sonra tütünün ilaç olarak da kullanılması düşünüldükçe Avrupa’ya yayılmıştır. “Kraliçe otu” adı, kraliçenin tütüne göstermiş olduğu ilgiden dolayı verilmiştir. Daha sonra Jean Nicot’un tütün bitkisine gösterdiği ilgiden ötürü “Nicotiana” ismi ve 1828 yılında bulunan alkoloide de “Nicotin” ismi verilmiştir (Yılmaz, 2000).

Tütünün Osmanlı İmparatorluğuna girişi ile ilgili ilk geniş bilgiye, Peçevi İbrahim Efendi’nin 1520-1640 yıllarını konu alan Peçevi Tarihi adlı eseri ile Hezarfen Hüseyin Efendi’nin Telhisü’l-Beyan Fi Kavanin-i Al’i Osman adlı eserinde yer verilmektedir. Bu eserlerde, tütünü 1600 yılı başlarında İngilizler’in getirdiği,

rutubetten ileri gelen bazı hastalıkların tedavisi amacı ile sattıkları, keyif ehli olanlardan bazılarının keyif vasıtası olarak tütüne alıştığı, keyif ehli olmayanların, hatta ilim ve devlet adamlarından ileri gelenlerin dahi tütüne müptela olduğu belirtilmektedir (Yılmaz, 2000).

Tütün kullanımı ağızda çiğnenen, enfiye şeklinde burna çekilen formda, pipo ve puro şeklinde tüketilirken kağıda sarılmasıyla sigara meydana gelmiştir. 1800'lü yıllarda makinelerde sarılmaya başlanması ile de sigara endüstrisi doğmuş ve artık daha kolay elde edilebilmesi nedeniyle sigara tüketiminde artış da beraberinde gelmiştir (Smoking Cessation Clinical Practice Guideline Panel and Staff, 1996).

Tıptaki gelişmelere paralel olarak 1800'lü yılların sonlarına doğru sigaranın sağlığa zararlı olabileceği ilk kez tartışılmaya başlanmış fakat bu tartışmalar ilgi görmemiştir. Makinelerde başlayan seri üretimle oluşan tüketim artmasını dünya savaşlarının başlamasıyla yaşanan toplumsal yıkımla özellikle askerler arasında sigara tüketiminin artması takip etmiştir (Hughes ve ark., 1996).

1950 yılında Graham ve Doll' un sigaranın akciğer kanserine yol açtığını bilimsel olarak göstermesi ile sigaranın sağlığa zararlı olup olmadığı tartışmaları son bulmuştur (European Medical Association Smoking or Health. Guidelines on smoking cessation for general practitioners and other health professionals, 1997, Raw ve ark., 1998).

Sigaranın sağlığa zararlı etkilerinin gösterilmesi ile gelişmiş ülkelerde 1960'lardan itibaren başlatılan kampanyalar sonucu sigara kullanım oranları azalmaya başlamıştır. Sigaraya karşı başarıda en büyük rolü başta sağlık personeli, sivil toplum kuruluşları ve devlet işbirliğiyle oluşturulan sigara içme yasakları, yasal düzenlemeler, firmalara karşı açılan tazminat davaları, sigara bırakma kampanyaları ve sigarayı bıraktırma polikliniklerinin çalışmaları sağlamıştır. Amerika Birleşik Devletleri'nde 1950-1970 yılları arasında sigara kullanım oranının %45'ten %25'lere düşmüştür (Hughes ve ark., 1998). Gelişmiş ülkelerin aksine sigara kullanımı az gelişmiş ülkelerde halen artmaya devam etmektedir (West ve ark., 2000).

2.1.2. Sigaranın Epidemiyolojisi

Sigara bağımlılığı, sigaranın kolay temin edilmesi ve kullanımının yasal olması sebebiyle sık görülen bir madde bağımlılığı çeşididir. Bu sebeple özellikle gelişmekte olan ülkelerde kullanımı gittikçe artmaktadır (Barış Yİ Tütün Kullanımının Tarihçesi). Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tahminlerine göre 15 yaş üstü

nüfusun tüm dünyada 1/3'ü sigara bağımlısıdır. Bu da gösteriyor ki yaklaşık 1,1 milyar insan sigara kullanmakta, bu rakamların da yaklaşık 800 milyon gibi önemli bir kısmı gelişmekte olan ülkelere aittir. Tütün ürünlerine bağlı olarak tüm dünyada her 10 saniyede bir kişi hayatını yitirmektedir. 2020 yılında sigaraya bağlı ölümlerin yılda yaklaşık 10 milyon insan olacağı öngörülmektedir ve bu ölümler de gelişmekte olan ülkelerin payı %70'tir. (The Monitör Protect Offer Warn Enforce Raise (M-POWER) Package, 2008).

Tablo2.1. Bazı Ülkelerde Erişkinler Arasında Yapılan Son Ulusal Araştırmalara Göre Sigara Kullanım Oranları

Ülke	Araştırma Adı	Araştırma Yılı	Yaş Grubu	Sigara kullanımı (halen) (%)		Sigara kullanımı (her gün) (%)		Dumansız tütün kullanımı (%)	
				Erkek	Kadın	Erkek	Kadın	Erkek	Kadın
Arjantin	Global Adult Tobacco Survey	2011-12	15+	29,4	15,6	21,9	12,7	0,1	0,2
Avustralya	National Drug Strategy Household Survey	2013	14+	18,3	13,4	14,5	11,2	...	...
Belçika	Health Interview Survey, Belgium	2013	15+	26,2	19,9	21,6	16,4	...	...
Brezilya	Global Adult Tobacco Survey (GATS)- Brazil	2008	15+	21,6	13,1	18,9	11,5	0,6	0,3
Kanada	Canada Tobacco Use Monitoring Survey (CTUMS)	2012	15+	18,4	13,9	13,2	10,5	1,1	<%1
Çin	Global Adult Tobacco Survey (GATS)- China	2009-10	15+	52,9	2,4	45,4	2,0	...	...
Rusya	Global Adult Tobacco Survey (GATS)- Russia	2008-09	15+	60,2	21,7	55,0	16,3	1,0	0,2
Mısır	Egypt Ncd Stepwise Survey	2011-12	25-64	46,0	0,4	44,3	0,3	...	...
Fransa	Barometre Sante	2010	15-75	37,4	30,2	32,4	26,0	...	...
Almanya	Gesundheit In Deutschland Aktuell (German Health Update)	2012-13	18+	31,5	23,9	24,5	18,7	...	...
İtalya	National Institute Of Statistics (ISTAT)	2014	15+	24,5	14,8	...	...	...	...
Norveç	Statistics Norway Smoking Habits Survey	2013	16-74	25,0	21,0	15,0	14,0	19,0	7,0
İsveç	National Survey On Public Health	2013	16-84	23,0	20,0	11,0	11,0	23,0	7,0
İspanya	Encuesta Nacional De Salud	2011-12	15+	31,4	22,8	27,9	20,2	...	...
Türkiye	Global Adult Tobacco Survey	2012	15+	41,5	13,1	37,3	10,7	...	...

'WHO global report on trends in prevalence of tobacco smoking 2015' den uyarlanmıştır. http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/156262/9789241564922_eng.pdf

Tütün üretim ve tüketiminde ülkeler arasında Türkiye ilk sıralarda yer almaktadır. Tütün tüketimi 2001 yılı verilerine göre ülkemizdeki tüketim dünyadaki tütün tüketiminin %2' sini ve DSÖ Avrupa Bölgesi tüketiminin %14'ünü oluşturur (Türkiye'de tütün kontrolü politikaları, DSÖ). Küresel Erişkin Tütün Araştırması 2008 yılı verilerine göre 15 yaş üstü erişkin grupta tütün kullanım sıklığı %31,2'dir. Cinsiyetlere göre sigara kullanım sıklığı ise kadınlarda %15,2, erkeklerde %47,9' dur (Türkiye Halk Sağlığı Raporu-2012). Yaklaşık 4 milyon kadın ve 12 milyon erkek sigara içmektedir. Aynı çalışmada 15-44 yaş grubu genç erişkin erkeklerin %53,1' inin sigara kullandığı tespit edilmiştir. Yapılan çalışmalara göre ülkemizde sigaraya başlama yaşı 13-17 yaş arasında değişmektedir (Bilir N., 2012). Sigara içenlerin %15,5'i günde bir paketten daha fazla, üçte ikisi de (%66,1) günde yarım paketten fazla sigara tüketmektedir. Ortalama olarak kadınlar 12,2, erkekler de günde 19,3 adet sigara tüketmektedir (Sağlık Bakanlığı Temel Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü, 2010). Düzenli sigara kullananların %58,9'u 18 yaşından önce sigara kullanmaya başlamıştır. Sigara içmeye başlamanın ortalama yaşı kadınlarda 17,8, erkeklerde 16,6'dır (Sağlık Bakanlığı Temel Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü, 2010). WHO 2008 raporuna göre ülkemizde her yıl sigaraya bağlı gelişen hastalıklar nedeniyle 110 bin kişi hayatını yitirmektedir (WHO Report on the Global Tobacco Epidemic, 2008). Türkiye, Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) Avrupa Bölgesi'nde erkekler arasında en yüksek sigara içme oranına sahip ülkeler içindedir (Küresel tütün salgını raporu MPOWER paketi. Ankara: 2008). Türkiye'de 2000 yılında bazı hastalıklar ve risk etmenleri için Sakatlığa Uyarlanmış Yaşam Yılları (Disability-Adjusted Life Year) hesaplanmıştır. Bunun sonucuna göre en önemli risk faktörü sigara olan iskemik kalp hastalıkları; erkeklerde ilk sırada (%8,9), kadınlarda ise ikinci (%6,9) sıradadır. Üçüncü sırada hem erkeklerde (%6,3) hem de kadınlarda (%5,5) serebrovasküler hastalık gelmektedir (Sağlık Bakanlığı Hıfzıssıhha Mektebi Müdürlüğü, Ulusal hastalık yükü ve maliyet etkililik projesi, hastalık yükü final raporu. Ankara: 2004.)

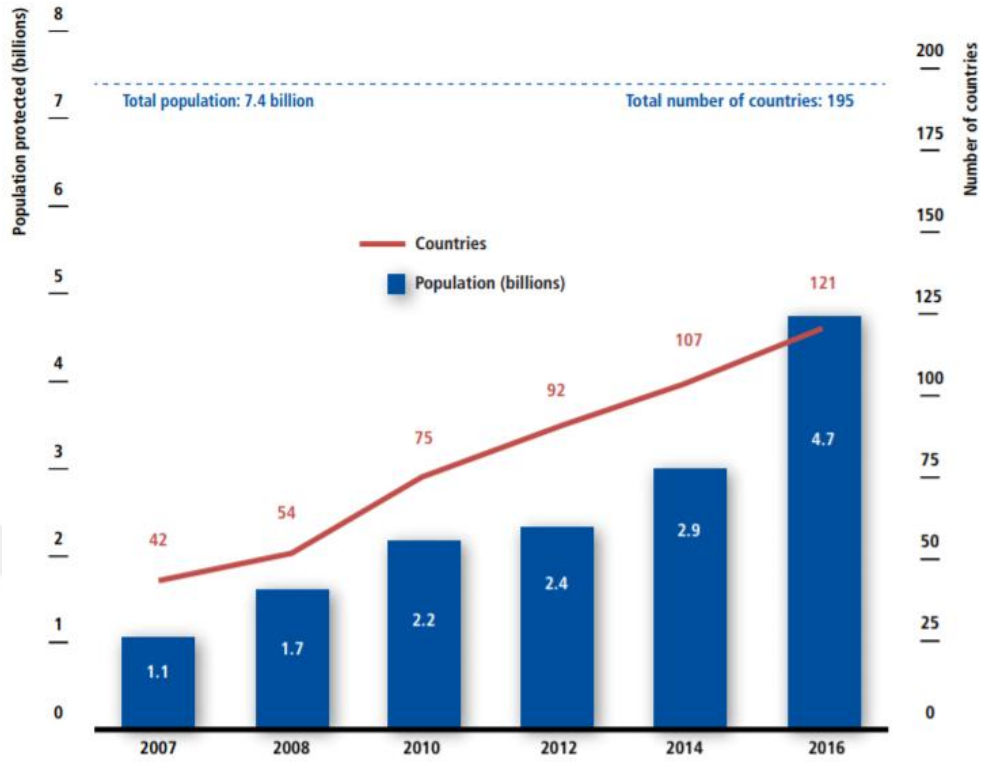
Gelişmiş ülkelerde ve erkeklerde sigara içme sıklığı azalırken, gelişmekte olan ülkelere ve kadınlarda artış göstermektedir (The Monitor Protect Offer Warn Enforce Raise (M-POWER) Package, 2008). Gelişmekte olan ülkelerdeki nüfus artışının yüksekliği, sağlık konusunda yeterli bilgi düzeyinin olmaması, kadınların sosyal statülerinin yükselmesi ve sigara bağımlılığı ile mücadelenin yetersiz olması

bu ülkelerde sorunun devam etmesinin ana nedenidir. Ayrıca gelişmiş ülkelerde sigara ile ilgili çeşitli kısıtlamalar ile karşılaşan büyük sigara şirketlerinin yeni pazar arayışına girmeleri ve gelişmekte olan ülkelere yönelmeleri de sigara sorununun bu ülkelerde artmasını açıklamaktadır (Bilir N., 2012).

Küresel Yetişkin Tütün Araştırmaları 2008 yılı verilerine göre ülke genelindeki 15 ve üzeri yaştaki bireylerin tütün ve tütün mamülleri kullanma oranı yüzde 31,2 iken, 2012 yılında bu oran yüzde 27,1'e gerilemiştir. 25-34 yaş aralığında bu oran 2008 yılında %40,3 iken, 2012 yılında %34,9'dur. 35-44 yaş aralığında ise bu oran 2008 yılında %39,6 iken, 2012 yılında %36,2'dir (Küresel Yetişkin Tütün Araştırması, 2012 - TÜİK). 2012 yılında tütün ve tütün mamülleri kullanma oranı 15-17 yaş aralığında %13, 18-24 yaş aralığında %29, 25-44 yaş aralığında %40, 45-64 yaş aralığında %29, 65 yaş üstünde %10 olarak bildirilmiştir. Dört yıl içinde tütün kullanımında %13,4' lük bir düşüş vardır (Global Adult Tobacco Survey Atlas (GATS), 2015).

Dünya Sağlık Örgütü' nün (DSÖ), üye ülkelerin tütün kontrolüne yönelik aldığı önlemleri değerlendiren "2017 yılı Küresel Tütün Salgını" başlıklı raporunda Türkiye; DSÖ'nün tütün kontrolüne yönelik belirlediği MPOWER paketindeki düzenlemelerini en üst seviyede yerine getiren 8 ülke arasında yer aldı. Raporda, 2017'de dünya nüfusunun %67'sini oluşturan 4,7 milyar insanın halka açık yerlerde sigara içme yasağı ve sigara paketleri üzerinde sert uyarılar gibi tütün kontrol yasaları kapsamında korunduğu belirtildi. 2007'de ise bu rakamın dünyada 3,6 milyar kişi olduğu anımsatıldı. Söz konusu gelişimin hükümetlerin DSÖ'nün aldığı "kilit önlemleri" uygulamaya koymasıyla kaydedildiği vurgulandı. DSÖ, 31 Mayıs Dünya Tütünsüz Günü kapsamında yayınladığı raporda, tütün ürünleri tüketimine bağlı dünyada her yıl 7 milyondan fazla kişinin hayatını kaybettiğini, tütün ürünleri tüketiminin dünya ekonomisine yıllık maliyetinin 1 trilyon 400 milyar dolardan fazla olduğunu açıklamıştı.

Tablo2.2. 2007-2016 Tütün Kontrol Çalışması Başarısı



Who Report On The Global Tobacco Epidemic, 2017

2.1.3. Sigara Dumanının İçeriği

Modern sigara yoğun bir şekilde tasarlanmış ve optimize edilmiş nikotin verme sistemleri olup, üretimi, tütün, kağıt ve bir filtrenin yanı sıra bir dizi madde ve materyal içerir. 1970 öncesinde, tütün endüstrisi sigarada az miktarda katkı maddesi kullandı. Şu anda sanayi, sigara üretiminde 600 veya daha fazla katkı maddesi kullandığını kabul etmektedir (Rabinoff ve ark., 2007, Bates ve ark., 2010, Thielen ve ark., 2008, Deutsches Krebsforschungszentrum, Heidelberg. Increased health hazards due to additives of tobacco products – consequences for product regulation. Heidelberg, 2005). Tütün ürünlerine yaygın olarak ilave edilen maddeler arasında lezzet verici maddeler ve zenginleştiriciler (örneğin, kakao, meyan kökü, mentol, meyve özleri), nemlendiriciler (örn, Propilen glikol, gliserol, sorbitol), çeşitli şekerler ve amonyum bileşikler bulunmaktadır. Toplam olarak bu bileşenler "kaplamalar" olarak ifade edilir. Ayrıca, üretimin daha sonraki bir aşamasında, "üst tatlar" veya "soslar" olarak bilinen alkol bazında parfüm benzeri uçucu maddeler (örneğin, bitki

esans yağları) lezzetlerini arttırmak ve aroma paketlemek için tütün karışımlarına da uygulanır.

Sigara dumanında farmakolojik olarak aktif, sitotoksik, mutajenik, antijenik, ve karsinojenik olan 5000'in üzerinde madde bulunur (Tablo 2,3) (Talhout ve ark., 2011). DSÖ'ye bağlı Uluslararası Kansere Araştırma Örgütü'nün [International Agency for Research on Cancer (IARC)] 2003 yılında yayınladığı raporda sigara kullanan ve kullanmayan kişilerle yapılan epidemiyolojik çalışmalar sonucunda sigara dumanı Grup 1 karsinojen olarak gösterilmiştir (International Agency for Research on Cancer, 2003). Sigara dumanı; partikül ve gaz olarak iki faza ayrılmaktadır. Sigara dumanının her iki fazı Cambridge glass-fiber filtresi kullanılarak tanımlanmıştır. Sigara dumanı cam fiber filtreden geçerken içinde hapsolan kısım partikül fazı, bu filtreden geçen kısım ise gaz fazını oluşturmaktadır.

Partikül fazından nem ve nikotin kısmı ayrıldıktan sonra kalan kahverengi yapışkan madde katran olarak adlandırılır. Katran karsinojenik etkileri olan aromatik hidrokarbonlar içermektedir (Pryor WA ve Stone K, 1993). Sigaranın gaz fazının her gramında 1015'den fazla, partikül fazında ise 1017'den fazla serbest radikal bulunmaktadır (Ambrose JA ve Barua RS. 2004).

Karbonmonoksit (CO), nikotin ve serbest yağ asitleri ile kardiyovasküler hastalıklar arasında ilişki bulunmuştur. CO hipoksiye sebep olup miyokardı doğrudan hasara uğratmaktadır (Zevin ve ark., 2001). Fizyolojik dozlarda nikotin; periferik ve koroner vazokonstriksiyon, nabız artışı ve pıhtılaşma üzerinde etkisi olması nedeni ile iskemik kalp hastalığı patogeneğinde önemlidir (Ridker ve ark., 2001).

Tablo 2.3: Sigara Dumanındaki Bazı Kimyasal Maddeler

Partikül Fazı	Başlıca Etki	Gaz Fazı	Başlıca Etki
Tar (katran)	Mutajenik/karsinojenik	Karbonmonoksit	Oksijenin hemoglobine bağlanmasını bozar
Nikotin	Doza bağımlı uyarıcı veya parasempatik N-kolinerjik reseptörler üzerine depresör	Nitrojen Oksitler	irritan, proinflamatuvar, siliyotoksik
Aromatik hidrokarbonlar	Mutajenik/karsinojenik	Aldehitler	irritan, proinflamatuvar, siliyotoksik
Fenol	irritan, Mutajenik/karsinojenik	Hidrosiyamik Asit	irritan, proinflamatuvar, siliyotoksik
Kresol	irritan, Mutajenik/karsinojenik	Akrolein	irritan, proinflamatuvar, siliyotoksik
B -Naftilamin	Mutajenik/karsinojenik	Amonyak	irritan, proinflamatuvar, siliyotoksik
Benzo(a)piren	Mutajenik/karsinojenik	Nitrosaminler	Mutajenik/karsinojenik
Katekol	Mutajenik/karsinojenik	Hidrazin	Mutajenik/karsinojenik
İndol	Tümör hızlanması	Vinil Klorid	Mutajenik/karsinojenik
Karbazol	Tümör hızlanması		

Kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH) patofizyolojisinde, partikül ve gaz fazındaki birçok maddenin etkisi ile immun mekanizmaların bozulması, proteolitik enzimlerin aktive olması ve mukosilyer aktivitenin inhibisyonu önemlidir (Shapiro SD., 1999). Sigara dumanında bulunan benzopirenler mikrozomal epoksit hidrolazı arttırarak oksidanların uzaklaştırılamamasına neden olur ve hasara katkıda bulunur. Akrolein, asetaldehid, formaldehid, hidrojen siyanid ve fenol; mukosilyer fonksiyon üzerine toksik etkili olan ve inhibisyona neden olan sigara komponentleridir. Nikotin mukosilyer klirens üzerine düşük dozda stimulan, yüksek dozda depresan etki oluşturur (Tuder ve ark., 2002).

2.2. ATEROSKLEROZ

Aterosklerozis yaşamın erken döneminde arteriyel duvarda yağlı çizgilenme ile başlar (Tokgözoğlu L., 2003). Arterlerde görülen “aterom” veya “plak” olarak adlandırılan, fibrin ve yağdan oluşan kabarık görünümde yapısal lezyonlardan oluşur. Ateromlar, büyük çoğunluğunu kolesterolün oluşturduğu, fibröz bir şapka ile çevrili olan lipid çekirdeğinden oluşur. Ateroskleroz, Yunanca “athero” (lapa) ve “sclerosis” (sertleşme) sözcüklerinden türetilmiştir (Akçali Y., 1999).

Aterosklerozis erişkin yaşlarda asemptomatik olarak ilerleyen ve devam eden süreçte klinik bulgular veren kronik bir hastalıktır. Aterosklerozun oluşmasında ve gelişmesinde inflamasyon önemli bir yeri vardır ve çeşitli büyüme faktörleri, sitokinler, adezyon molekülleri bu inflamasyondan sorumlu tutulmaktadır (Tokgözoğlu, 2003). Koroner arter hastalığı, serebrovasküler hastalık (SVH) ve renal arter hastalığının oluşmasında ateroskleroz rol oynar (Viles-Gonzalez ve ark., 2004).

Endotel regülasyonunda NO, prostaglandinler, endotelden üretilen hiperpolarize edici faktörler, endotelin ve anjiyotensin II'yi içeren fakat bunlarla sınırlı olmayan otokrin ve parakrin medyatörlerin üretimi etkilidir. Bu maddeler vazodilatasyon ve vazokonstriksiyon, tromboz ve antikoagülasyon ile inflamasyon modülasyonu arasında bir denge sağlar. Yapısal olarak endotelyal NO sentaz (eNOS) veya NOS III tarafından üretilen NO, en etkili vazodilatatördür (Rees DD., 1989). Bu aktivite modifikatörleri NO'nun biyoyararlanımının ince modülasyonuna izin verir (Moncada S, Higgs A., 1993). Anjiyotensin II ve endotelin gibi güçlü vazokonstriktörler, vasküler fonksiyonun endotel modülasyonunda bir denge ve kontrol mekanizması sağlamak için NO'nun etkilerini antagonize eder (Luft FC., 2002). NOS III tarafından NO'nun yapısal olarak üretilmesi önemli ölçüde birçok endotel fonksiyonuna katkıda bulunur (Rees DD., 1989). Endotelyal vazodilatatör işlev bozukluğu kavramı, aterosklerozlu hastalarda sağlıklı kişilerle karşılaştırıldığında gözlemlenen kan akışındaki değişikliklerden kaynaklanmaktadır. Sağlıklı bireylerde, eNOS'un aktivasyonu hem musküler damarlarında hem de direnç arteriollerinde vazodilatasyona neden olur. Aksine, aterosklerozlu hastalarda benzer stimülasyon periferik damarlarda zayıflamış vazodilatasyona neden olur ve paradoksal koroner arterlerde vazokonstriksiyon olur, dolayısıyla NO'nun biyoyararlanımında bir düşüş olur (Lieberman ve ark., 1996). Bu sonuçlara

dayanılarak, endotel disfonksiyonun hastalığın gelişimi ve ilerleyişinin ayrılmaz bir parçası olduğuna inanılmaktadır. NO'nun biyoyararlanımı azalır ve anjiyotensin II gibi vazokonstriktör üretiminde artış olur, tromboz ve ateroskleroz gelişimine elverişli bir ortam yaratır (Loscalzo, 2001). Endotel hücreleri, nükleer faktör B ve aktivatör protein-1 gibi intraselüler transkripsiyon faktörleri kemokinler ve sitokinler üretmek suretiyle lökositlerin vasküler duvar içine alınması, yapışması ve diyapezinde önemli rol oynamaktadır (Hawiger, 2001) (Berk ve ark., 2001) (Rosenfeld, 1996) Aslında, bu süreçler doğan aterosklerotik lezyonların oluşmasında merkezi bir noktadır (Libby, 2000). NO, bu işlemlerin her birine karşı antagonize olurken, biyoyararlanımının zayıflaması ateroenez için uygun bir ortam yaratır. Dahası azalmış NO, vasküler düz kas proliferasyonunu ve migrasyonu artırarak, trombosit aktivasyonunu ve trombozunu arttırarak, muhtemelen intravasküler neovaskülarizasyona katılarak ve olumsuz lipid modifikasyonunu destekleyerek, lezyon ilerlemesine eğilimi arttırır (Loscalzo, 2001) (Vallance, 2001). Lezyonlar geliştikten sonra, endotel disfonksiyonu klinik olayların gelişimini şiddetlendirebilir. Bozulmuş endotel, anormal olarak vasküler perfüzyonu azaltabilir, plak stabilitesini azaltan faktörler üretebilir ve plak rüptürüne trombotik yanıtı arttırır (Radomski, 1987) (Diodati ve ark., 1998).

Ateroskleroz oluşumunda; değiştirilebilir ve değiştirilemeyen risk faktörleri vardır. Hipertansiyon, sigaranın kesilmesi, obezite ve hiperkolesterolemi değiştirilebilir risk faktörleri; genetik yatkınlık ve erkek cinsiyet değiştirilemeyen risk faktörleridir. Bunların dışında da birçok neden aterosklerozun gelişimine neden olabilir. Ateroskleroza bağlı gelişen mortalite ve morbiditeye neden olan hastalıklar sıralamasında en sık görülen koroner kalp hastalığı (KKH), inme ve periferik damar hastalıkları olmak üzere üç ana başlığa ayrılmaktadır.

Aterosklerotik plakların oluşması, gelişmesi ve aktivasyonu; metabolik, inflammatuar, hemodinamik ve hemostatik faktörler arasındaki etkileşimle oluşur.

Ateroskleroz patogeneğinde rol oynayan faktörler;

- Endotelyal disfonksiyon
- İnflammatuar ve immünolojik faktörler
- Lipit metabolizmasındaki anormallikler

- Enfeksiyon ajanları (Chlamidya pneumoniae, Cytomegalovirus, H.pylori)
- Sigara içimi
- Sedanter yaşam
- Hipertansiyon
- Diyabetes mellitus
- Artmış homosistein düzeyi
- Fibrinojen
- Bozulmuş fibrinoliz (PAI-1 artışı, α -2 antiplazmin artışı, t-PA azalması)
- Platelet reaktivitesi

Ateroskleroz lezyonlarının klinik ilerleme sürecini 1995 'te Amerikan Kalp Birliği Damar Lezyonları Komitesi (American Heart Association, AHA) sekiz değişik safhaya ayıran bir sınıflama oluşturmuştur. Bu sınıflamanın özelliği; morfolojik değişiklikler, klinik sonuçlar ve damar duvarındaki adaptif intima kalınlaşması gibi fizyolojik değişiklikleri içermesidir (Sary ve ark., 1995).

Tablo 2.4: Aterosklerozun Klinik Evreleri, American Heart Association (AHA) Sınıflaması, 1995

Plak Tipi	Plak Karakteristiği	İlişkili Klinik Sendrom
1-İntimal Kalınlaşma	Köpük hücrelerinin infiltrasyonu	Asemtomatik
2- Yağlı çizgilenme	İnfiltrate makrofaj ve düz hücrelerinin içinde lipid birikimi	Asemtomatik
3- Preaterom	Ekstraselüler lipid birikimi ve bağ dokusu artışı	Asemtomatik
5a-Fibroaterom	Fibröz tabakalı aterom	Stabil angina pectoris
5b-	Lipid çekirdeğinde yaygın kalsifikasyon bulunan aterom	Stabil angina pectoris veya asemtomatik
5c-	Fibröz aterom veya organize mural trombüs	Stabil angina pectoris veya asemtomatik
6-Komplike lezyon	İntramural hemoraji ve/veya trombüs olan, yırtılmış tip	Akut koroner sendromlar veya asemtomatik lezyon

Endotel Disfonksiyonu; nitrik oksit üretiminde bozulma ve/veya endotel kaynaklı endotelin-1 (ET-1), angiotensin ve oksidanlar gibi gevşeme ve kasılma faktörleri arasındaki dengesizliğe bağlı gelişir. NO; argininin NO sentetaz enzimi ile NO ve L-sitruiline yıkılması ile elde edilir. NO; endotel kaynaklı gevşetici faktörler arasında ve vasküler tonusun ve vazodilatasyonun ayarlanmasında önemli rol oynar. NO vazodilatör etkinin yanı sıra, vasküler hasar, inflamasyon ve trombozise karşı koruyucudur. NO lökositlerin endotele adezyonunu inhibe eder, vasküler düz kas hücrelerinin nonproliferatif konumda kalmasını sağlar ve trombosit agregasyonunu sınırlar (Gauthier ve ark., 1995).

2.1.1. Epidemiyoloji

Kardiyovasküler hastalıklar, tedavideki gelişmelere paralel olarak daha ileri yaşlarda görülmesine rağmen hala ölümlerin en önemli nedenleri arasındadır. Dünya Sağlık Örgütü verilerine göre 17.7 milyon insan yani ölümlerin % 31'ini KVH' ler oluşturmaktadır. Bu ölümlerin %75 ten fazlası düşük gelirli ve orta gelirli ülkelerde görülmektedir. Kardiyovasküler hastalık ölümlerin %80 i kalp krizi ve inmelere kaynaklanmaktadır.

Türkiye İstatistik Kurumu 2016 verilerine göre Türkiye’de 162 bin 876 ölümün nedeni dolaşım sistemi hastalıklarına bağlı olarak gelişti. 2016 yılında dolaşım sistemi hastalıkları nedeniyle gerçekleşen ölümlerin %40,5’i iskemik kalp hastalığından, %23,6’sı ise serebrovasküler hastalıktan kaynaklandı.

Tablo2.5. Dolaşım Sistemi Hastalıklarından Ölümlerin Alt Gruplara Göre Dağılımı, 2015, 2016

	2015 ⁽¹⁾		2016	
	Sayı	(%)	Sayı	(%)
Dolaşım Sistemi Hastalıkları	159 194	100,0	162 876	100,0
İskemik Kalp Hastalığı	64 692	40,6	65 897	40,5
Serebro-Vasküler Hastalık	38 648	24,3	38 395	23,6
Diğer Kalp Hastalığı	32 411	20,4	36 317	22,3
Hipertansif Hastalıklar	15 446	9,7	14 369	8,8
Diğer	7 997	5,0	7 898	4,8

⁽¹⁾ 2015 yılı verileri idari kayıtların güncellenmesi nedeniyle revize edilmiştir. (TUIK)

2.2.3. Sigara ve Ateroskleroz

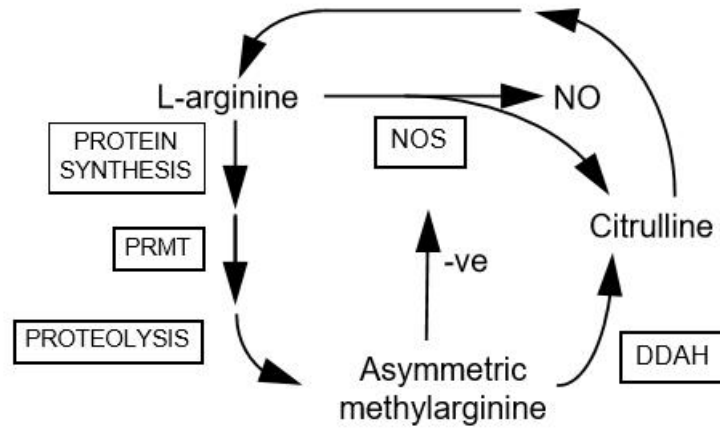
Aterosklerozun en önemli risk faktörlerinden biri sigara kullanımıdır ve ülkemizde kullanımının fazla olmasından ötürü oldukça önem arz etmektedir. Sigara kardiyovasküler hastalık riskini iki kat artırmaktadır. Bu risk, içilen sigara miktarı ile doğru orantılıdır. Miyokard infarktüsü (MI) ve kardiyak ölüm riskinin sigara içenlerde içmeyenlere göre erkeklerde 2.7, kadınlarda 4.7 kat daha fazla olduğu gösterilmiştir (Wilhelmsson ve ark., 1975). Pasif sigara içicilerinde kardiyovasküler riskler artmaktadır. MI geçiren hastaların sigaraya devam etmesi halinde reinfarktüs ve ani ölüm riski artar. Oysa MI geçiren hastalarda sigara bırakıldıktan sonra birinci yılda risk yarıya düşmekte, ikinci yıl içinde de risk hiç içmeyenler düzeyine inmektedir (Pasternak ve ark., 1996).

Sigara HDL kolesterol seviyesini düşürmekte ve LDL kolesterolün oksidasyonunda, trombosit agregasyonunda artışa ve arter endotelinin hasarına sebep olmaktadır. Kanın fibrinojen seviyesinin ve viskozitesinin sigara içenlerde arttığı gösterilmiştir.

2.3. ADMA

Asimetrik dimetilarginin (ADMA) endotelial disfonksiyon ve aterosklerozun aracıcısı olarak bilinen endojen bir nitrik oksit sentaz (NOS) inhibitörüdür. ADMA, protein arginin N-metil transferazlar (PRMT'ler) vasıtasıyla hücre içi proteinlerde arginin kalıntılarının metilasyonu ile üretilir. Bu proteinler hidrolize edildiğinde ADMA salınır. ADMA idrarla atılır, ancak ADMA klirensinin birincil yolu, dimetilarginin dimetilaminohidrolaz (DDAH) tarafından enzimatik bozunumdur.

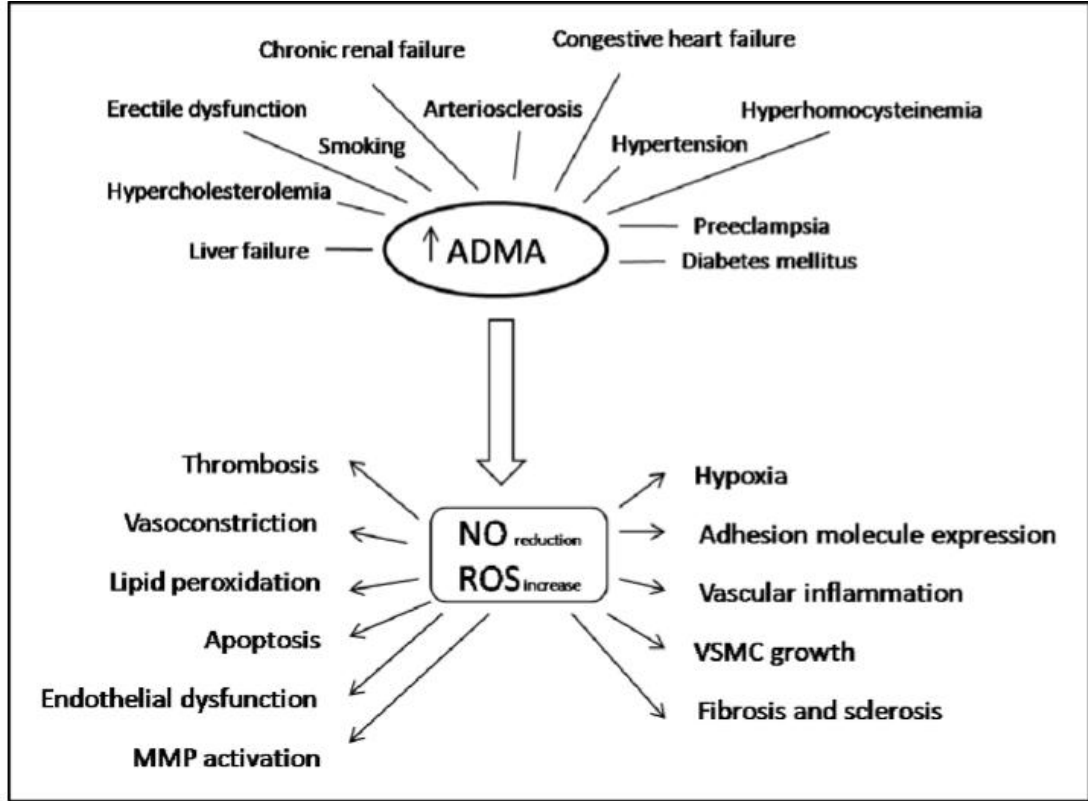
Dolaşımdaki ADMA seviyeleri, hiperkolesterolemi, arteriyel hipertansiyon, diabetes mellitus, hiperhomosisteinemi, yaş ve sigara gibi kardiyovasküler risk faktörleri ile ilişkilidir. İnsanlarda, ADMA'nın uygulanması vasküler dirençte (Kielstein ve ark., 2004), vasküler uyumda bir azalmaya, serebral kan akımında zayıflamaya (Kielstein ve ark., 2006), sodyum retansiyonunda bir artışa ve kalp debisinde azalmaya neden olur (Kielstein ve ark., 2004). Dahası insanlarda, plazma ADMA, karotid arterin anormal kalınlaşmasıyla koreledir (Miyazaki ve ark., 1999). Seçilmiş hasta popülasyonlarında plazma ADMA düzeylerini mortaliteye ilişkin çalışmaların önerdiği gibi vasküler fonksiyon ve yapısındaki bu anormal değişiklikler, istenmeyen kardiyovasküler olaylara neden olduğu düşünülmektedir.



Şekil 2.1 : NO Üretiminin DDAH (dimetilarjinin dimetilaminohidrolaz) Tarafından Düzenlenmesi

Miyazaki ve arkadaşlarının 26-77 yaş aralığında koroner ve periferik arter hastalığı olmayan 106 hastada yaptıkları çalışmada kademeli regresyon analizi, plazma ADMA düzeylerinin karotid arterin intima-media kalınlığı ile (yüksek çözünürlüklü ultrasonografiyle ölçülmüş olarak) anlamlı şekilde korele olduğu gösterilmiştir (Miyazaki ve ark., 1999).

Dorota Szpak ve arkadaşlarının 2013 yılında KAH' lı 181 hasta (53 kadın ve 128 erkek), yaşları 60 ± 8 , 102 si aktif sigara içen (%56.3) hastalarla yaptığı çalışmada plazma ADMA, trombomodulin (TM) ve plazminojen aktivatör inhibitörü-1 (PAI-1) düzeylerini ve serum kotinin düzeyleri çalışılmış olup aktif sigara içenlerde plazma ADMA düzeyleri, sigara içmeyenlerle karşılaştırıldığında ($0.60 \pm 0.09 \mu\text{mol} / \text{l}$ 'e karşı $0.49 \pm 0.08 \mu\text{mol} / \text{l}$, $p < 0.001$) daha yüksek bulunmuştur. Bu çalışma; ileri KAH'da uzun süren endotel hasarına rağmen, devam eden sigara içimi artmış ADMA ile endotel hasarını arttırabilen fibrinoliz inhibisyonu ile ilişkili olabileceğini göstermiştir (Szpak ve ark., 2013).



Şekil 2.2 : Artan ADMA konsantrasyonu ile ilişkili olduğu bildirilen klinik koşulları özetleyen akış şeması ve kardiyovasküler hastalıkların altında yatan dokulardaki patofizyolojik değişikliklere kardiyovasküler risk faktörlerini ilişkilendirmede ROS ve ADMA'nın etkileşimli rolü. ROS: reaktif oksijen türleri; MMP: matris metalloproteinaz; VSMC: vasküler düz kas hücresi

2.4. ADROPİN

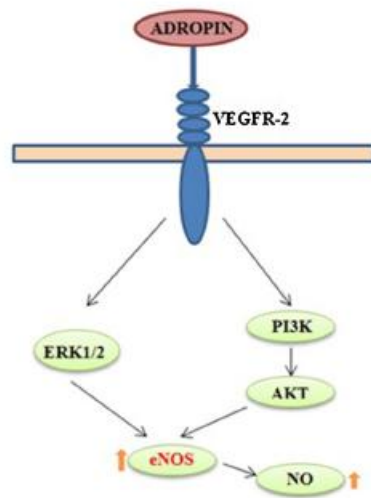
Adropin, 2008 yılında Kumar ve arkadaşları tarafından keşfedilen bir peptid hormondur. Bu protein 76 aminoasitten oluşur. İnsanlar, fareler ve sıçanlardaki bu proteinin aminoasit dizisi aynıdır. Bu zayıf anlaşılan peptidin tam fizyolojik rolleri hakkındaki bilgimiz gelişmeye devam ederken, yeni veriler, enerji homeostazında ve glikoz ve yağ asidi metabolizmasının kontrolünde bir rolü olduğunu düşündürmektedir. Bu protein öncelikle karaciğerde ve merkezi sinir sisteminde ifade edilen Enho geni tarafından kodlanır. Adropin sekresyonunun düzenlenmesi tartışmalıdır. Adropin immün reaktivitesi, insan dolaşımı, insan olmayan primatlar ve kemirgenlerdeki birçok laboratuvar tarafından bildirilmiştir. Bununla birlikte, son zamanlarda adropinin hücre-hücre iletişimini modüle eden membrana bağlı bir protein olduğu ileri sürülmüştür. Ayrıca adropin beyin, serebellum, karaciğer, böbrek, kalp, pankreas, ince bağırsak, endotel hücreleri, kolostrum ve vücut sıvılarında tespit edilmiştir. Önceki araştırma ile gösterilen protein seviyesi, çeşitli

fizyolojik ve patofizyolojik koşullarda değişiklikler yapar. Adropin, karbonhidrat lipid metabolizması, metabolik hastalıklar, merkezi sinir sistemi fonksiyonu, endotel fonksiyonu ve kardiyovasküler hastalıklarla ilgilidir. Bu ilginç proteinin rolü ve etki mekanizması tam olarak bilinmemektedir.

Vasküler endotel hücrelerinde eksprese edilen adropin, endotel nitrik oksit sentaz (eNOS) aktivasyonu yoluyla nitrik oksit (NO) üretimini hızlandırır; Buna göre, adropin endotel fonksiyonuyla ilişkili olabilir (Lovren ve ark., 2010). Adropin, endotel disfonksiyon arasındaki ilişkiyi ilk vurgulayan Lovren ve arkadaşlarıdır.

Obezite ve metabolik sendromlu hastalarda dolaşımdaki adropin düzeylerinin sağlıklı erişkinlere kıyasla azaldığı tespit edilmiştir (Butler ve ark., 2012). Obez farelerde yüksek yağlı diyetle indüklenen obezite, dolaşımdaki düşük adropin düzeyiyle ilişkilendirilmiştir (Kumar ve ark., 2012). Bu nedenle, obezitenin dolaşımdaki adropin düzeylerinde bir azalmaya neden olduğu ve bunun sonucunda arteriyel sertleşmeyi sağladığı sonucuna varılmıştır.

Lingzhen Wu ve arkadaşlarının 2014’ te yaptığı çalışmada koroner anjiyografi yapılan koroner arter hastalığı şüphesi olan toplam 392 hasta tip 2 diyabet hastalığı olan ve diyabet hastalığı olmayan gruplara ayrılarak, Tip 2 diyabetik hastalarda serum adropin düzeyi, diyabetik olmayan hastalara göre anlamlı derecede düşük bulunmuştur. Bu durum serum adropinin koroner aterosklerozun yeni bir belirteci olarak kullanılabileceğini düşündürmüştür.



Şekil 2.3: Endotelyumda Adropin Sinyal Yolağını Gösteren Bir Akış Şeması

Zhao LP ve arkadaşlarının 2015 yılında yaptığı çalışmada stabil koroner arter hastalığı (SCAD) olan 116 hasta ve koroner arter hastalığı olmayan 116 kontrol hastası ile yaptığı çalışmada SCAD' lı hastaların serum adropin düzeyleri kontrol grubuna göre düşük bulunmuştur. SCAD' lı hastalarda serum adropin düzeyinin düşük olması adropin ve koroner ateroskleroz arasında yakın ilişki olduğu kanısı oluşturmıştır (Zhao ve ark., 2015).

2.5. TOTAL ANTİOKSİDAN STATUS (TAS), TOTAL OKSİDAN STATUS (TOS)

Oksidatif stres; vücudumuzda oksidatif-antioksidatif dengenin oksidanlar lehine bozulması sonucu meydana gelen patolojik bir durumdur. Oksidatif stresin toplam değeri; total oksidatif stres veya total oksidan status/seviye (TOS) olarak ifade edilir. Bu durum, aşırı reaktif oksijen ve/veya nitrojen türlerinin üretimi veya antioksidan tampon mekanizmasının eksikliği sonucu oluşur.

Total antioksidan status (TAS), biyolojik sıvılarda mevcut olan antioksidanların membranları ve diğer hücrel komponentleri oksidatif hasara karşı koruma kapasitesinin bir göstergesidir (Mac Kinnon KL ve ark., 1999). Total antioksidan durumun ölçülmesi, antioksidanların yalnız ölçümünden daha değerli bilgiler verebilir. Çünkü TAS, serumda bulunan antioksidan özelliklere sahip maddelerin toplam aktivitesini yansıtır ve daha doğru bir yaklaşım sağlar (Erel, 2004).

2.6. YÜKSEK DUYARLILIKLI C-REAKTİF PROTEİN (hs-CRP)

İlk kez 1930 yılında Tillet ve Francis tarafından akut enfeksiyonu olan hastalarda Streptococcus pneumoniae'nin C polisakkaridine bağlanan bir madde olarak bulunmuştur. C-Reaktif Protein (CRP), interleukin-6 gibi proinflamatuvar sitokinlerin yüksek seviyelerini yansıtan düşük dereceli sistemik inflamasyonun belirleyici bir işaretidir. Önceleri sadece karaciğerden kaynaklandığı düşünülürken daha sonra adipositler, aterosklerotik lezyonlar, koroner arter düz kas hücreleri ve aort endotel hücrelerinde de üretildiği gösterilmiştir (Calabro ve ark.,2003)

C-reaktif protein, kardiyovasküler hastalıklarla ilişkisi gösterilmiş olan bir inflamasyon belirtecidir. Artmış CRP düzeylerinin endotel disfonksiyonu ve aterosklerozun ilerlemesi ile ilgili olduğu gösterilmiştir (Wild ve ark, Diabetes Care, 2004). Daha düşük konsantrasyonlardaki CRP düzeylerini ölçebilen yüksek

duyarlıklı (hs-CRP) testlerinin geliştirilmesi ile inflamasyon düzeyi düşük olan hastaların da saptanabilmesine olanak sağlamıştır. Bu sayede ateroskleroz gibi kronik hastalıkların inflamatuvar yapısının araştırılmasında giderek artan oranda kullanılması sağlanmıştır (Kraus ve ark., 2007, Pfutzner ve ark., 2006).

hs-CRP' nin kardiyovasküler hastalıkla olan ilişkisi 2 büyük araştırmada belgelenmiştir: the Physicians' Health Study ve the Women's Health Study. the Physicians' Health Study, başlangıçta hs-CRP'nin en yüksek çeyreğinde olanlarda; inme riski 2 kat, MI'nın 3 kat yüksek ve yüksek PAD riski 4 kat daha yüksekti. Dahası, hs-CRP ile ilişkili risk diğer KKH risk faktörlerinden bağımsızdı. Benzer sonuçlar, başlangıçta asemptomatik olan bir kadınlarla yapılan kohort çalışması olan the Women's Health Study' da bildirilmiştir. Risk, en yüksek hs-CRP seviyesinde % 75, en düşük hs-CRP seviyesinde %13 olarak hesaplanmıştır (Pearson ve ark., 2002) (Ridker ve ark., 1997) (Ridker ve ark., 1998).

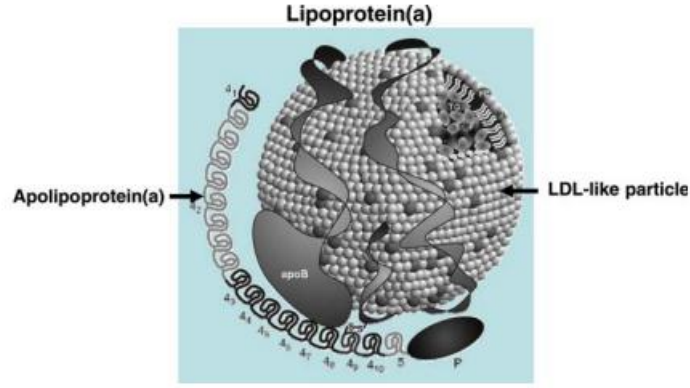
Mahmoud Al Rifai ve arkadaşlarının 2017 yılında 843 sigara içen hastalarla yapılan çalışmasında hs-CRP, IL-6, fibrinojen ve içilen sigara sayısı anlamlı derecede ilişkili bulunmuştur. Sigara içme yoğunluğu, özellikle sistemik inflamasyon belirteçleri olan KVVH' nın erken biyolojik belirteçleri ile özellikle hs-CRP ile ilişkilendirilmiştir (Mahmoud ve ark., 2017).

Amerikan Kalp Cemiyetinin önerdiği hs-CRP değerlendirmesinde;

<u>hs-CRP düzeyi</u>	<u>Kardiyovasküler risk</u>
< 1 mg/ L	Düşük risk
1-3 mg/ L	Orta risk
> 3 mg/ L	Yüksek risk

2.7. LİPOPROTEİN-A [Lp(a)]

Lipoprotein (a), bir molekül apolipoprotein B100 ve bir disülfid bağı ile eklenmiş ek bir protein olan apolipoprotein (a) içeren kolesterol açısından zengin LDL parçacıklarından oluşan bir plazma lipoproteinidir. Yüksek Lp (a) seviyeleri, Apolipoprotein (a) plazminojen ve plazmin ile yapısal homolojiye sahip olmakla birlikte fibrinolitik aktiviteye sahip olmadığı ve plazminojen, plazmin ile uyumlu olduğu için protrombotik / anti-fibrinolitik etkiler yoluyla kardiyovasküler hastalık riskini potansiyel olarak artırabilir.



Şekil 2.4: Lipoprotein(a), apolipoprotein(a)'nın kovalent olarak bağlı olduğu LDL benzeri bir parçacıktan oluşur. LDL benzeri kısım, fosfolipidler, serbest kolesterol ve tek bir apolipoprotein B molekülüyle çevrelenmiş bir kolesterol esterleri ve trigliseridlerin merkezi bir çekirdeğinden oluşur.

Lp(a) prematur ateroskleroz için bağımsız risk faktörüdür. Plazma düzeyi, yüksek oranda genetik olarak belirlenmektedir. Kadınlarda konsantrasyonu menapozu izleyen dönemde belirgin olarak artar ve yaşlı bayanlarda serum kolesterol değeri ile bağımsız risk faktörü olabilir (Henrich ve ark., 1991).

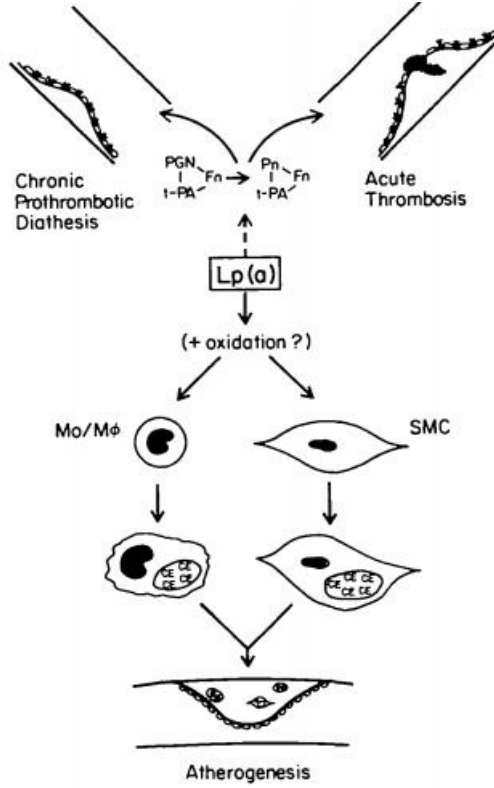
Lp(a)nın yapısı plazminojene çok benzemektedir. Lp(a) trombotik ve aterojenik aktiviteyi çok artırmaktadır. Yapılan çalışmalar Lp(a)nın fibrine bağlanmak için plazminojen ile yarıştığı ve fibrinolizisi inhibe ettiğini ortaya koymuştur (Harpel ve ark., 1989, Loscalzo 1990).

Artmış Lp(a) seviyeleri ile artmış kardiyovasküler hastalık (KVH) / koroner kalp hastalığı (KKH) riski arasında sağlam ve spesifik ilişki vardır. İlişki, LDL veya non-HDL düzeylerine bağımlı değildir. Mekanik olarak, apolipoprotein (a) hem plazminojen hem de plazmine benzemektedir ancak fibrinolitik aktiviteye sahip değildir, ama ateroskleroza hızlandırabilir, çünkü LDL gibi Lp(a) kolesterolde zengindir. (Borge ve ark., 2010)

Myokard enfarktüsü veya inmeden sonra Lp(a)nın bir akut faz reaktanı olarak hareket ettiği görülmekte ve olaydan 1 ay sonrasına kadar dahi Lp(a) düzeyleri sabit kalmaktadır.(Woo ve ark., 1990) (Slunga ve ark., 1992)

Kostner ve arkadaşlarının 1991 yılında; 40-60 yaşları arasında akut MI geçiren hastalarda ve 107 kişilik kontrol grubunda yaptığı çalışmada Lp(a) düzeyleri karşılaştırılmıştır. Lp(a) değeri 30 mg/dl nin üzerinde olanlarda MI riskinin 1.75 kat, 50 mg/dl nin üzerinde olanlarda 2.3 kat arttığını tespit etmişlerdir. Bu çalışmada Lp(a)nın TK, TG, HDL ile korelasyonu olmadığı, 30 mg/dl nin üzerindeki Lp(a)

değerlerinin MI için bağımsız risk faktörü olduğunu rapor etmişlerdir (Kostner ve ark., 1991).



Şekil 2.5 : Aterotrombotik hastalık oluşumunda Lp (a) 'nın varsayımsal rolü. Lp (a) 'nın hem trombotik süreçler hem de aterojenik süreçler üzerindeki etkisi gösterilmektedir. Bu varsayımsal şemada, L (a) 'nın, ateromatöz lezyonun kronik protrombotik diyatezi ve plak aktivasyonundan sonra oluşan akut trombotik olayı etkilediği ve plazminojenin doku tipi plazminojen aktivatörü (t-PA) ile aktivasyonunu inhibe ettiği düşünülmektedir. apolipoprotein apo (B) içeren kolesterol açısından zengin bir parçacık olarak, damar duvarındaki köpük hücre formasyonu üzerindeki etkisi de tasvir edilmiştir. PGN: plasminojen, Fn: fibronektin, Pn: plasmin, Mo/MØ: monosit/makrofaj, SMC: düz kas hücresi, CE: kolesterol ester

Murat Sucu ve arkadaşlarının 2001 yılında yaptığı çalışmada; 45 yaş altı akut MI geçiren 92 hasta ve 30 kontrol grubu üzerinde homosistein ve Lp(a) bakılmış, 45 yaş altında sigara içiciliği ile total kolesterol/HDL oranı ciddi bağımsız risk faktörü olarak bulunmuştur. Homosistein sigara içenlerde yüksek bulunmuş, Lp(a) yüksekliğinin bu çalışmada bağımsız risk oluşturmadığı ama homosisteinin etkisini artırıcı özelliği olabileceği düşünülmüştür (Sucu ve ark., 2001).

2.8. KAROTİS İNTİMA-MEDİA KALINLIĞI (KIMK)

Karotis intima media kalınlığı (IMK), intima'nın luminal sınırı ile karotid arterin uzak duvarının medyanın dış sınırı arasındaki mesafeyi ölçmek için kullanılır ve B modunda ultrason görüntüsünde çift hatlı bir model olarak gösterilir. Karotis arteri, ortak karotid arter (CCA), bifurkasyon (ampul), harici karotid arter ve internal

karotid arter (ICA) olmak üzere dört bölümden oluşur. İMK, CCA, ampul ve ICA'da ölçülebilir (Pignoli ve ark., 1986).

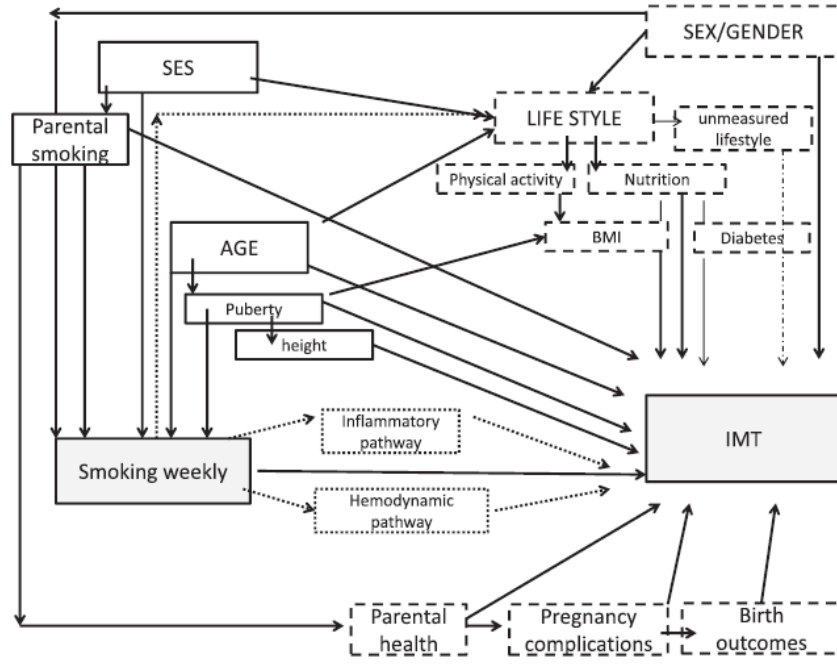
Ortak karotid arter (CCA) duvar intima media kalınlığı (İMK), kardiyovasküler olaylarla ilişkili noninvaziv bir ultrasonografi ölçümüdür (Den Ruijter ve ark., 2012). Karotid intima media kalınlığı (KİMK) ölçümünün, çok sayıda büyük çalışmada kardiyovasküler (CV) riski öngördüğü gösterilmiştir. İntima kalınlığındaki değişiklikler yaşlanma ve erken ateroskleroz ile ilişkili ve medianın kalınlığının yeniden şekillendirilmesi hipertansiyon ile ilişkilidir.

Klinik uygulamada, karotid arterin ultrasonografiyle değerlendirilmesi, dolaylı olarak KKH'yi saptamak ve önlemek için çok kullanışlı, basit ve güvenli bir yöntemdir.

Leyla Turğut ve arkadaşlarının 2012 de 120 si kadın 94 ü erkek olmak üzere 214 kişide yaptığı çalışmada tüm olgulara 64 kesitli bilgisayarlı tomografi anjiyografi (BTA) cihazı ile inceleme, KAH varlığı yönünden Gensini skorlaması (GS) yapılmış, bütün olgulara BTA sonrası, İMK açısından ana karotis arterin değerlendirilmesi için US cihazı ile bakılmıştır. Çalışmada GS ile yaş arasında, İMK değerleri ile plak varlığı ve GS arasında da anlamlı ilişki bulunmuştur. Ayrıca karotis arterde plak ya da İMK artışı şeklinde izlediğimiz aterosklerotik değişikliklerin KAH'ı öngörebileceği düşünülmüştür (Turğut ve ark., 2012).

Julia Dratva ve arkadaşlarının 2013 yılında sigara içen ve maruz kalan 288 adolanda yapılan çalışmasında karotis İMK ölçümü ile serum kolesterol seviyelerine bakılmıştır. Çalışma, ergenlerde ateroskleroz üzerine aktif tütün maruziyetinin olumsuz etkisini göstermektedir (Dratva ve ark., 2013)

Mandraffino ve arkadaşlarının 2014 yılında 260 genç sigara içen ve 60 kontrol grubunda yaptığı çalışmada plazma lipidleri, fibrinojen, CRP, interleukin-6 (IL-6), arteriyel sertlik (AS) ve KİMK değerlendirilmiş, dumana maruz kalma endeksi (SEIx) hesaplanmıştır. Fibrinojen, CRP, AS endeksleri, KİMK ve BDNF-mRNA, sigara içenlerde kontrollere kıyasla daha yüksek; HDL-C seviyeleri daha düşük, IL-6 düzeylerinde fark tespit edilmemiş olup, çalışmada elde edilen veriler intima media duvar kalınlaşması ve arteriyel sertleşme de dahil olmak üzere damar hasarını indüklemek, sürdürmek ve geliştirmek için, sigara içiciliğinin neden olduğu proaterojenik durum ile vasküler hasarın gelişimi ve progresyonu arasında bir bağlantı olduğunu göstermektedir (Mandraffino ve ark., 2014).



Şekil 2.6: Gençlerde Sigara ve KIMK Arasında Yönlendirilmiş Asiklik Grafik ve Potansiyel Yollar

2.9. VİSSERAL YAĞLANMA

Visseral yağlanma karın bölgesinde toplanan intraabdominal yağ dokusudur. Yağ dokusunun miktarı, lokalizasyonu metabolik etkileri açısından önemlidir. Çünkü vücut kitle indeksi (VKİ) aynı olan, farklı kişilerin vücutlarındaki toplam yağ miktarı her zaman aynı olmayabilir. Visseral yağ dokusu fazla olanlarda, toplam vücut yağından bağımsız insülin direnci ve metabolik sendrom riski fazladır. (Scaglione ve ark., 2010) (Despres ve ark., 2006)

Metabolik sendrom tanı kriterlerinden biri olan (erkeklerde daha sık görülen) abdominal obezitede (aşırı visseral yağlanma), başta ateroskleroz olmak üzere, kalp ve damar hastalıkları riski, kadınlarda daha sık gözlenen, gluteofemoral obeziteye göre daha fazla artmıştır (Poirier ve ark., 2002) (Grundy ve ark., 2004). Bu risk artışı, yağ dokunun miktarı kadar, lokalizasyonunun da ne kadar önemli olduğunu göstermektedir.

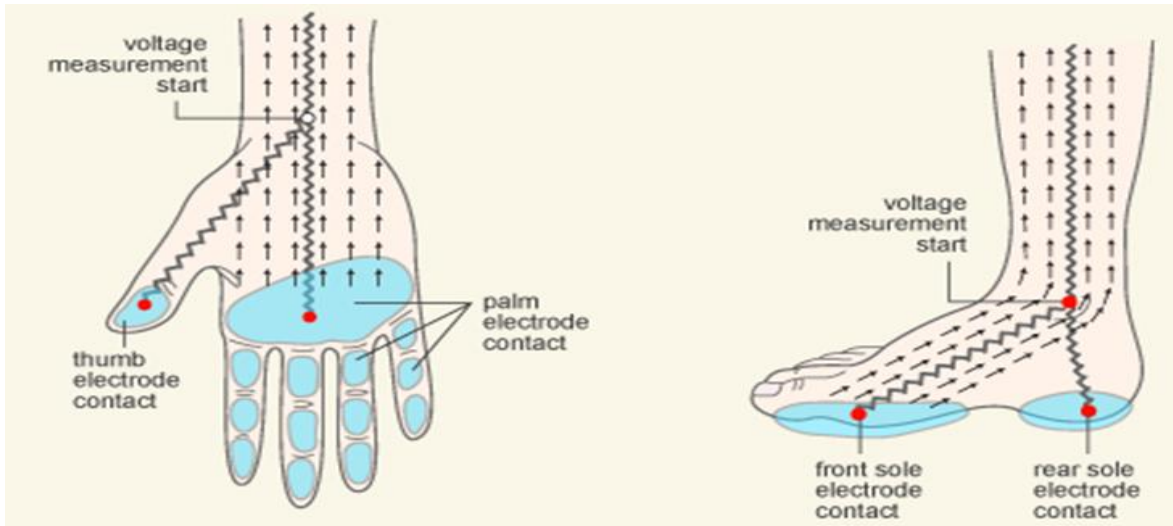
Visseral yağ miktarı, dolaylı veya direkt yöntemler kullanılarak ölçülebilmektedir. Klinik uygulamada en çok dolaylı yöntemler kullanılmaktadır (Berker ve ark., 2010)

2.9.1. VÜCUT KOMPOZİSYON ANALİZİ

Vücut yağ oranı ve dağılımını tespit etmenin 2 ana yöntemi; antropometrik yöntemler (Ağırlık ve boy, vücut kitle indeksi, cilt kıvrım kalınlığı ölçümü, bel çevresi, bel-kalça oranı) ve vücut yağ kitlesi ölçüm yöntemleri; Su altı ağırlığı ölçümü, Biyoelektrik impedans analiz (BİA), Bilgisayarlı tomografi (BT), Manyetik rezonans görüntüleme (MRI) ve Dual-enerji X-Ray absorpsiyometri (DEXA) dir. BMI ve bel kalça ölçümü gibi antropometrik yöntemler obezite durumu hakkında çabuk bilgi veren yöntemlerdir (Kurpad ve ark.,2003). Ancak bu yöntemler vücut kitlesi ile vücut yağını ayırmada yetersizdir (Key ve ark.,1993). Vücut yağ dağılımı ve komponentlerini göstermede BIA, DEXA ve BT gibi yöntemler daha değerlidir (Schon ve ark.,1998). DEXA ve BT yöntemlerini uygulamak zordur. Ayrıca bir miktar X ışını maruziyeti mevcuttur. Ancak BIA yöntemi hem kolay uygulanabilir, hem de hızlı ve zararsızdır (Hammond ve ark.,1994).

2.9.2. BİA YÖNTEMİ

Biyoelektrik impedans analiz yönteminde kişinin her 4 ekstremitesinde belli frekans ve amperde akım uygulanarak bu akımın ekstrasellüler sıvıda yavaş ve hücreler içindeki sıvı miktarına göre değişen hızlarda hareket etme yeteneğinden faydalanarak vücut kompozisyonları ölçülmektedir.



Şekil 2.7: Biyoelektrik İmpedans Analiz Yöntemi ile El ve Ayaktan Elektrotlar Yardımıyla Uygulanan Voltajın Şeması

Ortalama vücut hidrasyonu yaşa göre değişir; yeni doğanda %80; 10 yaşında %75, sağlıklı yetişkinde %73'tir (Fomon ve ark., 1982). Hücre dışı sıvı ya da 'hücre dışı sıvı/ total vücut suyu oranındaki artış ödem ya da malnütrisyonu gösterebilir. Hidrasyona bağlı akut değişikliklerden etkilendiklerinden dolayı BİA denklemleri ile total vücut suyu ve hücre dışı sıvı oranları hakkında kesin bilgi alınamamaktadır (Battistini ve ark.,1993). Çoklu frekans BİA yönteminde ise, vücut ağırlığında belirgin bir değişiklik olmasa bile bu tür değişikliklere duyarlıdır. Dolayısıyla anormal hidrasyonun olduğu durumlarda çoklu frekans BİA yöntemi tercih edilmelidir (Ellis ve ark., 1999). Martionelli ve arkadaşlarının yaptığı bir meta analize göre, çoklu frekans BİA yöntemi ile total vücut suyunun olduğundan fazla ölçülmediği saptanmıştır (Martinoli ve ark., 2003). Sağlıklı, obez ve kronik böbrek hastalarında çoklu frekans BİA yöntemi ile daha doğru sonuçlar elde edildiği gösterilmiştir.

Visseral adipoz doku (VAD) kompartımanının belki de tek patojenik yağ dokusu olabileceği, periferik tip yağlanma ile metabolik bozukluklar arasında ilişkinin ise daha az olduğu ileri sürülmektedir (Wajchenberg, 2000). Ancak bunun aksini iddia eden sonuçlar da vardır (Smith ve ark., 2001). Öte yandan halen daha klinik pratikte kullanılabilecek, adipozitenin göstergesi olabilecek basit, ucuz ve aynı zamanda MRG gibi altın standart yöntemlerin yerini alabilecek bir yöntem geliştirilmiş değildir. Segmental Multifrekans (SMF) BİA yöntemleri ise pratik olmaları ile bu açığı kapatacak potansiyele sahip görünmektedirler.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Araştırmanın Amacı ve Tipi

Sigara kardiyovasküler hastalıkların gelişmesinde önemli rolü olan bağımsız risk faktörlerinden biridir. Bu çalışmada sigara içen bireylerde kardiyovasküler riskin belirlenmesinde önemli olan ADMA, TAS, TOS, adropin, Lp(a) ve hs-CRP değerlerinin, karotis IMK ve visseral yağlanma ölçümünün sigara kullanma durumunda ve kullanımının bırakılmasının 3. aydaki değişimleri değerlendirilmiştir.

Çalışma prospektif tip araştırmadır.

3.2. Araştırmanın Yapıldığı Yer ve Evreni

Bu çalışma, Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi etik kurulunun 05.04.2017 tarihli ve 2017/116 sayılı kararı ile onaylanmıştır. Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi

Aile Hekimliği Ana Bilim Dalı Sigara Bıraktırma Polikliniği'ne başvuran gönüllü 80 sigara içen hasta alınmıştır. Bu çalışmaya 06.04.2017 tarihinde başlanmıştır.

3.3. Çalışmaya Alınmama Kriterleri

Çalışmaya kanser tanısı almış hastalar, multivitamin kullananlar, bilinen kardiyovasküler hastalık öyküsü olanlar ve 10 paket/yıl altında sigara kullanımı olanlar alınmadı.

3.4. Verilerin Toplanması ve Çalışmanın Yapılması

Çalışma öncesinde her katılımcıdan Dünya Tıp Birliğinin Helsinki Deklarasyonu'na uyumlu aydınlatılmış onam formu alındı.

Çalışmaya alınan bireylere Selçuk Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinatörlüğü tarafından sağlanan maddi kaynak ile ADMA, TAS, TOS, adropin, Lp(a) ve hs-CRP değerleri Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya A.D. laboratuvarında çalışılmıştır.

3.5. Anket Bilgileri

Katılımcıların sosyodemografik özellikleri ve KAH risk faktörlerini içeren bizzat hastaya yönlendirilen 24, toplamda 40 sorudan oluşan anket formu yüz yüze görüşme yöntemi ile dolduruldu (Ek-2). Ankette yer alan sosyodemografik değişkenler ve antropometrik parametreler aşağıdaki kriterlere göre düzenlendi:

- Katılımcıların boyları ayakkabıları çıkartılarak SECA 264 dijital boy ölçer kullanılarak ölçüldü. Kilo ölçümleri ceket ve üstteki fazla giysiler çıkartıldıktan sonra çıplak ayakla doğrudan segmental biyoelektriksel impedans analizi cihazıyla ölçüldü.

- Eğitim durumları sorgulanarak; okur-yazar, ilkokul, ortaokul, lise, üniversite ve üzeri olarak kategorize edildi.

- Kişilerin sigara içip içmediği ve sigara içen hastaların sigara içme özellikleri sorgulandı.

- Kişilerin ne sıklıkla spor yaptıkları; haftada 1 gün, haftada 2-3 gün, iki haftada 1 gün ve hiç şeklinde gruplanarak sorgulandı.

- Birinci derece akrabada tanı alan kalp hastalığı olup olmadığı evet/hayır şeklinde sorgulandı.

- Birinci derece akrabada tanı alan inme (serebrovasküler hastalık) öyküsü olup olmadığı evet/hayır şeklinde sorgulandı.

- Kişinin herhangi bir hastalığı olup olmadığı, ayrıca DM, hipertansiyon, hiperlipidemi, koroner arter hastalığı sorgulandı.
- Kişinin düzenli ilaç kullanıp kullanmadığı evet/hayır, varsa neler olduğu sorgulandı.
- Kişinin vitamin/mineral kullanımı evet/hayır şeklinde, varsa neler olduğu sorgulandı.
- Kişinin alkol kullanımı sorgulandı.
- Kişinin kanser tanısı alıp almadığı evet/hayır şeklinde sorgulandı.
- Kişinin beslenme özelliği; günde 2 öğün, günde 3 öğün, günde 2 ana ara öğün, günde 3 ana 3 ara öğün şeklinde sorgulandı.

3.5.1. Sigara İçme Özellikleri

Vaka grubundaki aktif sigara içen bireylerin sigaraya kaç yaşında başladığı, kaç yıldan beri sigara kullandığı, günde kaç tane sigara içtiği sorgulandı. Günde içtiği sigara miktarı ile kaç yıldır içtiği sayısal olarak çarpılarak paket/yıl miktarı hesaplandı.

Çalışmaya alınan bireylerin sigara içme özelliklerinin değerlendirilmesinde, tasnifinde ve bırakmada aşamalı değişim yönünden sınıflanması için ABD’de kullanılan Prochaska ve arkadaşlarının önerdiği soruların Türkçe sürümü ve bağımlılık puanlama ve sınıflamasında Fagerström Nikotin Bağımlılık Testi soruları kullanıldı (Prochaska JO 1991 ve Fagerström KO 1992).

Çalışmaya alınan bireylerin sigara içme durumlarının doğrulanma ve dışlanmasında ekspiryum havasında CO ölçümleri piCO Smokerlyzer Breath Bedfront Scientific cihazı ile ölçüldü. piCO Smokerlyzer Breath cihazı ekspiryum havasındaki CO düzeyini 0-100 ppm arasında ölçmektedir. CO düzeyi 5 ppm ve altı olanlar içmiyor olarak değerlendirildi. (Türkcan ve Çakmak 2004) .

3.6. Kan Örneklerinin Analizi

Kan parametrelerinin ölçüm yapılacağı cihazın, günlük, aylık ve 3 aylık standart bakım ve kalibrasyonları, anabilim dalı teknisyeni ve yetkili teknik servis elemanları tarafından düzenli olarak yapılmaktadır.

Çalışmaya katılan tüm bireylerden açlık venöz kan örnekleri santrifüj edildikten sonra serum/plazma örnekleri eppendorf tüplere konulup, -80°C’de çalışma anına kadar muhafaza edilmektedir. Rutin kan tetkiklerinden artan kanda

ADMA kromatografik yöntemle ABSciex Api 3200 LC/MS MS cihazı ile, TAS-TOS spektrofotometrik yöntemle Beckman Au5800 otoanalizöründe, adropin ELISA yöntemi ile ClarioStar cihazında ve lipo-a ELISA yöntemiye, hs-CRP ise nefelometrik yöntemle çalışılmıştır. Bütün kan parametreleri Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya AD laboratuvarında çalışılmıştır.

3.7. Karotis İntima-Media Kalınlığı (KIMK)

KIMK ölçümleri Radyoloji Anabilim Dalı tarafından 7.5 MHZ yüzeyel USG probu ile hasta yatar pozisyonda iken yapılmıştır. Her iki CCA' dan (ortak karotid arter) bifurkasyona 1 cm uzaklıktaki mesafeden ölçümler yapılmıştır.

3.8. Vücut Kompozisyon Analizi

In-Body 770 cihazı, visceral yağ dokusu içeriğini temsil eden iç organ yağ alanını 100 cm²'nin altında normal, 100 cm²'nin üstünde yüksek değer olarak hesaplamaktadır. Cihaz vücut kompozisyon ölçümünde DEXA ile %98,4 uyumluluk göstermektedir (Inbody 770 kullanma kılavuzu). Test aletine hastanın kimlik bilgisi, yaşı (yıl) ve cinsiyeti girilmiştir. Hastaların çıplak ayaklar ile aletin üzerine çıkması ve üzerinde ince kıyafetlerin kalması sağlanmıştır. Tetrapolar olan aletin metal kollarından hasta iki eli tutup, ayaklarını da çıplak olarak aletin üzerindeki metal işaretli alana basması sağlanmıştır. Yaklaşık 60 saniyelik bir süre içerisinde hasta sabit kalarak vücudun her 5 segmentinden (sağ kol, sol kol, gövde, sağ bacak, sol bacak) 6 farklı frekansta (1-5-50-250-500-1000 kHz) 30 impedans ölçümü, vücudun her 5 segmentinde 3 farklı frekans (5kHz, 50kHz, 250kHz) kullanarak 15 reaktans (Xc) ölçümü olarak test uygulanmış ve test sonrası veriler cihaza kaydedilip yazdırılmıştır.

3.9. Framingham Risk Skoru

Framingham risk skoru form şeklinde düzenlenip hastaların ilk muayenesi ve sigara bırakma sonrası 3. ayda hesaplandı. Risk skoru yüzde onun altı olanlar düşük risk, yüzde on ile yirmi arasında olanlar orta riskli ve yüzde yirminin üzerinde olanlar yüksek riskli olarak sınıflandırıldı (Greenland ve ark 2010).

3.10 İstatiksel Analiz

Tüm veriler SPSS 21.0 istatistik paket programı kullanılarak değerlendirilmiştir. Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu görsel (histogram ve

olasılık grafikleri) ve analitik yöntemlerle (Kolmogorov-Smirnov/Shapiro-Wilk testleri) kullanılarak incelendi. Tanımlayıcı analizler, normal dağılan değişkenler için ortalama ve standart sapma değerleri, normal dağılmayan değişkenler için ortanca (median) değerleri kullanıldı. Sonuçlar %95'lik güven aralığında, anlamlılık $p < 0.05$ düzeyinde değerlendirildi. Verilerin değerlendirilmesinde sayı, yüzde, ortalama, standart sapma kullanıldı. İki bağımsız grubun belli bir değişkene ait verilerini karşılaştırırken normal dağılan veriler için Student-t testi, normal dağılmayan veriler için Mann-Whitney U testi kullanıldı. Bir değişkenin iki farklı durumda gözlenen değerlerini karşılaştırırken normal dağılan veriler için Paired Sample-t testi, normal dağılmayan veriler için Wilcoxon testi kullanıldı. 3 ya da daha çok grup arasında, belirli bir değişkene dayalı olarak farklılık olup olmadığını belirlemek amacıyla normal dağılım gösteren gruplarda ANOVA testi, normal dağılım göstermeyen gruplarda Kruskal-Wallis testi yapıldı. Aralarında sebep-sonuç ilişkisi bulunan iki veya daha fazla değişken arasındaki ilişkiyi belirlemek ve bu ilişkiyi kullanarak o konu ile ilgili tahmin yürütmek için lineer regresyon analizi kullanıldı. Sayısal değişkenler arasındaki ilişkiyi belirlemek için Pearson ve Spearman's rho korelasyon analizleri yapıldı. Normal dağılan sayısal veriler için Pearson korelasyon testi, normal dağılmayan sayısal veriler için Spearman's rho korelasyon testi kullanıldı. Korelasyon katsayısı (r); 0,000-0,249 arası zayıf; 0,250-0,499 arası orta; 0,500-0,749 arası güçlü; 0,750-1,000 arası çok güçlü ilişki olarak değerlendirilmiş, önemlilik düzeyi olarak $p < 0.05$ alınmıştır.

4. BULGULAR

Başvuran 80 hastanın %22,5'i (n:18) kadın, %77,5' u (n:62) erkektir. Katılan 80 hastanın yaş ortalaması $41,5 \pm 11,0$ idi (min:21, max:67). Bunların %81,2'i (n:65) evli, %18,8'i (n:15) bekar idi. Çalışmaya katılan hastaların meslek dağılımları %6,3'ü (n:5) ev hanımı, %10'u (n:8) emekli, %47,5'i (n:38) memur, %10' u (n:8) esnaf-serbest meslek, %15'i (n:12) işçi, %8,8'i (n:7) özel sektör, %2,5'i (n:2) öğrenci idi. Eğitim durumları %28,8'i (n:23) ilkokul mezunu, %6,3'ü (n:5) ortaokul mezunu, %21,3'ü (n:17) lise mezunu, %43,8'i (n:35) yüksekokul ve üzeri idi. Hastaların ilk gelişte boy ortalaması $169,99 \pm 8,16$ m (min:153, max:193) idi. Kilo ortalaması $76,65 \pm 12,13$ kg (min:47,10 - max:100,50), VKI ortalaması $26,49 \pm 3,50$ kg/m² (min:17,2, max:33,70) idi. Hastaların vücut kitle indeksi (VKI) gruplaması yapıldığında; ilk gelişte %2,5'u (n:2) zayıf (<18,5), %28,8'i (n:23) normal (18,5-24,9), %58,8'i (n:47) fazla kilolu (25-29,9), %10'u (n:8) obezdi (≥ 30) (**Tablo 4.1**).

Hastaların %25'inin (n:20) kronik hastalığı vardı, %75' inin (n:60) kronik hastalığı yoktu. Hastaların %6,3'ü (n:5) hiperlipidemi, %7,5'i (n:6) hipertansiyon, %1,3'ü (n:1) diyabet tanısı ile takipliydi, takipli hastaların da %21,3'ü (n:17) düzenli ilaç kullanıyordu. Hastaların sadece %3,8'i (n:3) vitamin-mineral takviyesi alıyordu. Vitamin takviyesi alan 3 hasta da vitamin B12 alıyordu. Hastaların %80'i (n:64) alkol almıyordu, %13,8'i (n:11) yılda 1-2 kez, %6,3'ü (n:5) ayda 1-2 kez alkol alıyordu. Çalışmaya katılan hastaların spor yapma özellikleri; hergün %1,3 (n:1), haftada 2-3 gün %15 (n:12), haftada 1 gün %6,3 (n:5), ayda birkaç gün %2,5 (n:2), hiç spor yapmayanlar %75 (n:60) idi (**Tablo 4.2**).

Tablo 4.1: Çalışmaya Katılan Hastaların Sosyodemografik Bulguları

Sosyodemografik Bulgular			
	n	Ort±SS	%
Cinsiyet			
Erkek	62		77,5
Kadın	18		22,5
Yaş		41,5±11,06	
Boy (cm)		169,99±8,16	
Kilo (kg)		76,65±12,13	
VKİ (kg/m²)		26,49±3,50	
VKİ Kategorik			
Zayıf (<18,5)	2		2,5
Normal (18,5-24,9)	23		28,8
Fazla kilolu (25-29,9)	47		58,7
Obez (≥30)	8		10,0
Meslek Dağılımları			
Ev hanımı	5		6,2
Emekli	8		10,0
Memur	38		47,5
Esnaf-serbest meslek	8		10,0
İşçi	12		15,0
Özel sektör	7		8,8
Öğrenci	2		2,5
Eğitim Durumları			
İlkokul	23		28,7
Ortaokul	5		6,3
Lise	17		21,3
Yüksekokul ve üzeri	35		43,7
Medeni Durum			
Evli	65		81,2
Bekar	15		18,8
Toplam	80		100,0

Tablo 4.2: Çalışmaya Katılan Hastaların Hastalık, İlaç Kullanım ve Alkol Kullanım ve Spor Yapma Özellikleri

Sigara İçenlerin Hastalık, İlaç Kullanım, Alkol Kullanım ve Spor Yapma Özellikleri	n	%
Kronik Hastalık Durumu		
Var	20	25,0
Yok	60	75,0
Hiperlipidemi Tanısı		
Var	5	6,3
Yok	75	93,7
Hipertansiyon Tanısı		
Var	6	7,5
Yok	74	92,5
Koroner Arter Hastalığı Tanısı		
Var	0	0,0
Yok	80	100,0
Diyabet Tanısı		
Var	1	1,3
Yok	79	98,7
Düzenli İlaç Kullanımı		
Var	17	21,3
Yok	63	78,7
Vitamin Mineral Kullanımı		
Var	3	3,8
Yok	77	96,2
Alkol Alımı		
Hiç	64	80,0
Yılda 1-2 kez	11	13,7
Ayda 1-2 kez	5	6,3
Haftada 1-2 kez	0	0,0
Hergün	0	0,0
Spor Yapma Özellikleri		
Hergün	1	1,2
Haftada 2-3 gün	12	15,0
Haftada 1 gün	5	6,3
Ayda birkaç gün	2	2,5
Hiç	60	75,0
Toplam	80	100,0

Hastaların %22,5'inde (n:18) ailede kalp krizi öyküsü vardı, %12,5'inde (n:10) ailede inme öyküsü vardı.

Hastaların beslenme şekli sorgulandığında %21,3'ü (n:17) günde 2 ana öğün, %68,8'i (n:55) günde 3 ana öğün, %7,5'i (n:6) 2 ana-2 ara öğün, %2,5'i (n:2) ise günde 3 ana-3 ara öğün şeklinde besleniyordu.

Sigara içen hastaların sigara içme özellikleri **Tablo 4.3'**te gösterilmektedir. Hastaların sigara başlama yaşları ortalaması 17,5±3,978 (min:10, max:30), bir günde içilen sigara miktarı ortalaması 24,88±7,07 (min:10, max:40), sigara içme süresi (yıl) ortalaması 23,16±10,095 (min:5, max:52), paket/yıl ortalaması 27,4±12,667 (min:10, max:63), Fagerström Bağımlılık Puanı ortalaması 5,75±2,24 (min:1, max:10) idi.

Tablo 4.3: Çalışmaya Katılan Hastaların Sigara İçme Özellikleri

Sigara İçme Özellikleri (n:80)	Ort±SS	Ortanca	Minimum	Maksimum
Sigara Başlama Yaşları	17,5±3,97	17	10	30
Günde İçtikleri Sigara Sayısı	24,88±7,07	20	10	40
Sigara İçme Süresi (Yıl)	23,16±10,09	22,5	5	52
Paket/Yıl	27,4±12,66	24,5	10	63
Fagerström Bağımlılık Puanları	5,75±2,24	6	1	10

Fagerström bağımlılık puanları klasifiye edildiğinde; %10'u (n=8) çok düşük (0-2), %17,5'i (n=14) düşük (3-4), %13,8'i (n=11) orta (5), %35'i (n=28) yüksek (6-7), %23,8'i (n=19) çok yüksekti (8-10).

Tablo 4.4: Çalışmaya Katılan Hastaların Fager Klasifikasyonuna Göre Dağılımları

Fagerström Bağımlılık Puanları	n	%
Çok Düşük (0-2)	8	10,0
Düşük (3-4)	14	17,5
Orta (5)	11	13,8
Yüksek (6-7)	28	35,0
Çok Yüksek (8-10)	19	23,8
Toplam	80	100,0

Hastalar sigara kullanım paket/yıl a göre;10-20 paket/yıl, 21-40 paket/yıl, ≥ 41 paket/yıl şeklinde 3 gruba ayrıldı. Hastaların %37,5'i (n:30) 10-20 paket/yıl, %45'i (n:36) 21-40 paket/yıl, %17,5'i (n:14) ≥ 41 paket/yıl şeklinde geldi (**Tablo 4.5**).

Tablo 4.5: Çalışmaya Katılan Hastaların Paket/Yıl Dağılımları

Paket/Yıl	n	%
10-20 paket/yıl	30	37,5
21-40 paket/yıl	36	45,0
≥ 41 paket/yıl	14	17,5
Toplam	80	100,0

Çalışmaya katılan hastalardan %63,8 (n:51) kişiye vareniklin, %15 (n:12) kişiye bupropion, %8,8 (n:7) kişiye NRT (nikotin replasman tedavisi), %12,5 (n:10) kişiye de davranış değişikliği terapisi önerildi (**Tablo 4.6**).

Vareniklin tedavisi önerilen hastaların (n=51) sigara kullanım paket/yıl ortalaması $26,49 \pm 11,69$, günlük içilen sigara miktarı ortalaması $24,80 \pm 6,40$ idi. Bupropion tedavisi verilen hastaların (n=12) paket/yıl ortalaması $30,33 \pm 14,53$, günlük içilen sigara miktarı ortalaması $25,00 \pm 10,00$ idi. NRT tedavisi verilen hastaların (n=7) paket/yıl ortalaması $25,43 \pm 16,77$, günlük içilen sigara miktarı ortalaması $25,71 \pm 7,86$ idi. Davranış değişikliği terapisi önerilen hastaların (n=10)

paket/yıl ortalaması $29,90 \pm 13,31$, günlük içilen sigara miktarı ortalaması $24,50 \pm 6,85$ şeklindeydi. Tedavi grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu.

Tablo 4.6: Çalışmaya Katılan Hastalara Önerilen Sigara Bırakma Tedavisi ve Tedavi Gruplarının Paket/Yıl, Günlük İçilen Sigara Miktarı Özellikleri

Tedavi	n	%	Paket/Yıl Ort±SS (Ortanca)	f	p	Günlük İçilen Sigara Miktarı Ort±SS (Ortanca)	f	p
Vareniklin+D DT	51	63,8	26,49±11,69 (24)	0,479	0,698	24,80±6,40 (20)	0,044	0,988
Bupropion+D DT	12	15,0	30,33±14,53 (23,50)			25,00±10,00 (25)		
NRT+DDT	7	8,8	25,43±16,77 (22)			25,71±7,86 (20)		
Davranış Değişikliği Terapisi (DDT)	10	12,5	29,90±13,31 (27)			24,50±6,85 (20)		
Toplam	80	100,0	27,40±12,66 (24,50)			24,88±7,07 (20)		

ANOVA testi yapılmıştır.

Eğitim durumuna göre sigara içme özellikleri **Tablo 4.7** de verilmiştir. Buna göre paket/yıl özellikleri ilkokul mezunu olan kişilerde ortalama $32,65 \pm 12,265$, ortaokul mezunu kişilerde ortalama $36,40 \pm 14,01$, lise mezunu olan kişilerde ortalama $27,71 \pm 13,434$, yüksekokul ve üzeri eğitim alan kişilerde $22,51 \pm 10,595$ idi. Yapılan Kruskal-Wallis testine göre ilkokul mezunları ile yüksekokul ve üzeri eğitim alanlarda anlamlı farklılık vardı ($p=0,002$), yüksekokul ve üzeri eğitim alanlarda paket/yıl daha azdı.

Günlük içtikleri sigara miktarları; ilkokul mezunlarında ortalama $23,04 \pm 5,38$, ortaokul mezunlarında $24,00 \pm 11,40$, lise mezunlarında $25,88 \pm 7,95$, yüksekokul ve üzeri eğitim alanlarda $25,71 \pm 6,98$ idi ve iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p=0,684$).

Sigara başlama yaşları; ilkokul mezunlarında ortalama $16,70 \pm 2,63$, ortaokul mezunlarında $18,20 \pm 5,76$, lise mezunlarında $16,65 \pm 3,31$, yüksekokul ve üzeri eğitim alanlarda ortalama $18,34 \pm 4,64$ idi ve iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p=0,335$).

Sigara içme süreleri yıl olarak değerlendirildiğinde; ilkökul mezunlarında ortalama 29,70±9,64, ortaokul mezunlarında 27,80±2,58, lise mezunlarında 22,18±7,83, yüksekokul ve üzeri eğitim alanlarda 18,69±9,68 geldi ve yapılan ANOVA testine göre ilkökul mezunları ile yüksekokul ve üzeri eğitim alanlarda anlamlı farklılık vardı ($p<0,001$), yüksekokul ve üzeri eğitim alanlarda sigara içme süresi yıl olarak daha azdı.

Günlük içilen sigara miktarını <25 ve ≥ 25 tane sigara şeklinde 2 gruba ayırdığımızda; ≥ 25 tane sigara içen bireyler eğitim düzeyine göre değerlendirildiğinde ilkökul mezunu %11,2, ortaokul mezunu %2, lise mezunu %8,7 yüksekokul ve üzeri eğitim alanların oranı %20 olmaktadır.

Tablo 4.7: Sigara İçme Özelliklerinin Eğitim Durumu ile İlişkisi

Sigara İçme Özellikleri	İlkokul Mezunları Ort±SS (Ortanca)	Ortaokul Mezunları Ort±SS (Ortanca)	Lise Mezunları Ort±SS (Ortanca)	Yüksekokul ve Üzeri Ort±SS (Ortanca)	f $/x^2$	p
Paket/Yıl	32,65±12,26a (30)	36,40±14,01 (30)	27,71±13,43 (25)	22,51±10,59b (20)	14,569	0,002
Kaç Tane Sigara	23,04±5,38 (20)	24,00±11,40 (20)	25,88±7,95 (20)	25,71±6,98 (20)	1,494	0,684
Başlama Yaşı	16,70±2,63 (17)	18,20±5,76 (18)	16,65±3,31 (16)	18,34±4,64 (18)	3,393	0,335
Kaç Yıldır İçiyor*	29,70±9,64a (30)	27,80±2,58 (29)	22,18±7,83 (23)	18,69±9,68b (16)	7,333	<0,001

Kruskal-Wallis Testi

*ANOVA Testi

Sigara içme özellikleri ile IMK ve Framingham Risk Skoru değerlendirilmesi **Tablo 4.8'** de verilmiştir. Buna göre paket/yıl, IMK arasında orta güç düzeyinde pozitif yönde korelasyon tespit edildi (Sağ IMK $r=0,253$, $p=0,024$), (Sol IMK $r=0,308$, $p=0,005$). Framingham Risk Skoru ile güçlü pozitif korelasyon tespit edildi ($r=0,633$, $p<0,001$).

Sigara içme süreleri (yıl) ile IMK arasında pozitif yönde orta düzeyde korelasyon tespit edildi (sağ IMK $r=0,435$, $p<0,001$) (sol IMK $r=0,470$, $p<0,001$). Framingham Risk Skoru ile güçlü pozitif korelasyon tespit edildi ($r=0,720$, $p<0,001$).

Günlük içtikleri sigara miktarı ile IMK arasında orta güç düzeyinde pozitif yönde korelasyon vardır (sağ IMK $r= -0,403$, $p<0,001$) (sol IMK $r= -0,367$,

$p=0,001$). Framingham Risk Skoru ile orta düzeyde negatif yönde korelasyon tespit edildi ($r=-0,250$, **$p=0,026$**).

Sigara başlama yaşları ile IMK ve Framingham Risk Skoru arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon tespit edilmedi.

Framingham Risk Skoru ile IMK korelasyonuna baktığımızda orta düzeyde pozitif yönde korelasyon görüldü (sağ IMK $r=0,305$, **$p=0,006$**) (sol IMK $r=0,404$, **$p<0,001$**).

Tablo 4.8: Sigara İçme Özellikleri ile IMK ve Framingham Risk Skoru İlişkisi

		Sağ IMK	Sol IMK	Framingham Risk Skoru
Paket/Yıl	r	0,253	0,308	0,633
	p	0,024	0,005	<0,001
Sigara İçme Süresi (Yıl)	r	0,435	0,470	0,720
	p	<0,001	<0,001	<0,001
Başlama yaşı	r	0,118	0,081	0,078
	p	0,296	0,477	0,490
Framingham Risk Skoru	r	0,305	0,404	1
	p	0,006	<0,001	.

Spearman Korelasyon

Sigara içme özellikleri ile kan parametrelerinin korelasyonu **Tablo 4.9** da verilmiştir. Çalışmamızda paket/yıl ile; total kolesterol arasında pozitif yönde orta düzeyde korelasyon ($r=0,262$, **$p=0,019$**), LDL arasında pozitif, zayıf düzeyde korelasyon ($r=0,238$, **$p=0,034$**), TSH arasında negatif, zayıf düzeyde korelasyon ($r=-0,247$, **$p=0,027$**), insülin arasında negatif, zayıf düzeyde korelasyon ($r=-0,223$, **$p=0,047$**), HbA1c arasında pozitif, güçlü düzeyde korelasyon ($r=0,539$, **$p<0,001$**), adropin arasında negatif yönde zayıf düzeyde korelasyon ($r=-0,247$, **$p=0,027$**) tespit edildi.

Sigara içme süresi (yıl) ile; glukoz arasında pozitif, orta düzeyde korelasyon ($r=0,238$, **$p=0,034$**), total kolesterol arasında pozitif, orta düzeyde ($r=0,299$, **$p=0,007$**), LDL arasında pozitif, orta düzeyde ($r=0,300$, **$p=0,007$**), TSH arasında negatif yönde orta düzeyde korelasyon ($r=-0,302$, **$p=0,006$**), HbA1c arasında pozitif yönde güçlü düzeyde ($r=0,299$, **$p<0,001$**), adropin ile negatif yönde zayıf düzeyde korelasyon ($r=-0,248$, **$p=0,026$**) tespit edildi.

Tablo 4.9: Sigara İçme Özellikleri ile Kan Parametrelerinin Korelasyonu

Kan Parametreleri		Paket/Yıl	Sigara İçme Süresi (Yıl)*	Kaç Tane Sigara	Başlama Yaşı*
Glukoz	r	0,191	0,250	-0,106	0,110
	p	0,089	0,025	0,349	0,333
Trigliserid	r	0,206	0,190	-0,030	-0,109
	p	0,066	0,091	0,792	0,334
Total Kolesterol*	r	0,262	0,299	-0,132	0,107
	p	0,019	0,007*	0,242	0,346*
LDL	r	0,238	0,300	-0,104	0,078
	p	0,034	0,007	0,360	0,491
HDL*	r	-0,114	-0,034	-0,080	0,057
	p	0,314	0,768*	0,480	0,614*
TSH	r	-0,247	-0,302	0,102	-0,109
	p	0,027	0,006	0,367	0,335
İnsülin	r	-0,223	-0,160	-0,131	-0,068
	p	0,047	0,156	0,249	0,547
HOMA-IR	r	-0,203	-0,121	-0,167	-0,041
	p	0,071	0,286	0,139	0,718
HbA1c	r	0,539	0,577	-0,219	-0,026
	p	<0,001	<0,001	0,051	0,820
TAS*	r	0,029	0,007	0,031	-0,111
	p	0,796	0,952*	0,787	0,327*
TOS	r	0,189	0,162	0,003	-0,144
	p	0,094	0,151	0,980	0,203
OSI	r	0,177	0,151	0,008	-0,119
	p	0,116	0,183	0,944	0,294
Lp(a)	r	0,033	0,069	-0,057	-0,044
	p	0,768	0,542	0,613	0,695
Adropin*	r	-0,247	-0,248	0,002	0,025
	p	0,027	0,026*	0,989	0,828*
ADMA	r	-0,022	-0,025	-0,061	0,075
	p	0,847	0,828	0,591	0,508
hs-CRP	r	0,205	0,212	-0,008	-0,013
	p	0,068	0,059	0,946	0,908

*Pearson Korelasyon
Spearman Korelasyon

Antropometrik ölçümlerle IMK ve Framingham Risk Skoru ilişkisi **Tablo 4.10** da verilmiştir. Bizim çalışmamızda kilo, VKI, VFA, vücut yağ oranı ile IMK ölçümleri ve Framingham Risk Skoru arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon tespit edilmedi. Boy ile Framingham Risk Skoru arasında istatistiksel olarak anlamlı negatif yönde orta düzeyde korelasyon tespit edildi ($r = -0,276$, $p = 0,013$).

Tablo 4.10: İlk Başvuruda Antropometrik Ölçümler ile IMK ve Framingham Risk Skoru Korelasyonu

		Sağ IMK	Sol IMK	Framingham Risk Skoru
Boy	r	-0,103	-0,143	-0,276
	p	0,365	0,205	0,013
Kilo	r	-0,119	-0,104	-0,118
	p	0,295	0,360	0,297
VKI	r	-0,080	-0,012	0,108
	p	0,483	0,918	0,341
VFA	r	-0,154	-0,145	0,086
	p	0,173	0,199	0,451
Vücut Yağ Oranı	r	-0,174	-0,132	0,196
	p	0,122	0,243	0,081

Spearman Korelasyon

3. ay Antropometrik ölçümlerle IMK ve Framingham Risk Skoru ilişkisi **Tablo 4.11** de verilmiştir. Bizim çalışmamızda 3. ay kilo, VKI, VFA, vücut yağ oranı ile IMK ölçümleri ve Framingham Risk Skoru arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon tespit edilmedi. Boy ile Framingham Risk Skoru arasında istatistiksel olarak anlamlı negatif ve zayıf düzeyde korelasyon tespit edildi ($r = -0,238$, $p = 0,034$).

Tablo 4.11: 3. Ay Antropometrik Ölçümler ile IMK ve Framingham Risk Skoru Korelasyonu

		Sağ IMK	Sol IMK	Framingham Risk Skoru
Boy	r	-0,125	-0,120	-0,238
	p	0,270	0,287	0,034
Kilo	r	-0,076	-0,105	-0,063
	p	0,505	0,354	0,580
VKI	r	0,024	-0,032	0,122
	p	0,836	0,777	0,281
VFA (Visseral Yağ Alanı)	r	-0,132	-0,219	0,098
	p	0,242	0,052	0,386
Vücut Yağ Oranı	r	-0,112	-0,178	0,164
	p	0,323	0,114	0,146

Spearman Korelasyon

Antropometrik ölçüm değerlerinin kan parametreleri ile korelasyonu **Tablo 4.12** de verilmiştir. Buna göre glukoz; VFA (visceral fat area) ile pozitif ve zayıf korelasyon tespit edildi ($r=0,221$, $p=0,049$).

HDL; kilo ile negatif yönde orta düzeyde korele ($r= -0,293$, $p=0,008$) ve VKI ile negatif ve orta düzeyde korelasyon tespit edildi ($r= -0,321$, $p=0,004$).

Homa indeksi ile; kilo arasında pozitif ve orta korelasyon ($r=0,484$, $p<0,001$), VKI ile pozitif ve güçlü korelasyon ($r=0,545$, $p<0,001$), VFA ile pozitif, orta korelasyon ($r=0,486$, $p<0,001$), vücut yağ oranı ile pozitif yönde orta düzeyde korelasyon tespit edildi ($r=0,352$, $p<0,001$).

TAS ile; kilo arasında pozitif yönde orta düzeyde korelasyon ($r=0,250$, $p=0,025$), VKI arasında pozitif yönde orta düzeyde korelasyon tespit edildi ($r=0,225$, $p=0,045$).

Adropin ile VKI arasında negatif ve zayıf korelasyon tespit edildi ($r= -0,238$, $p=0,033$).

İnsülin ile; kilo arasında pozitif, orta korelasyon ($r=0,473$, $p<0,001$), VKI arasında pozitif, güçlü korelasyon ($r=0,526$, $p<0,001$), VFA ile pozitif, orta korelasyon ($r=0,453$, $p<0,001$), vücut yağ oranı ile pozitif yönde orta düzeyde korelasyon tespit edildi ($r=0,330$, $p=0,003$).

Tablo 4.12: İlk Başvuruda Antropometrik Değerlerin Kan Parametreleri ile Korelasyonu

Kan Parametreleri		Antropometrik Ölçüm Değerleri			
		Kilo*	VKI*	VFA*	VYO*
Glukoz	r	0,139	0,199	0,221	0,127
	p	0,219	0,077	0,049	0,260
LDL	r	-0,98	-0,055	-0,013	0,087
	p	0,388	0,627	0,907	0,445
HDL*	r	-0,293	-0,321	-0,047	0,045
	p	0,008*	0,004*	0,679*	0,692*
TSH	r	-0,013	-0,149	-0,115	-0,085
	p	0,909	0,188	0,311	0,453
HOMA-IR	r	0,484	0,545	0,486	0,352
	p	<0,001	<0,001	<0,001	0,001
HbA1c	r	0,010	0,220	0,197	0,202
	p	0,932	0,050	0,080	0,072
hs-CRP	r	0,162	0,152	0,085	0,049
	p	0,151	0,180	0,455	0,665
TAS*	r	0,250	0,225	0,067	-0,037
	p	0,025*	0,045*	0,555*	0,745*
TOS	r	0,128	0,135	0,053	0,021
	p	0,257	0,231	0,641	0,852
OSI	r	0,092	0,105	0,050	0,034
	p	0,415	0,355	0,657	0,764
Lp(a)	r	0,106	0,063	0,069	0,103
	p	0,350	0,576	0,542	0,365
Adropin*	r	-0,183	-0,238	-0,099	-0,051
	p	0,104*	0,033*	0,383*	0,652*
İnsülin	r	0,473	0,526	0,453	0,330
	p	<0,001	<0,001	<0,001	0,003
ADMA	r	0,042	-0,111	-0,210	-0,208
	p	0,712	0,328	0,061	0,064

*Pearson Korelasyon
Spearman Korelasyon

3. ay antropometrik ölçüm değerlerinin 3. ay kan parametreleri değerleri ile korelasyonu **Tablo 4.13** de verilmiştir. Buna göre HDL; kilo ile negatif, orta korelasyon ($r=-0,265$, $p=0,018$) ve VKI ile negatif yönde orta düzeyde korelasyon tespit edildi ($r= -0,264$, $p=0,018$).

Homa indeksi ile; kilo arasında pozitif, orta korelasyon ($r=0,370$, $p<0,001$), VKI ile pozitif yönde orta düzeyde korelasyon ($r=0,364$, $p<0,001$) tespit edildi.

HbA1C ile; VKI arasında pozitif, orta düzeyde korelasyon ($r=0,270$, $p=0,015$), VFA ile arasında pozitif yönde zayıf düzeyde ($r=0,236$, $p=0,035$) korelasyon tespit edildi.

hs-CRP ile; VFA arasında pozitif, orta düzeyde korelasyon ($r=0,256$, $p=0,022$), VYO arasında pozitif yönde orta düzeyde korelasyon tespit edildi ($r=0,299$, $p=0,007$).

İnsülin ile; kilo arasında pozitif, orta korelasyon ($r=0,375$, $p<0,001$), VKI arasında pozitif, orta düzeyde korelasyon ($r=0,350$, $p<0,001$), tespit edildi.

Tablo 4.13: 3. Ay Kontrol Antropometrik Değerlerin Kan Parametreleri ile Korelasyonu

Kan Parametreleri		Antropometrik Ölçüm Değerleri			
		Kilo*	VKI*	VFA*	VYO*
Glukoz	r	0,039	0,180	0,097	0,106
	p	0,734	0,109	0,394	0,349
LDL*	r	0,015	0,070	0,061	0,106
	p	0,896*	0,536*	0,591*	0,348*
HDL*	r	-0,265	-0,264	-0,057	0,058
	p	0,018*	0,018*	0,616*	0,609*
TSH	r	0,094	-0,019	0,120	0,050
	p	0,407	0,866	0,287	0,658
Homa	r	0,370	0,364	0,199	0,094
	p	<0,001	<0,001	0,077	0,408
HbA1c	r	0,066	0,270	0,236	0,211
	p	0,560	0,015	0,035	0,060
hs-CRP	r	0,083	0,168	0,256	0,299
	p	0,463	0,135	0,022	0,007
TAS	r	0,164	0,127	-0,028	-0,081
	p	0,146	0,262	0,805	0,476
TOS	r	0,052	-0,052	-0,068	-0,108
	p	0,650	0,645	0,551	0,342
OSI	r	0,002	-0,088	-0,068	-0,084
	p	0,987	0,439	0,548	0,459
Lp(a)	r	0,126	0,075	0,001	-0,030
	p	0,266	0,506	0,992	0,790
Adropin*	r	0,063	-0,047	-0,113	-0,196
	p	0,579*	0,678*	0,319*	0,081*
İnsülin	r	0,375	0,350	0,188	0,080
	p	<0,001	<0,001	0,096	0,483
ADMA	r	-0,167	-0,087	-0,083	0,007
	p	0,138	0,444	0,462	0,953

*Pearson Korelasyon
Spearman Korelasyon

Framingham Risk Skoru ile IMK değerlerinin kan parametreleri ile korelasyonu **Tablo 4.14** de verilmiştir. Framingham Risk Skoru ile; trigliserid arasında pozitif, orta düzeyde korelasyon ($r=0,378$, $p=0,001$), total kolesterol ile pozitif, gl düzeyde korelasyon ($r=0,629$, $p<0,001$), LDL ile pozitif, gl düzeyde korelasyon ($r=0,592$, $p<0,001$), TSH ile negatif, orta düzeyde korelasyon ($r= -0,257$, $p=0,021$), HbA1c ile pozitif, gl düzeyde korelasyon ($r=0,575$, $p<0,001$), TOS ile pozitif, orta düzeyde korelasyon ($r=0,313$, $p=0,005$), OSI ile pozitif ynde orta düzeyde korelasyon tespit edildi ($r=0,292$, $p=0,009$).

Sağ IMK ile HbA1C değeri arasında pozitif, orta düzeyde korelasyon ($r=0,269$, $p=0,016$), hs-CRP ile pozitif ynde zayıf düzeyde korelasyon tespit edildi ($r=0,223$, $p=0,047$).

Sol IMK değeri ile adropin arasında negatif ynde zayıf düzeyde korelasyon tespit edildi ($r= -0,229$, $p=0,041$).

Tablo 4.14: İlk Başvuruda Framingham Risk Skoru ve IMK Değerlerinin Kan Parametreleri ile Korelasyonu

Kan Parametreleri		Framingham Risk Skoru	Sağ IMK	Sol IMK
Glukoz	r	0,192	0,083	0,120
	p	0,088	0,462	0,290
Trigliserid	r	0,378	0,175	0,190
	p	0,001	0,121	0,091
Total Kolesterol	r	0,629	0,057	0,093
	p	<0,001	0,616	0,414
LDL	r	0,592	0,030	0,074
	p	<0,001	0,790	0,512
HDL	r	-0,077	-0,126	-0,182
	p	0,499	0,266	0,105
TSH	r	-0,257	-0,039	-0,134
	p	0,021	0,730	0,234
HOMA-IR	r	-0,088	-0,007	-0,049
	p	0,439	0,950	0,665
HbA1c	r	0,575	0,269	0,147
	p	<0,001	0,016	0,192
hs-CRP	r	0,199	0,223	0,173
	p	0,076	0,047	0,126
TAS	r	0,007	0,107	0,031
	p	0,953	0,346	0,783
TOS	r	0,313	0,027	0,036
	p	0,005	0,813	0,749
OSI	r	0,292	-0,012	0,014
	p	0,009	0,916	0,903
Lp(a)	r	0,051	-0,014	0,015
	p	0,651	0,903	0,895
Adropin	r	-0,167	-0,133	-0,229
	p	0,139	0,239	0,041
İnsülin	r	-0,114	-0,028	-0,074
	p	0,315	0,806	0,513
ADMA	r	-0,067	0,164	0,091
	p	0,554	0,146	0,420

Spearman korelasyon

3. ay Framingham Risk Skoru ile IMK değerlerinin kan parametreleri ile korelasyonu **Tablo 4.15** de verilmiştir. Framingham Risk Skoru ile; glukoz arasında pozitif, orta düzeyde korelasyon ($r=0,380$, $p=0,001$), trigliserid arasında pozitif, orta korelasyon ($r=0,358$, $p=0,001$), total kolesterol ile pozitif, güçlü korelasyon ($r=0,595$, $p<0,001$), LDL ile pozitif, güçlü korelasyon ($r=0,556$, $p<0,001$), TSH ile negatif orta

korelasyon ($r = -0,380$, $p < 0,001$), HbA1c ile pozitif yönde güçlü düzeyde korelasyon ($r = 0,549$, $p < 0,001$) tespit edildi.

Sağ IMK ile HbA1C değeri arasında pozitif, orta düzeyde korelasyon ($r = 0,351$, $p = 0,001$), TAS ile pozitif yönde orta düzeyde korelasyon tespit edildi ($r = 0,310$, $p = 0,005$).

Tablo 4.15: 3. Ay Framingham Risk Skoru ve IMK Değerlerinin Kan Parametreleri ile Korelasyonu

Kan Parametreleri		Framingham Risk Skoru	Sağ IMK	Sol IMK
Glukoz	r	0,380	0,039	0,050
	p	0,001	0,731	0,661
Trigliserid	r	0,358	0,180	0,213
	p	0,001	0,109	0,058
Total Kolesterol	r	0,595	0,087	0,147
	p	<0,001	0,443	0,194
LDL	r	0,556	0,074	0,148
	p	<0,001	0,512	0,191
HDL	r	-0,144	-0,108	-0,194
	p	0,202	0,340	0,085
TSH	r	-0,380	-0,117	-0,201
	p	<0,001	0,301	0,073
HOMA-IR	r	0,124	-0,060	-0,071
	p	0,274	0,600	0,531
HbA1c	r	0,549	0,351	0,144
	p	<0,001	0,001	0,202
hs-CRP	r	0,244	0,120	0,132
	p	0,029	0,289	0,244
TAS	r	0,068	0,310	0,128
	p	0,547	0,005	0,257
TOS	r	-0,040	-0,063	0,051
	p	0,722	0,579	0,655
OSI	r	-0,078	-0,139	-0,006
	p	0,493	0,220	0,958
Lp(a)	r	-0,089	0,045	0,039
	p	0,432	0,692	0,731
Adropin	r	-0,039	-0,012	-0,085
	p	0,729	0,916	0,452
İnsülin	r	0,075	-0,070	-0,090
	p	0,511	0,540	0,429
ADMA	r	0,138	-0,008	0,076
	p	0,223	0,942	0,500

Spearman korelasyon

Adropin, ADMA, hs-CRP değerlerinin diğer kan parametreleri ile korelasyonuna **Tablo 4.16'** da yer verdik. Serum adropin düzeyi; yaş arasında negatif, orta düzeyde ($r=-0,257$, $p=0,022$), trigliserid ile negatif, orta düzeyde ($r=-0,319$, $p=0,004$), HbA1C ile negatif, orta düzeyde ($r=-0,269$, $p=0,016$), insülin ile negatif, zayıf düzeyde ($r=-0,248$, $p=0,027$), homa indeksi ile negatif, zayıf düzeyde ($r=-0,244$, $p=0,029$), hs-CRP ile negatif, güçlü düzeyde ($r=-0,741$, $p<0,001$) korelasyon tespit edildi. Serum ADMA düzeyi; TAS değeri ile pozitif yönde orta düzeyde korelasyon tespit edildi ($r=0,302$, $p=0,006$).

Serum hs-CRP düzeyleri; yaş ile pozitif yönde orta düzeyde korelasyon ($r=0,272$, $p=0,014$), sistolik tansiyon ile pozitif, zayıf düzeyde korelasyon ($r=0,228$, $p=0,042$), trigliserid ile pozitif, orta korelasyon ($r=0,398$, $p<0,001$), HbA1C ile pozitif, orta korelasyon ($r=0,305$, $p=0,006$), TOS ile pozitif, zayıf korelasyon ($r=0,244$, $p=0,029$), adropin değeri ile negatif yönde güçlü düzeyde ($r=-0,741$, $p<0,001$) korelasyon tespit edildi.

Tablo 4.16: İlk Başvuruda Serum Adropin, ADMA, hs-CRP Değerlerinin Diğer Kan Parametreleri ve Birbirleri ile Korelasyonu

	Serum Adropin Düzeyi *		Serum ADMA düzeyi		Serum hs-CRP Düzeyi	
	r	p	r	p	r	P
Yaş*	-0,257	0,022	0,011	0,922	0,272	0,014
Sistolik Tansiyon	-0,184	0,103	0,040	0,724	0,228	0,042
Diastolik Tansiyon*	-0,211	0,060	-0,021	0,856	0,171	0,130
TG	-0,319	0,004	-0,039	0,732	0,398	<0,001
Total Kolesterol*	0,005	0,965	0,039	,0731	0,120	0,290
LDL	0,112	0,323	0,038	0,735	-0,002	0,985
HDL*	0,075	0,507	0,050	0,663	-0,010	0,927
Glukoz	-0,080	0,482	-0,041	0,717	0,017	0,881
HbA1c	-0,269	0,016	-0,139	0,218	0,305	0,006
İnsülin	-0,248	0,027	-0,055	0,625	0,173	0,124
HOMA-IR	-0,244	0,029	-0,066	0,560	0,178	0,113
TSH	0,050	0,660	0,171	0,128	0,003	0,976
ADMA	0,064	0,152	1	.	0,017	0,881
Adropin	1	.	0,064	0,575	-0,741	<0,001
TAS*	-0,085	0,456	0,302	0,006	0,184	0,102
TOS	-,0161	0,152	-0,073	0,523	0,244	0,029
OSI	-0,115	0,309	-0,117	0,302	0,203	0,071
Lp(a)	0,125	0,268	0,053	0,639	-0,110	0,330
hs-CRP	-0,741	<0,001	0,017	0,881	1	.
Framingham Risk Skoru	-0,167	0,139	-0,067	0,554	0,199	0,076

*Pearson korelasyon
Spearman korelasyon

3. ay serum adropin, ADMA, hs-CRP değerlerinin diğer kan parametreleri ile korelasyonuna **Tablo 4.17'** de yer verdik. Serum adropin düzeyi; total kolesterol arasında pozitif, orta düzeyde ($r=0,258$, $p=0,021$), LDL ile pozitif, zayıf düzeyde ($r=0,243$, $p=0,030$), HDL ile pozitif, zayıf düzeyde ($r=0,239$, $p=0,032$), hs-CRP ile negatif yönde güçlü düzeyde ($r=-0,544$, $p<0,001$) korelasyon tespit edildi.

Serum hs-CRP düzeyleri; yaş ile pozitif, orta düzeyde korelasyon ($r=0,263$ $p=0,018$), HbA1c ile pozitif, zayıf korelasyon ($r=0,226$, $p=0,044$), adropin değeri ile negatif, güçlü ($r=-0,544$, $p<0,001$) korelasyon, Framingham Risk Skoru ile pozitif yönde zayıf düzeyde korelasyon ($r=0,244$, $p=0,029$) tespit edildi.

Tablo 4.17: 3. Ay Serum Adropin, ADMA, hs-CRP Değerlerinin Diğer Kan Parametreleri ve Birbirleri ile Korelasyonu

	Serum Adropin Düzeyi *		Serum ADMA düzeyi		Serum hs-CRP Düzeyi	
	r	p	r	p	r	P
Yaş*	-0,048	0,675	0,048	0,673	0,263	0,018
Sistolik Kan Basıncı	0,109	0,334	0,165	0,144	0,139	0,220
Diastolik Kan Basıncı	0,054	0,633	0,153	0,176	0,154	0,172
TG	-0,022	0,846	0,043	0,707	0,117	0,303
Total Kolesterol*	0,258	0,021	0,128	0,258	0,046	0,689
LDL*	0,243	0,030	0,095	0,403	0,024	0,835
HDL*	0,239	0,032	0,050	0,657	-0,046	0,685
Glukoz	-0,114	0,316	-0,009	0,934	0,161	0,153
HbA1c	-0,028	0,805	0,110	0,331	0,226	0,044
İnsülin	-0,061	0,588	-0,114	0,314	0,089	0,432
HOMA-IR	-0,074	0,516	-0,105	0,356	0,100	0,377
TSH	-0,067	0,554	-0,195	0,082	-0,048	0,675
ADMA	0,123	0,278	1	.	-0,066	0,563
Adropin *	1	.	0,123	0,278	-0,544	<0,001
TAS	-0,076	0,505	-0,008	0,946	0,023	0,841
TOS	0,054	0,636	-0,184	0,103	-0,097	0,392
OSI	0,083	0,464	-0,171	0,130	-0,101	0,375
Lp(a)	0,117	0,302	-0,055	0,626	-0,057	0,617
hs-CRP	-0,544	<0,001	-0,066	0,563	1	.
Framingham Risk Skoru	-0,039	0,729	0,138	0,223	0,244	0,029

*Pearson korelasyon
Spearman korelasyon

TAS, TOS değerlerinin kan basıncı, kan parametreleri ve Framingham Risk Skoru ile korelasyonu **Tablo 4.18** de verilmiştir. Yapılan Spearman/Pearson korelasyon değerlerine göre TAS; sistolik tansiyon ile pozitif, orta düzeyde ($r=0,271$, $p=0,015$), glukoz ile pozitif, orta düzeyde ($r=0,329$, $p=0,003$), ADMA ile pozitif, orta ($r=0,302$, $p=0,006$), OSI ile pozitif yönde orta düzeyde ($r=0,302$, $p=0,013$) korelasyon tespit edildi.

TOS değerleri; trigliserid ile pozitif, orta düzeyde ($r=0,369$, $p=0,001$), total kolesterol ile pozitif, orta korelasyon ($r=0,305$, $p=0,006$), LDL ile pozitif, orta korelasyon ($r=0,253$, $p=0,023$), glukoz ile negatif yönde orta korelasyon ($r= -0,289$, $p=0,009$), HbA1C ile pozitif yönde orta ($r=0,262$, $p=0,019$), OSI ile pozitif yönde güçlü korelasyon ($r=0,987$, $p<0,001$), hs-CRP ile pozitif, zayıf düzeyde ($r=0,244$, $p=0,029$), Framingham Risk Skoru ile pozitif yönde orta düzeyde ($r=0,313$, $p=0,005$) korelasyon tespit edildi.

OSI değerleri ile; trigliserid arasında pozitif yönde orta düzeyde ($r=0,332$, $p=0,003$), total kolesterol ile pozitif, orta korelasyon ($r=0,277$, $p=0,013$), LDL ile pozitif yönde zayıf korelasyon ($r=0,228$, $p=0,042$), glukoz ile negatif, orta korelasyon ($r= -0,327$, $p=0,003$), HbA1c ile pozitif yönde zayıf düzeyde ($r=0,231$, $p=0,039$), TAS ile negatif yönde orta korelasyon ($r= -0,277$, $p=0,013$), TOS ile pozitif, çok güçlü düzeyde ($r=0,987$, $p<0,001$), Framingham Risk Skoru ile pozitif yönde orta düzeyde ($r=0,292$, $p=0,009$) korelasyon tespit edildi.

Tablo 4.18: İlk Başvuruda TAS, TOS, OSI Değerlerinin Diğer Kan Parametreleri ve Birbirleri İle Korelasyonu

	TAS*		TOS		OSI	
	r	p	r	p	r	P
Yaş*	0,034	0,767 ^a	0,155	0,170	0,143	0,206
Sistolik Tansiyon	0,271	0,015	0,004	0,973	-0,024	0,830
Diastolik Tansiyon*	-0,012	0,914 ^a	0,210	0,062	0,203	0,072
TG	0,152	0,178	0,369	0,001	0,332	0,003
Total Kolesterol*	0,159	0,160 ^a	0,305	0,006	0,277	0,013
LDL	0,131	0,246	0,253	0,023	0,228	0,042
HDL*	-0,053	0,643 ^a	-0,060	0,597	-0,040	0,724
Glukoz	0,329	0,003	-0,289	0,009	-0,327	0,003
HbA1c	0,129	0,256	0,262	0,019	0,231	0,039
İnsülin	0,157	0,164	-0,042	0,710	-0,074	0,513
HOMA-IR	0,202	0,072	-0,092	0,418	-0,126	0,267
TSH	-0,029	0,800	-0,090	0,427	-0,086	0,450
ADMA	0,302	0,006	-0,073	0,523	-0,117	0,302
Adropin	-0,085	0,456	-0,161	0,152	-0,115	0,309
TAS*	1	.	-0,152	0,179	-0,277	0,013
TOS	-0,152	0,179	1	.	0,987	<0,001
OSI	0,302	0,013	0,987	<0,001	1	.
Lp(a)	-0,154	0,172	-0,098	0,386	-0,074	0,515
hs-CRP	0,184	0,102	0,244	0,029	0,203	0,071
Framingham Risk Skoru	-0,167	0,139	0,313	0,005	0,292	0,009

^aPearson korelasyon

Spearman korelasyon

3. ay TAS, TOS, OSI değerlerinin kan basıncı, kan parametreleri ve Framingham Risk Skoru ile korelasyonu **Tablo 4.19** da yer verilmiştir. Yapılan Spearman/Pearson korelasyon değerlerine göre TAS; insülin ile pozitif, orta düzeyde ($r=0,270$, $p=0,016$), HOMA indeksi ile pozitif, orta düzeyde ($r=0,262$, $p=0,019$), TOS ile negatif, orta düzeyde ($r=-0,337$, $p=0,002$), OSI ile negatif yönde orta düzeyde ($r=-0,493$, $p<0,001$) korelasyon tespit edildi.

TOS değerleri; TAS ile negatif yönde orta korelasyon ($r=-0,337$, $p=0,002$), OSI ile pozitif yönde çok güçlü düzeyde ($r=0,977$, $p<0,001$) korelasyon tespit edildi.

OSI ile TAS arasında negatif orta korelasyon ($r=-0,493$, $p<0,001$), TOS arasında pozitif yönde çok güçlü düzeyde ($r=0,977$, $p<0,001$) korelasyon tespit edildi.

Tablo 4.19: 3. Ay TAS, TOS, OSI Değerlerinin Diğer Kan Parametreleri ve Birbirleri ile Korelasyonu

	TAS		TOS		OSI	
	r	p	r	p	r	P
Yaş	-0,026	0,820	-0,059	0,601	-0,081	0,473
Sistolik Tansiyon	0,168	0,137	-0,158	0,161	-0,173	0,124
Diastolik Tansiyon	-0,108	0,339	-0,021	0,852	0,003	0,982
TG	0,219	0,051	0,020	0,857	-0,048	0,671
Total Kolesterol	0,200	0,076	-0,001	0,991	-0,056	0,622
LDL	0,199	0,077	0,035	0,757	-0,015	0,892
HDL	-0,123	0,278	-0,171	0,130	-0,122	0,282
Glukoz	0,081	0,474	-0,065	0,564	-0,093	0,413
HbA1c	0,042	0,713	-0,070	0,539	-0,102	0,368
İnsülin	0,270	0,016	-0,089	0,431	-0,121	0,287
HOMA-IR	0,262	0,019	-0,080	0,480	-0,113	0,319
TSH	-0,078	0,489	-0,026	0,817	-0,004	0,975
ADMA	-0,008	0,946	-0,184	0,103	-0,171	0,130
Adropin	-0,076	0,505	0,054	0,636	0,083	0,464
TAS	1	.	-0,337	0,002	-0,493	<0,001
TOS	-0,337	0,002	1	.	0,977	<0,001
OSI	-0,493	<0,001	0,977	<0,001	1	.
Lp(a)	0,119	0,293	0,098	0,389	0,073	0,521
hs-CRP	0,023	0,841	-0,097	0,392	-0,101	0,375
Framingham Risk Skoru	0,068	0,547	-0,040	0,722	-0,078	0,493

Spearman korelasyon

Çalışmaya katılan hastaların ilk gelişte CO değerleri ortalaması $22,36 \pm 12,61$ (min:4, max:58) ppm idi. 3. ay sigarasız dönemde min:1, max:5 ortalama: $3,31 \pm 1,33$ ppm şeklinde geldi. İki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı tespit edildi ($p<0,001$) (Tablo 4.20).

Tablo 4.20: Çalışmaya Katılan Hastaların İlk Geliş ve Sigarayı Bıraktıktan Sonra 3. Ay CO Değerleri

	Sigara bırakmadan önce Ort±SS (Ortanca)	Sigara bıraktıktan sonra Ort±SS (Ortanca)	<i>z</i>	<i>p</i>
CO (ppm)	22,36±12,61 (20)	3,31±1,33 (3)	-7,723	<0,001

Wilcoxon testi

Çalışmaya alınan hastaların ilk gelişte kilo ortalaması 76,65±12,13, 3. ayda kilo ortalaması 78,55±12,47 şeklindeydi ve iki grup karşılaştırması istatistiksel olarak anlamlı tespit edildi (***p*<0,001**).

VKI ortalaması ilk gelişte 26,49±3,50, 3. ayda VKI ortalaması 27,11±3,53 şeklindeydi ve iki grup karşılaştırması istatistiksel olarak anlamlı geldi (***p*<0,001**).

Vücut yağ oranı ortalaması ilk gelişte 26,60±6,75, 3. ayda vücut yağ oranı 28,01±6,51 şeklindeydi ve iki grup karşılaştırması istatistiksel olarak anlamlıydı (***p*<0,001**).

VFA (visceral fat area) ortalaması ilk gelişte 93,55±32,51, 3. ayda VFA ortalaması 100,50±33,00 şeklindeydi ve iki grup karşılaştırması istatistiksel olarak anlamlıydı (***p*<0,001**).

VKI gruplaması ilk gelişte %2,5 (n:2) zayıf, %28,8 (n:23) normal, %58,8 (n:47) fazla kilolu, %10 (n:8) obezdi. Sigara bıraktıktan sonraki 3. ay ölçümlerinde %2,5 (n:2) zayıf, %22,5 (n:18) normal, %55 (n:44) fazla kilolu, %20 (n:16) obezdi. Hastaların antropometrik ölçümleri ilk geliş ve sigarayı bıraktıktan sonraki 3. ay karşılaştırmalarında artış vardı ve istatistiksel olarak anlamlıydı (**Tablo 4.21**).

Tablo 4.21: Çalışmaya Katılan Hastaların İlk Geliş ve Sigarayı Bıraktıktan Sonra 3. Ay Antropometrik Ölçümlerin Karşılaştırılması

	Sigara bırakmadan önce Ort±SS	Sigara bıraktıktan sonra Ort±SS	<i>t</i>	<i>p</i>
Ağırlık (kg)	76,65±12,13	78,55±12,47	-7,327	<0,001
VKI (kg/m²)	26,49±3,50	27,11±3,53	-6,836	<0,001
Vücut Yağ Oranı (%)	26,6±6,75	28,01±6,51	-5,775	<0,001
Visseral Yağ Alanı (VFA) (cm²)	93,55±32,51	100,5±33	-6,186	<0,001

Paired t Testi

BIA yöntemi ile yapılan visceral fat area (VFA) ortalama değeri $93,55 \pm 32,51$ (min:7.50, max:184,30) idi. Bunların ise %38,8 (n:31) si kesim değeri yani vfa >100 idi. Sigara bıraktıktan sonraki 3. ay ölçümlerinde ortalama $100,50 \pm 33,00$ (min:11,80, max: 181,30), %51.3 (n:41) VFA>100 geldi (**Tablo 4.22**).

Tablo 4.22: Çalışmaya Alınan Hastaların İlk Geliş ve Sigarayı Bıraktıktan Sonra 3. ay VFA Kesim Değerine Göre Dağılımı

VFA	Sigara bırakmadan önce		Sigara bıraktıktan sonra 3. ay	
	n	%	n	%
≤100	49	61,2	39	48,7
>100	31	38,8	41	51,3

Verilen tedaviye göre kilo alım durumları değerlendirildiğinde anlamlı ilişki saptanmamıştır ($p>0,005$) (**Tablo 4.23**)

Tablo 4.23: Sigara Bırakma Tedavisine Göre Kilo Değişimleri

	Vareniklin		Bupropion		NRT		Davranış Değişikliği Terapisi		χ^2	p
	n	%	n	%	n	%	n	%		
Kilo Alan	42	82,4	8	66,7	6	85,7	8	80	1,653	0,648
Kilo Veren	9	17,6	4	33,33	1	14,3	2	20		

Kruskal-Wallis Testi

Sigara içilen dönemle bıraktıktan sonra 3. aydaki kan parametreleri karşılaştırması **Tablo 4.24**'te görülmektedir. Hemoglobin değeri ortalaması $15,49 \pm 1,434$ g/dl, kontrol değeri ortalaması $15,15 \pm 1,42$ g/dl olup istatistiksel açıdan iki grup arasında anlamlı azalma vardı ($p<0,001$). Glukoz değeri ilk geliş ortalaması $90,25 \pm 10,8$ mg/dl, kontrol değeri ortalama $96,44 \pm 11,87$ mg/dl, iki grup arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark vardı ($p<0,001$). Trigliserid değeri ilk geliş ortalaması $172,41 \pm 102,89$ mg/dl, kontrol değeri ortalama $157,75 \pm 75,69$ mg/dl olup bu azalma istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0,165$). Total kolesterol ilk geliş değerinin ortalaması $202,75 \pm 50,03$ mg/dl, kontrol değeri ortalaması $202,78 \pm 44,84$ mg/dl olup minimal artış vardı ve istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0,993$). LDL değeri ilk geliş ortalaması $126,14 \pm 41,55$ mg/dl, kontrol değeri ortalaması $126,28 \pm 39,77$ mg/dl olup iki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı fark

yoktu ($p=0,727$). HDL değeri ilk geliş ortalaması $43,03\pm8,12$ mg/dl, kontrol değeri ortalaması $45,46\pm8,65$ mg/dl idi ve bu artış istatistiksel açıdan anlamlı idi ($p<0,001$). ALT değeri ilk geliş ortalaması $24,3\pm14,6$ U/L, kontrol değeri ortalaması $29,69\pm17,6$ U/L olup iki grup arasındaki fark istatistiksel açıdan anlamlıydı ($p<0,001$). AST değeri ilk geliş ortalaması $20,93\pm6,67$ U/L, kontrol değeri ortalaması $23,38\pm8,94$ U/L olup iki grup arasındaki fark istatistiksel açıdan anlamlıydı ($p<0,001$). Kreatinin değeri ilk geliş ortalaması $0,819\pm0,18$ mg/dl, kontrol değeri ortalaması $0,847\pm0,177$ mg/dl olup bu artış istatistiksel açıdan anlamlıydı ($p=0,027$). Üre değeri ilk geliş ortalaması $28,56\pm7,15$ mg/dl, kontrol değeri ortalaması $28,39\pm7,189$ mg/dl olup iki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0,771$). TSH değeri ilk geliş ortalaması $1,68\pm0,95$ mU/L, kontrol değeri ortalaması $1,90\pm1,12$ mU/L olup iki grup arasındaki artış yönündeki fark istatistiksel açıdan anlamlıydı ($p=0,005$). İnsülin değeri ilk geliş ortalaması $11,67\pm6,92$ mU/L, kontrol değeri ortalaması $13,82\pm12,27$ mU/L olup bu artış istatistiksel açıdan anlamlı değildi ($p=0,339$). Homa indeksi ilk geliş ortalaması $2,63\pm1,69$, kontrol değeri ortalaması $3,40\pm3,34$ olup iki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0,115$). HbA1C değeri ilk geliş ortalaması $5,75\pm0,43$ %, kontrol değeri ortalaması $5,71\pm0,42$ % olup iki grup arasındaki azalma yönündeki değişim istatistiksel açıdan anlamlıydı ($p=0,048$). hs-CRP değeri ilk geliş ortalaması $3,43\pm4,3$ mg/L, kontrol değeri ortalaması $4,07\pm7,21$ mg/L olup iki grup arasındaki fark istatistiksel açıdan anlamlı değildi ($p=0,657$). ADMA değeri ilk geliş ortalaması $0,237\pm0,209$ umol/L, kontrol değeri ortalaması $0,376\pm0,378$ umol/L olup iki grup arasındaki artış yönündeki değişiklik istatistiksel açıdan anlamlıydı ($p= 0,016$). Adropin değeri ilk geliş ortalaması $644,47\pm254,22$ pg/ml, kontrol değeri ortalaması $402,23\pm234,84$ pg/ml olup bu azalma istatistiksel açıdan anlamlıydı ($p<0,001$). TAS değeri ilk geliş ortalaması $1,50\pm0,163$ mmol/L, kontrol değeri ortalaması $1,59\pm0,153$ mmol/L olup iki grup arasındaki fark anlamlıydı ($p<0,001$). TOS değeri ilk geliş ortalaması $20,99\pm18,04$ μ mol/L, kontrol değeri ortalaması $11,41\pm12,98$ μ mol/L olup iki grup arasındaki fark anlamlıydı ($p<0,001$). TOS/TAS değeri ile hesaplanan OSI (oksidatif stres indeksi) değeri ilk geliş ortalaması $14,87\pm16,12$, kontrol değeri ortalaması $7,49\pm9,31$ olup iki grup arasındaki fark istatistiksel açıdan anlamlıydı ($p<0,001$). Lp(a) değeri ilk geliş ortalaması $19,38\pm23,45$ mg/dl, kontrol değeri ortalaması $19,37\pm22,34$ mg/dl olup iki grup arasındaki fark anlamlı değildi ($p= 0,705$).

Tablo 4.24: Çalışmaya Katılan Hastaların İlk Geliş ve Sigarayı Bıraktıktan Sonra Kan Parametrelerindeki Değişimler

	Sigara içilen dönemde Ort±SS (Ortanca)	Sigarayı bıraktıktan sonra 3. ay Ort±SS (Ortanca)	t/z değeri	p değeri
Hg (g/dl) *	15,49±1,43 (15,65)	15,15±1,42 (15,3)	4,457	<0,001
Glukoz (mg/dl)	90,25±10,8 (90)	96,44±11,87 (95)	-4,068	<0,001
TG (mg/dl)	172,41±102,89 (140)	157,75±75,69 (141)	-1,389	0,165
Total Kolesterol* (mg/dl)	202,75±50,03 (196)	202,78±44,84 (202,5)	-0,009	0,993
LDL (mg/dl)	126,14±41,55 (119)	126,28±39,77 (122)	-0,349	0,727
HDL (mg/dl)*	43,03±8,12 (43)	45,46±8,65 (45)	-4,066	<0,001
ALT (U/L)	24,3±14,6 (20)	29,69±17,6 (24,5)	-4,248	<0,001
AST (U/L)	20,93±6,67 (19,5)	23,38±8,94 (20)	-3,627	<0,001
Kreatinin* (mg/dl)	0,819±0,18 (0,80)	0,847±0,17 (0,83)	-2,260	0,027
Üre (mg/dl)*	28,56±7,15 (29,5)	28,39±7,18 (27,5)	0,293	0,771
TSH (mU/L)	1,68±0,95 (1,43)	1,90±1,12 (1,59)	-2,799	0,005
İnsülin (mU/L)	11,67±6,92 (10,15)	13,82±12,27 (10,1)	-0,957	0,339
HOMA-IR	2,63±1,69 (2,18)	3,40±3,34 (2,38)	-1,578	0,115
HbA1C (%)	5,75±0,43 (5,7)	5,71±0,42 (5,6)	-1,974	0,048
hs-CRP (mg/L)	3,43±4,3 (1,93)	4,07±7,21 (2,28)	-0,444	0,657
ADMA (µmol/L)	0,237±0,20 (0,175)	0,376±0,37 (0,204)	-2,403	0,016
Adropin (pg/ml)*	644,47±254,22 (684,26)	402,23±234,84 (401,63)	8,049	<0,001
TAS (mmol/L)	1,50±0,16 (1,49)	1,59±0,15 (1,55)	-5,417	<0,001
TOS (µmol/L)	20,99±18,04 (15,24)	11,41±12,98 (7,56)	-5,046	<0,001
OSI	14,87±16,12 (9,69)	7,49±9,31 (4,64)	-5,329	<0,001
Lp(a) (mg/dl)	19,38±23,45 (9,3)	19,37±22,34 (10,55)	-0,379	0,705

*Paired t Testi
Wilcoxon Testi

Verilen tedavi biçimine göre serum adropin ve ADMA düzeyleri **Tablo 4.25'** te verilmiştir. Tüm tedavi tiplerinde serum adropin düzeyi 3. ay kontrol değerlerinde azalma tespit edilmiştir. Vareniklin tedavisi verilen hastaların ilk geliş serum adropin

düzeyi $684,75 \pm 265,71$, 3. ay kontrol değeri $388,03 \pm 239,08$ idi ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı idi ($p < 0,001$). Bupropion tedavisi verilen hastaların ilk geliş serum adropin düzeyi $619,02 \pm 263,87$, 3. ay kontrol değeri $535,35 \pm 262,73$ idi, bu fark anlamlı değildi ($p = 0,383$). NRT tedavisi verilen hastaların ilk geliş serum adropin düzeyi $508,07 \pm 208,48$, 3. ay kontrol değeri $291,84 \pm 162,51$ idi, fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p = 0,070$). Davranış değişikliği terapisi verilen hastaların ilk geliş serum adropin düzeyi $565,02 \pm 171,61$, 3. ay kontrol değeri $392,18 \pm 173,74$ idi, bu azalma istatistiksel olarak anlamlı idi ($p = 0,013$).

ADMA düzeylerinin tedavi biçimine göre değerlendirmesinde vareniklin tedavisi alan hastalarda ilk geliş ADMA düzeyi $0,24 \pm 0,19$, 3. ay kontrol değeri $0,37 \pm 0,36$ idi, 3. aydaki artış istatistiksel olarak anlamlı idi ($p = 0,022$). Bupropion tedavisi alan hastalarda ilk geliş ADMA düzeyi $0,11 \pm 0,09$, 3. ay kontrol değeri $0,46 \pm 0,48$ idi ve 3. aydaki artış istatistiksel olarak anlamlı idi ($p = 0,032$). NRT tedavisi alan hastalarda ilk geliş ADMA düzeyi $0,22 \pm 0,11$, 3. ay kontrol değeri $0,39 \pm 0,49$ idi, 3. ay sonuçlarında hafif artış olmakla beraber bu artış istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p = 0,357$). Davranış değişikliği terapisi verilen hastalarda ilk geliş ADMA düzeyi $0,34 \pm 0,35$, 3. ay kontrol değeri $0,25 \pm 0,22$ idi, 3. ay ADMA değerinde azalma mevcuttu ancak bu azalma anlamlı değildi ($p = 0,509$).

Tablo 4.25: Verilen Tedavi Biçimine Göre Adropin, ADMA Değerleri Değişimi

Tedavi		Sigara içilen dönemde Ort $\pm$ SS	Sigarayı bıraktıktan sonra 3. ay Ort $\pm$ SS	t	p
Vareniklin (n=51)	Adropin (pg/ml)	684,75 $\pm$ 265,71	388,03 $\pm$ 239,08	8,108	<0,001
	ADMA (μ mol/L)	0,24 $\pm$ 0,19	0,37 $\pm$ 0,36	-2,356	0,022
Bupropion (n=12)	Adropin (pg/ml)	619,02 $\pm$ 263,87	535,35 $\pm$ 262,73	0,909	0,383
	ADMA (μ mol/L)	0,11 $\pm$ 0,09	0,46 $\pm$ 0,48	-2,446	0,032
NRT (n=7)	Adropin (pg/ml)	508,07 $\pm$ 208,48	291,84 $\pm$ 162,51	2,206	0,070
	ADMA (μ mol/L)	0,22 $\pm$ 0,11	0,39 $\pm$ 0,49	-0,997	0,357
Davranış Değişikliği Terapisi (n=10)	Adropin (pg/ml)	565,02 $\pm$ 171,61	392,18 $\pm$ 173,74	3,097	0,013
	ADMA (μ mol/L)	0,34 $\pm$ 0,35	0,25 $\pm$ 0,22	0,687	0,509

Paired t Testi

Çalışmaya alınan hastaların ilk geliş sistolik tansiyonları ortalama $120,72 \pm 15,34$ mm Hg, 3. ay kontrolde $118,55 \pm 15,8$ mm Hg geldi, iki grup arasındaki

fark istatistiksel açıdan anlamlı değildi ($p=0,148$). Diyastolik tansiyonları ise ilk gelişte $80,10\pm9,69$ mm Hg, kontrolde $76,70\pm10,18$ mm Hg idi, azalma istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0,004$). Framingham Risk Skoru ise ilk gelişte $10,78\pm4,91$ kontrolde $4,84\pm6,35$ idi, iki grup arasındaki fark istatistiksel açıdan anlamlıydı ($p<0,001$) (Tablo 4.26).

Tablo 4.26: Çalışmaya Katılan Hastaların İlk Geliş ve Sigarayı Bıraktıktan Sonra Tansiyon, Framingham Risk Skoru Durumu

	Sigara Bırakmadan Önce Ort±SS (Ortanca)	Sigara Bıraktıktan Sonra Ort±SS (Ortanca)	t/z	p
Hipertansiyon				
Sistolik Kan Basıncı	120,72±15,34 (120,00)	118,55±15,8 (119,00)	1,461	0,148
Diyastolik Kan Basıncı*	80,10±9,69 (80,00)	76,70±10,18 (77,00)	-2,912	0,004
Framingham Risk Skoru*	10,78±4,91 (12,00)	4,84±6,35 (5,00)	-7,739	<0,001

Paired t Testi

*Wilcoxon Testi

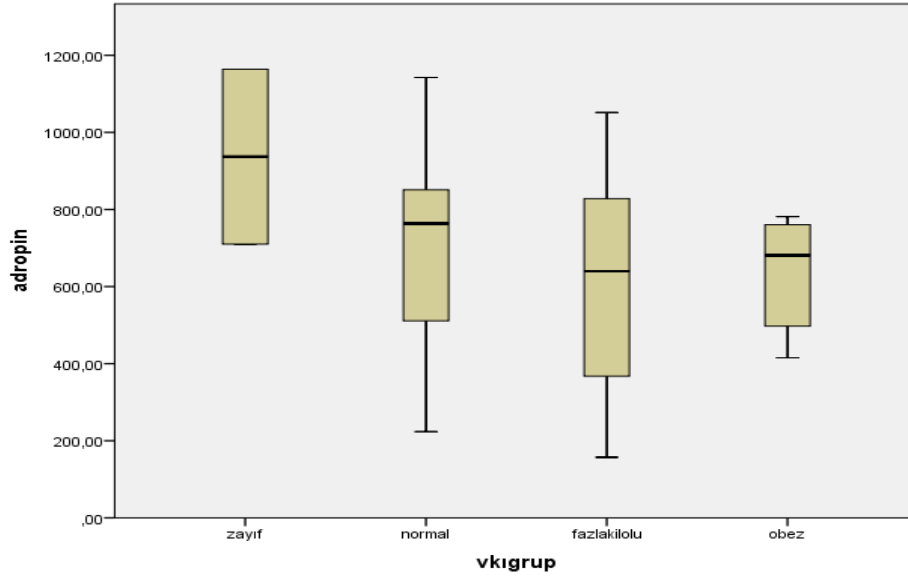
Hastaların ilk başvuru ve sigara bıraktıktan sonra 3. aydaki kontrollerinde bakılan IMK değerleri değişimi **Tablo 4.27'**de gösterilmiştir. Buna göre ilk başvuruda sağ IMK ort: $0,626\pm0,134$, medyan:0,60, 3. ay kontrol değeri ort: $0,616\pm0,115$, medyan:0,60 geldi. İlk geliş ve 3. ay karşılaştırma değeri anlamlı değildi ($p=0,149$). Sol IMK değeri ilk başvuruda ort: $0,650\pm0,137$, medyan:0,60; 3. ay kontrol değeri ort: $0,625\pm0,115$ medyan:0,60 ve 3. ayda istatistiksel olarak anlamlı azalma tespit edildi ($p<0,001$).

Tablo 4.27: Çalışmaya Katılan Hastaların İlk Geliş ve Sigarayı Bıraktıktan Sonra IMK değişimleri

	Sigara bırakmadan önce Ort±SS (Ortanca)	Sigara bıraktıktan sonra Ort±SS (Ortanca)	z	p
Sağ IMK (mm)	0, 626±0,13 (0,60)	0,616±0,11 (0,60)	-1,445	0,149
Sol IMK (mm)	0,650±0,13 (0,60)	0,625±0,11 (0,60)	-3,625	<0,001

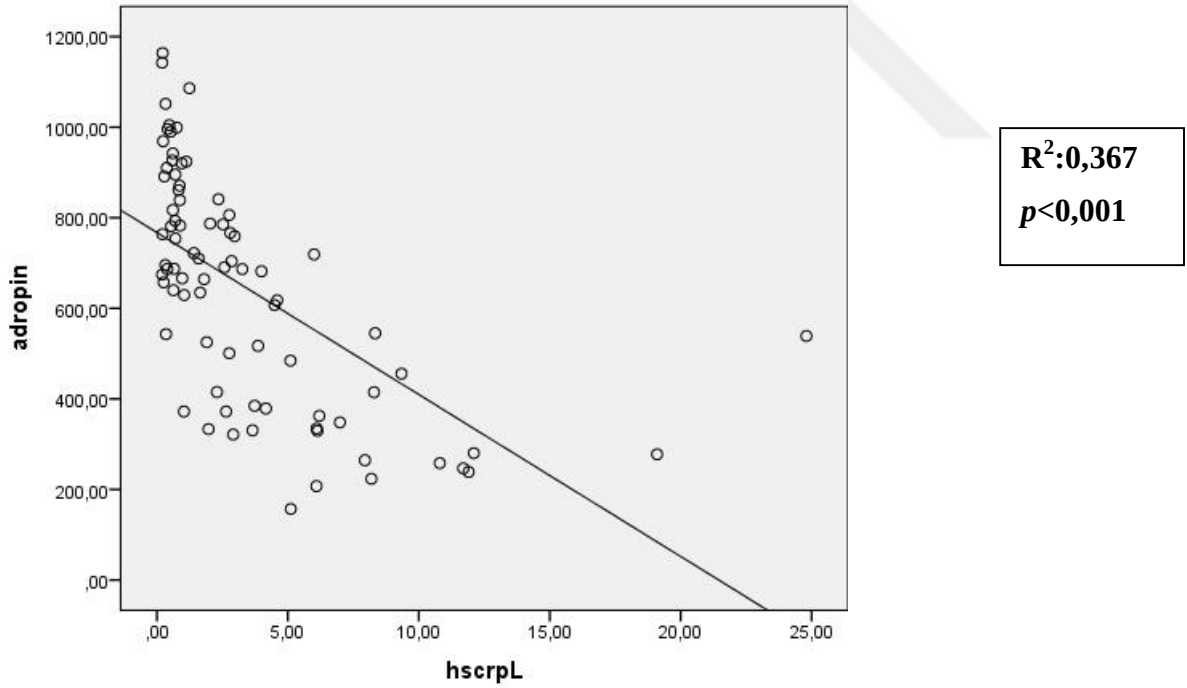
Wilcoxon Testi

Adropinin VKI gruplara göre değerlerine bakıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p=0,311$) (**Şekil 4.1**).



Kruskal-Wallis Testi

Şekil 4.1: Adropin Değerinin VKI Gruplara Göre Dağılımı



Şekil 4.2: Adropin - hs-CRP Lineer Regrasyon Analizi

Adropin değerindeki azalmanın %36,7 si hs-CRP ye atfedilebilir ($R^2:0,367$, $p<0,001$).

Hastaların sigara tüketimini 10-20 paket/yıl, 21-40 paket/yıl, ≥ 41 paket/yıl şeklinde gruplandığımızda adropin değeri 10-20 paket/yıl ile ≥ 41 paket/yıl arasında anlamlı farklılık vardı. ≥ 41 paket/yıl içiciliği olanlarda adropin değeri daha düşüktü ($p=0,012$) (Tablo 4.28).

Tablo 4.28: Paket/Yıl Gruplara Göre (3 Grup) İlk Başvuru Kan Parametrelerinin Değerlendirilmesi

	10-20 paket/yıl	21-40 paket/yıl	≥ 41 paket/yıl	f / x^2	p
TAS* (mmol/L)	1,50 $\pm$ 0,14 (1,47)	1,51 $\pm$ 0,13 (1,50)	1,47 $\pm$ 0,25 (1,53)	0,620	0,604
TOS (μ mol/L)	17,93 $\pm$ 12,71 (12,37)	17,46 $\pm$ 11,48 (14,54)	36,60 $\pm$ 30,73 (26,07)	4,498	0,106
OSI	12,20 $\pm$ 9,06 (8,42)	11,61 $\pm$ 7,75 (9,66)	28,98 $\pm$ 31,21 (15,97)	3,796	0,150
Adropin* (pg/ml)	716,52 $\pm$ 238,73a (714,59)	650,04 $\pm$ 244,36 (686,90)	475,75 $\pm$ 249,27b (448,71)	4,699	0,012 0,008^{ab}
ADMA (μ mol/L)	0,25 $\pm$ 0,24 (0,17)	0,25 $\pm$ 0,20 (0,19)	0,17 $\pm$ 0,11 (0,15)	2,256	0,324
hs-CRP (mg/L)	2,94 $\pm$ 4,03 (0,92)	2,88 $\pm$ 3,24 (1,72)	5,88 $\pm$ 6,33 (4,85)	5,423	0,066
Lp(a) (mg/dl)	16,34 $\pm$ 20,17 (8,50)	23,58 $\pm$ 26,50 (12,25)	15,08 $\pm$ 21,30 (8,85)	2,095	0,351
Framingham Risk Skoru	7,56 $\pm$ 4,50 (6,00)	12,00 $\pm$ 4,50 (13,50)	14,57 $\pm$ 1,78 (14,50)	24,058	<0,001

Kruskal-Wallis Testi

*ANOVA Testi

Hastaların sigara tüketimini 10-20 paket/yıl, 21-40 paket/yıl, ≥ 41 paket/yıl şeklinde gruplandığımızda sigara bıraktıktan sonra 3. Ay kan parametreleri ile karşılaştırdığımızda sadece Framingham Risk Skoru anlamlıydı. Paket/yıl arttıkça Framingham Risk Skoru değeri artmakta idi ($p<0,001$) (Tablo 4.29)

Tablo 4.29: Paket/Yıl Gruplara Göre (3 Grup) Sigarayı Bıraktıktan Sonra Kan Parametrelerinin Değerlendirilmesi

	10-20 paket/yıl	21-40 paket/yıl	≥41 paket/yıl	f / χ^2	p
TAS* (mmol/L)	1,59±0,15 (1,57)	1,60±0,14 (1,56)	1,56±0,18 (1,53)	0,237	0,789
TOS (μmol/L)	10,90±8,79 (8,10)	11,47±14,84 (7,40)	12,36±16,02 (6,82)	1,767	0,413
OSI	6,97±5,60 (4,95)	7,49±10,71 (4,66)	8,58±12,10 (4,20)	1,210	0,546
Adropin* (pg/ml)	399,05±233,12 (374,42)	408,18±238,13 (426,15)	393,75±247,07 (393,21)	0,023	0,977
ADMA (μmol/L)	0,33±0,33 (0,18)	0,38±0,40 (0,18)	0,45±0,40 (0,24)	1,600	0,449
hs-CRP (mg/L)	4,79±10,91 (1,43)	3,26±3,39 (2,51)	4,59±4,01 (3,29)	2,620	0,270
Lp(a) (mg/dl)	17,18±22,17 (9,60)	23,30±23,13 (14,55)	13,97±20,28 (6,90)	3,414	0,181
Framingham Risk Skoru *	-0,13±5,01 (-1,00)	6,52±5,71 (8,00)	10,28±3,77 (11,50)	23,540	<0,001

Hastaların sigara tüketimini 10-40 paket/yıl, ≥41 paket/yıl şeklinde gruplandırdığımızda 10-40 paket/yıl sigara tüketen 66, ≥41 paket/yıl sigara tüketen 14 hastamız vardı. TOS değeri , ≥41 paket/yıl sigara tüketen hastalarda anlamlı yüksek ($p=0,034$), adropin değeri ≥41 paket/yıl sigara tüketen hastalarda anlamlı düşük ($p=0,006$), hs-CRP; ≥41 paket/yıl sigara tüketen hastalarda anlamlı yüksek ($p=0,030$), Framingham Risk Skoru; ≥41 paket/yıl sigara tüketen hastalarda istatistiksel açıdan anlamlı yüksek ($p=0,001$) tespit edilmiştir (Tablo 4.29)

Tablo 4.30: Paket/Yıl Gruplara Göre (2 Grup) İlk Başvuru Kan Parametrelerinin Değerlendirilmesi

	10-40 paket/yıl	≥41 paket/yıl	f/x^2	p
TAS*	1,50±0,13 (1,49)	1,47±0,25 (1,53)	0,416	0,521
TOS	17,67±11,96 (14,03)	36,60±30,73 (26,07)	4,472	0,034
OSI	11,88±8,31 (9,50)	28,98±31,21 (15,97)	3,753	0,053
Adropin*	680,26±242,26 (699,89)	475,75±249,27 (448,71)	8,151	0,006
ADMA	0,25±0,22 (0,185)	0,17±0,11 (0,15)	1,603	0,205
hs-CRP	2,91±3,59 (1,50)	5,88±6,33 (4,85)	4,716	0,030
Lp(a)	20,29±23,94 (9,65)	15,08±21,30 (8,85)	0,442	0,506
Framingham Risk Skoru	9,98±4,99 (10)	14,57±1,78 (14,5)	11,053	0,001

Kruskal-Wallis Testi

*ANOVA Testi

5. TARTIŞMA

Sigara içimi, gelişmiş dünyada önlenebilir morbidite ve mortalitenin ana nedenidir. Sigara dumanı maruziyeti, plak oluşumu ve gelişimi, patolojik trombüs oluşumunun tüm aşamalarında etkilidir. Sigara dumanındaki reaktif oksijen türleri nitrik oksidin biyoyararlanımını azaltarak, oksidatif strese, inflamatuvar sitokinlerin upregülasyonuna ve endotelial disfonksiyona katkıda bulunur.

Çalışmamıza sigara bırakmak için polikliniğimize başvuran ve sigarayı başarılı bir şekilde bırakıp 3. ayını tamamlayan 80 hasta alınmıştır. Kardiyovasküler riskin belirlenmesinde önemli olan ADMA, TAS, TOS, Adropin, Lp(a) ve hs-CRP değerlerinin, karotis intima-media kalınlığı (IMK) ve visseral yağlanma ölçümü sigara kullanma durumunda ve kullanımının bırakılmasının 3. ayında bakılmıştır.

Hastaların vücut kitle indeksi (VKI) gruplaması yapıldığında; ilk gelişte %2,5'i (n:2) zayıf (<18,5), %28,8'i (n:23) normal (18,5-24,9), %58,8'i (n:47) fazla

kilolu (25-29,9), %10'u (n:8) obez idi (≥ 30). Aşırı kiloluluk ve obezite Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) verilerine göre Avrupa'daki yetişkinlerde Tip 2 Diyabetin %80'inden, iskemik kalp hastalıklarının %35'inden ve hipertansiyonun %55'inden sorumludur. Her yıl 1 milyondan fazla ölüme de neden olmaktadır. Obezite sıklığı ülkemizde giderek artmaktadır ve obezitenin standardize edilmiş prevalansı dünya çapında 1975 yılında kadınlarda %6,4 ve erkeklerde %3,2 iken; 2014 yılında sırasıyla %14,8 ve %10,8'e yükselmiştir. Ülkemizde yapılan TURDEP-I ve TURDEP-II çalışmalarına göre, 1998 yılında obezite prevalansı %22,3 (kadınlarda %32,9, erkeklerde %13,2) iken; 2010 yılında %31,2'ye (kadınlarda %44,2, erkeklerde %27,3) yükselmiştir. Türkiye İstatistik Kurumu 2012 yılı verilerine göre 15 yaş ve üstündeki nüfusun %17,2'si obezdir. Vücut kitle indeksine göre klasifiye edildiğinde; bireylerin %34,8'i fazla kilolu, %44,2'si normal kilolu, %3,9'u ise düşük kiloludur. Cinsiyete göre değişimler gözlemlendiğinde, kadınların %20,9'unun obez ve %30,4'ünün fazla kilolu olduğu görülmekte, erkeklerde ise bu oranlar sırasıyla, %13,7 ve %39,0 olduğu gözlenmektedir (TÜİK, 2012). Avrupa'da yetişkinlerde fazla kilolu olma prevalansı erkeklerde %32-79, kadınlarda ise %28-78 arasında değişmektedir. Bizim çalışmamızda obezite sıklığı Avrupa verileri ile uyumlu olup Türkiye verilerinden düşüktür.

Çalışmamızda eğitim durumu ile sigara kullanma özelliklerini Kruskal-Wallis ve ANOVA testleri ile değerlendirdiğimizde özellikle ilkokul mezunu ile yüksekokul ve üzeri eğitim alanlar arasında paket/yıl ve sigara içilen süre (yıl) açısından anlamlı ilişki bulunmuştur. Sigara içme süresi ve paket/yıl ilkokul mezunlarında yüksekokul ve üzeri eğitim alanlara göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek belirlenmiştir ($p < 0,001$, $p = 0,002$). Sevin Başer ve arkadaşları tarafından 2007 yılında Denizli ilinde yaşayan 40 yaş üstü 1203 kişi ile yapılan çalışmada sigara içme oranının eğitim düzeyi arttıkça kadınlarda arttığı, erkeklerde istatistiksel bir değişiklik göstermediği görülmüştür (Başer ve ark., 2007). T.C. Sağlık Bakanlığı 2012 yılı verilerine göre tütün kullanım sıklığı eğitim düzeyi arttıkça artmaktadır. En düşük değer kırsal bölgede yaşayan ve eğitimi olmayan kadınlarda, en yüksek değer ise hem erkeklerde hem de kadınlarda lise mezunu olan gruplardadır (Küresel Yetişkin Tütün Araştırması Türkiye, 2012). Bizim çalışmamızda günlük içilen sigara miktarını < 25 ve ≥ 25 tane sigara şeklinde 2 gruba ayırdığımızda; ≥ 25 tane sigara içen bireyler eğitim düzeyine göre değerlendirildiğinde ilkokul mezunu %11,2,

yüksekokul ve üzeri eğitim alanların oranı %20 olmaktadır. Küresel Yetişkin Tütün Araştırması 2008 yılı verilerine göre günlük ≥ 25 adet sigara içen bireyler eğitim düzeylerine göre değerlendirildiğinde eğitim düzeyi arttıkça kategorik sigara içme adetinin azaldığı görülmektedir (okuma yazma bilmeyen günlük ≥ 25 adet sigara içen sıklığı; %15,2, yükseköğretim de; %7,1) (Küresel Yetişkin Tütün Araştırması 2008). Küresel Yetişkin Tütün Araştırması 2012 yılı verilerine göre günde içilen sigara sayısı eğitim düzeyi yükseldikçe azalmaktadır. Günde içilen sigara sayısı ortalaması üniversite mezunlarında 17,1, ilkokul mezunu olanlarda 20,6'dır (Küresel Yetişkin Tütün Araştırması, 2012). Bizim çalışmamızda ilkokul mezunlarında tüketilen sigara paket yılları anlamı derecede yüksek olup, günlük tüketilen sigara miktarlarında adet açısından istatistiksel açıdan anlamlılık yoktu. Bizim çalışmamızda sigara bırakan hastalar esas alındığı için ülke verileri ile tam benzerlik göstermemektedir.

Klinik uygulamada karotid arterin ultrasonografiyle değerlendirilmesi dolaylı olarak KVVH' yi saptamak ve önlemek için çok kullanışlı, basit ve güvenli bir yöntemdir. Bizim çalışmamızda Radyoloji Anabilim Dalı ile birlikte her hastamızda karotis IMK ölçüm değerlendirmesi yapıldı. İlk geliş sağ IMK ortalaması $0,626 \pm 0,134$ mm, 3. ay kontrol değeri $0,616 \pm 0,115$ mm şeklindeydi, bu azalma istatistiksel olarak anlamlı değildi. Sol IMK ilk geliş değeri ortalaması $0,650 \pm 0,137$ mm, 3. ay kontrol değeri $0,625 \pm 0,115$ mm şeklindeydi ve bu azalma istatistiksel olarak anlamlıydı ($p < 0,001$). G. Mandraffino ve arkadaşlarının 2014 yılında 270 genç sigara içen ve 60 kontrol grubu ile yaptığı çalışmada plazma lipidleri, fibrinojen, CRP, interlökin-6 (IL-6), AS (arteriyel sertlik) ve KIMK değerlendirilmiş; fibrinojen, CRP, AS indeksleri, KIMK ve BGN-mRNA sigara içenlerde kontrollere kıyasla daha yüksek; HDL-C seviyeleri daha düşük bulunmuş, IL-6 düzeylerinde fark tespit edilmemiştir (Mandraffino ve ark., 2014). Çalışmamızda sigara içme özellikleri ile IMK yakından ilişkili bulunmuştur. Paket/yıl ve sigara içme süresi (yıl) ile IMK değeri orta düzeyde pozitif yönde korele idi (sağ IMK $r = 0,305$, $p = 0,006$, sol IMK $r = 0,404$, $p < 0,001$). Sigara bıraktıktan sonra da sol IMK da anlamlı azalma tespit edildi ($p < 0,001$). Mandraffino ve arkadaşlarının 251 genç sigara içen ve 60 kontrol grubunda yaptıkları çalışmada duman maruziyet indeksi ile KIMK lineer regresyonunda anlamlı etkilenme göstermişlerdir ($p < 0,001$) (Mandraffino ve ark., 2014). Çalışmalarında sigaranın vasküler hasara yol açtığı ve sigaranın KIMK da artışa yol açıp ateroskleroz lezyonları geliştirdiği üzerine vurgu yapılmıştır. Dratva ve

arkadaşlarının 288 (8-20 yaş) kişiyi kapsayan çalışmasında; ergenlerde ateroskleroz üzerine aktif tütün maruziyetinin erken olumsuz etkisi olduğu gösterilmiştir (Dratva ve ark., 2013). Çalışmamızda ayrıca KIMK değeri HbA1c ile arasında pozitif, orta düzeyde korelasyon tespit edilmiştir ($r=0,269$, $p=0,016$). Tropeano ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada tip 2 DM tanısı olan hastalarının KIMK değeri, bozulmuş açlık glukozu (IFG) olan ve açlık glukozu normal olan hastalara göre anlamlı derecede yüksek bulunmuş, IFG hastalarında glisemide 1 mmol/l bir artış olması KIMK değerinde 165 mikromerlik bir artış göstermiştir (Tropeano ve ark., 2004). İnsülin düzeyleri, HOMA-IR indeksi, toplam IGF-1 seviyeleri ve artmış insülin direnci KIMK ile pozitif koreledir (Kim JH ve ark., 2011, Kalra L ve ark., 2008).

10 yıl içinde ilk kardiyovasküler olay için kişinin riskini (%) tahmin etmek için cinsiyete özgü Framingham Risk Skoru tahmin denklemini kullandık. Değerlendirilen olaylar ölümcül veya ölümcül olmayan koroner kalp hastalığı, inme, periferik arter hastalığı veya kalp yetmezliği idi. Algoritmaya dahil edilen parametreler sigara içme durumu, yaş, sistolik kan basıncı, total kolesterol, HDL kolesterol ve hipertansiyon tedavisidir. Tüm parametrelerin toplam puana göre değişken bir katkısı vardır, yaş en önemli etkidir. Bizim çalışmamızda ilk geliş Framingham Risk Skoru ortalaması $10,78 \pm 4,91$, 3. ay ortalaması $4,84 \pm 6,35$ idi ve bu azalma istatistiksel olarak anlamlıydı. Çelik ve arkadaşlarının 50 yaş ve üzerinde 250 kişi ile yaptığı çalışmada ankle-brakial indeks ve Framingham Risk Skoru bakılmış, diyabetiklerde Framingham Risk Skoru daha yüksek tespit edilmiştir. Bu çalışma ile 50 yaş ve üzeri bireylerde Framingham Risk Skoru ile tarama amaçlı değerlendirilmesi gerektiği vurgulanmıştır (Çelik ve ark., 2013). Avrupa'da 1439 kayıtlı sigara içenlerde (≥ 40 yaş, günde >10 sigara) yapılan çalışmada, SCORE sistemi, Framingham Risk Skoru ve Progetto CUORE modeli kullanılarak kardiyovasküler risk hesaplanmıştır. Sigara içimine atfedilebilecek CV riski, kayıtlı sigara içen ile aynı özelliklere sahip bir kontrol grubu kullanılarak değerlendirilmiştir. SCORE modeli, sigara içenlerin bu çalışma popülasyonunun, sigara içmeyenlere kıyasla gelecek 10 yıl içinde kardiyovasküler hastalık nedeniyle ölüm olasılığının %100' üne ulaştığını göstermiştir. Bu çalışmanın bulguları, uzun süreli kardiyovasküler olayların önemli bir etkeni olarak sigaranın önemini güçlendirmektedir (Mallaina ve ark., 2013). Bizim çalışmamızda Framingham Risk Skoru ile glukoz, trigliserid, LDL, total kolesterol ve HbA1c değerleri arasında

istatistiksel olarak anlamlı pozitif korelasyon, TSH ile negatif yönde orta düzeyde korelasyon tespit edilmiştir. Dislipidemi ve hipergliseminin ateroskleroz üzerindeki etkisi çalışmalarla kanıtlanmıştır (Tabas, 2010, McAlpine ve ark., 2010). 1979 yılında yayınlanan Framingham çalışması, 20 yıllık takipler sonrasında diyabetik hastalarda, diyabetik olmayanlara göre aterosklerotik kardiovasküler hastalık gelişme oranının 2–3 kat arttığını göstermiştir. Aynı zamanda Framingham çalışmasında sigara içme ve abdominal obezitenin lipid profilini bozduğu ve aterosklerozu artırdığı gösterilmiştir (Kannel ve ark., 1979). Sigara, hipertansiyon, hiperlipidemi gibi çeşitli risk faktörleri endotel yapısını bozarak inflamatuvar bir yanıt başlatırlar (Eriksson ve ark., 2001). Framingham risk skoru; sigara içme durumu, yaş, sistolik kan basıncı, total kolesterol, HDL kolesterol ve hipertansiyon tedavisi parametrelerinden oluşturulmuştur bu sebepten glukoz, trigliserid, LDL, total kolesterol ve HbA1c değerleri ile pozitif korelasyonu beklenen bir durumdur.

Çalışmamızda BIA yöntemi ile yaptığımız antropometrik ölçümlerimizden kilo ölçümü; ilk geliş ortalaması $76,65 \pm 12,13$ kg, 3. ayda kilo ortalaması $78,55 \pm 12,47$ kg şeklindeydi ve iki grup karşılaştırması istatistiksel açıdan anlamlıydı ($p < 0,001$). VKİ ortalaması ilk gelişte $26,49 \pm 3,50$ kg/m², 3. ayda VKİ ortalaması $27,11 \pm 3,53$ kg/m² şeklindeydi ve iki grup karşılaştırması anlamlıydı ($p < 0,001$). Vücut yağ oranı ilk gelişte ortalama $26,60 \pm 6,75$, 3. ayda vücut yağ oranı $28,01 \pm 6,51$ şeklindeydi ve iki grup karşılaştırması anlamlıydı ($p < 0,001$). VFA (visceral fat area) ortalama ilk gelişte $93,55 \pm 32,51$, 3. ayda VFA ortalama $100,50 \pm 33,00$ şeklindeydi ve iki grup karşılaştırması istatistiksel açıdan anlamlıydı ($p < 0,001$). Antropometrik ölçümlerimizde 3. ayda istatistiksel olarak anlamlı artış mevcuttu. Sigara bırakmanın, vücut ağırlığında önemli bir artışa yol açtığı bilinmektedir ve bırakma sonrası kilo alımını en aza indirmeye yönelik mevcut yaklaşımların büyük ölçüde etkisiz olduğu gösterilmiştir (Komiya ve ark., 2013). Daniel Eisenberg ve Brian C. Quinn' in 1986-1994 yılları arasında Amerika Birleşik Devletleri'nin çeşitli yerlerinde, 35-60 yaşları arasında 5,887 sigara içicisi olup sigara bırakmayı deneyen hastalara ulaşılmış, 4. konvansiyonel reanaliz ile >5 yıl sigara bırakanlarda 9,7 kg'lık artış olduğunu gözlemlemişlerdir (Eisenberg, Quinn, 2006). Komiya ve arkadaşlarının 2013 yılında sigara bırakmak için başvuran 186 (132 erkek, 54 kadın) kişide yaptıkları çalışmada ortalama VKİ tedavi başlangıcında $23,5 \pm 3,6$ kg/m²' den 3 ay sonra $23,9 \pm 3,8$ kg/m²'ye anlamlı olarak yükselmiştir ($p < 0,0001$) (Komiya ve ark.,

2013). Yoon C. ve arkadaşlarının 1178 kişi ile yaptıkları çalışmada deneklerin %19,2'si (n=226) sigarayı bırakmıştı ve bu bırakanların ortalama kilo artışı 1,3 kg idi. Sigara bırakma ile ilişkili KVH risk faktörlerindeki zararlı değişiklikler, temel olarak kilo alımına sekonder olmuştur. Bu nedenle, bırakanlarda kardiyovasküler hastalık riskini azaltmak için, kilo alımını önlemeye daha fazla önem verilmelidir (Yoon ve ark., 2009). Deborah Lycett ve arkadaşlarının sigara içmeye devam eden ve sigarayı bırakan kişilerle yaptıkları bir çalışmada 8 yıl boyunca kilo değişimi ile başlangıç vücut kitle indeksi (VKİ) arasındaki ilişkiyi incelemişlerdir. Çalışma sonucunda obez sigara içenlerin sigarayı bıraktıklarında en fazla kilo alan grup olduğunu tespit edilmiş, obez olup sigara bırakan kişilerin kilo alımını iyileştirmek için müdahaleye daha fazla ihtiyaç duyduğu sonucuna ulaşılmıştır (Lycett ve ark., 2010). Ha Kim ve arkadaşlarının Kore'de 30,004 kişiden oluşan çalışmasında 9,095 sigara içiyordu ve sigara içen hastalar; 2 kg'ın üzerinde kilo alanlar (2,714) ve sigarayı bıraktıktan sonra 2 kg'ın üzerinde (kilo kaybı dahil 6,381) kilo almayanlar olarak 2 gruba ayrılmıştır. Bu çalışmada sigara bırakma kilo alımına yol açsa da, KVH ölüm riskini artırmaz sonucuna ulaşılmıştır (Kim ve ark., 2016). Stamford ve arkadaşlarının sedanter yaşam süren 13 erişkin kadınla yaptıkları çalışmada, hastalar 48 gün boyunca sigara içmeyi başarılı bir şekilde bırakmıştır, ortalama günlük kalori tüketimi 227 kcal artarken ortalama kilo alımı 2,2 kg olmuştur. Bu hastalardan 3 tanesi 1 yıl boyunca sigara bırakmayı sürdürebilmiş, sigara bırakmayı sürdüren hastalar ortalama 8,2 kg almıştır. Artmış kalori tüketimi, sigarayı bıraktıktan hemen sonra kazanılan ağırlığın %69'unu oluşturmuş, sigara bırakan bireylerde elde edilen kilonun önemli bir kısmından (%31), kalori tüketimi ve metabolik hızdaki değişiklikler dışındaki faktörler sorumlu olabileceği öne sürülmüştür (Stamford ve ark., 1986). Sigara içmenin obeziteyi önlediği ve bazal metabolizmayı hızlandırdığı ile ilgili düşünce yapılan son çalışmalar ile yıkılmış olup, özellikle yapılan bir kaç çalışmada sigara içen, bırakmış ve hiç içmemişlerde bazal metabolizma hızı arasında fark olmadığı, sigara içenlerde visseral yağlanmanın arttığı ve abdominal obezite ile ilişki olduğu ve gösterilmiştir (Kim ve ark., 2012, Clair ve ark., 2011). Ferrara ve arkadaşlarının 10 premenopozal kadınla yaptığı çalışmada beşi sigarayı bırakma girişimini başarıyla tamamlamıştır. Sigarayı bıraktıktan 4 hafta sonra vücut ağırlığında ($95,1 \pm 13,9$ – $97,7 \pm 14,4$ kg, $p < 0.05$) önemli artış olmuştur. Gluteal adipose tissue lipoprotein lipase (AT- LPL) aktivitesi tüm kadınlarda 2.8 kat artmış,

abdominal AT-LPL aktivitesi beş kadından dördünde artmış, ancak istatistiksel anlamlılığa ulaşmamıştır. Vücut ağırlığındaki artış, gluteal AT-LPL aktivitesindeki artışla ve aynı zamanda gluteal AT-LPL'nin başlangıç aktivitesi ile pozitif yönde güçlü korelasyon göstermiştir. Bu sonuçlar, sigaranın bırakılmasının, vücut ağırlığındaki önemli artışlarla ve adipoz hücre metabolizmasındaki değişikliklerle özellikle AT-LPL aktivitesindeki artışlarla ilişkili olduğunu göstermektedir (Ferrara ve ark., 2001). Matsushita ve arkadaşlarının 2011 yılında 5697 erkek hasta ile yaptığı çalışmada tomografi ile VFA değerleri ölçülmüş, sigara içenlerde VFA 120,4 cm², sigara bırakan kişilerde 124,0-132,0 cm², sigara içmeyenlerde 123,1 cm² bulunmuştur. Sigara bırakmanın ilk 4 yılında VFA en yüksek görülmüş (132,0 cm²) sigara bırakmanın sürdürülmesiyle VFA'nın azaldığı, ≥15 yıl sigara bırakanlarda sigara içmeyenlerle aynı düzeye geldiği görülmüştür (124,0 cm²) (Matsushita ve ark., 2011). Bizim çalışma sonucumuzda sigara bıraktıktan 3ay sonra biraz kilo ve VFA'da artışı diğer literatür sonuçlarıyla da uyumlu olup beklenen bir durumdur. Sigara bırakma sürecinde hastalara sağlıklı beslenme ve egzersiz önerisinde bulunup bu durum sigara bırakma süreci takiplerinde yakından takip edilmelidir. Sigara bırakanlarda çok az kilo artışı yanında Framingham Risk Skorunda ve KIMK ta istatistiksel açıdan anlamlı azalma görülmesi kardiyovasküler risk azalmasında bu çok az kilo alımının önemli olmadığını göstermektedir. Bu durum diğer literatürlerle de desteklenmektedir (Kim ve ark., 2016, Dratva ve ark., 2013).

Çalışmamızda ilk gelişte HDL değeri ortalama 43,03±8,12 mg/dl, 3. ay da 45,46±8,65 mg/dl idi ve bu artış istatistiksel açıdan anlamlıydı ($p<0,001$). Stamford ve arkadaşlarının sedanter yaşam süren 13 yetişkin kadınla yaptığı çalışmada 48 günlük sigara bırakma sonrasında HDL değeri 7 mg/dl artmıştır (Stamford ve ark., 1986). Komiyama ve arkadaşlarının 186 hasta (132 erkek ve 54 kadın) ile yaptığı 3 aylık sigara bırakma sonrası değerlendirmede hem nikotin bant tedavisi hem de vareniklin tedavisi alan gruplarda HDL-C düzeyi artmıştır ($p<0,001$) (Komiyama ve ark., 2013). Nilsson ve arkadaşlarının 200 sigara içen, 200 kontrol grubundan oluşan çalışmasında sigara içen grup 4 ay sigara bırakma tedavisi ile takip edilmiş ve 98 kişi (%48) sigarayı bırakmıştır. Sigara bırakmayı takiben vaka grubunda plazma nikotin ve kotinin azalmıştır ($p<0,001$) ve ağırlık 2.7 kg artmıştır. Girişim grubunda HDL değeri %11 oranında artarken ($p<0,001$), HbA1c ise sadece kontrol grubunda %2 ($p<0,05$) artmıştır (Nilsson ve ark., 1996). Bizim çalışmamızda sigara bırakma

sonrası bulduğumuz HDL seviyesindeki yükselme yukarıdaki literatür verileri ile uyumludur.

Çalışmamızda TSH ilk geliş ortalaması $1,68 \pm 0,95$ mU/L, 3. ay kontrol değeri ortalaması $1,90 \pm 1,12$ mU/L idi ve bu artış anlamlıydı ($p=0,005$). Tütün içimi ve tiroid fonksiyonu arasındaki ilişki iyi anlaşılmamıştır. Nüfus bazlı çalışmaların çoğu, sigara içenlerin ve tiroid hormonlarının daha yüksek seviyelerde olduğunu (Vestergaard ve ark., 2002) ve sigara kullanımının Graves hipertiroidizm riskini artırdığını göstermektedir (Ericsson, Lindgärde, 1991). Asvold ve arkadaşlarının 2007 yılında 30834 kişide yaptıkları çalışmada sigara içen hastaların TSH seviyelerini içmeyenlere ve eski sigara içicilerine göre anlamlı derecede daha düşük bulmuşlardır (Asvold ve ark., 2007). Bizim çalışmamızda sigara bırakma ile artan TSH değeri yapılan çalışmalarla uyumlu idi.

Çalışmamızda HbA1C değeri ilk geliş ortalaması $5,75 \pm 0,43$ %, kontrol değeri ortalaması $5,71 \pm 0,42$ % olup iki grup arasındaki fark istatistiksel açıdan anlamlıydı ($p=0,048$). Lycett ve arkadaşlarının tip 2 diyabetli toplam 7763 erkek hasta ile yaptığı çalışmada sigara içme prevalansı %45.5 idi. Açlık plazma glukozu ve HbA1c düzeyleri sigara içmeyenlerle karşılaştırıldığında günde içilen sigara miktarı ile istatistiksel olarak anlamlı artış göstermiştir ($p<0.001$). İlaç tedavisi alan hastalar arasında sigara içme süresi ≥ 30 yıl ve sigara içimi indeksi ≥ 40 paket/yıl olan HbA1c düzeyindeki ortalama artış %0.27 (% 95 CI: % 0.05- % 0.49) ve %0.38 (% 95 CI) idi. Sigarayı bırakanlarda sigara içenlere göre açlık plazma glukozu ve HbA1c düzeyi belirgin olarak azalmış olarak bulmuşlardır ($p < 0.05$) (Lycett ve ark., 2015). Nilsson ve arkadaşlarının 200 sigara içen, 200 kontrol grubundan oluşan çalışmasında sigara içen grup 4 ay sigara bırakma tedavisi ile takip edilmiş ve 98 kişi (%48) sigarayı bırakmıştır. Sigara bırakmayı takiben vaka grubunda plazma nikotin ve kotinin azalmıştır ($p<0,001$) ve ağırlık 2.7 kg artmıştır. Girişim grubunda HDL değeri %11 oranında artarken ($p<0,001$), HbA1c ise sadece kontrol grubunda %2 ($p<0,05$) artmıştır (Nilsson ve ark., 1996). Sigara bırakanlarda HbA1C'nin düşmesi, diyabet regülasyonunda önemli olup literatür verileri ile uyumlu bulunmuştur.

Sobczak ve arkadaşlarının; 231 erkek (111 sigara içmeyen ve 120 sigara içicisi) hastanın alındığı kesitsel çalışmada HPLC (high performance liquid chromatography) yöntemini kullanarak L-homoarginine, L-arginine ve ADMA'nın plazma seviyeleri ölçülmüş ve sigara içenlerde plazma ADMA düzeyleri

(ADMA=0,362 $\mu\text{mol/L}$) sigara içmeyen gruba (ADMA=0,348 $\mu\text{mol/L}$) göre %6.0 daha fazla bulunmuştur ($p>0.05$) (Sobczak ve ark., 2014). Szpak ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 102'si aktif sigara içen ileri yaş KAH tanısı olan 181 kişide ADMA, trombomodulin, plazminojen aktivatör inhibitör-1 düzeylerine ve sigara içiciliğini doğrulamak için serum kotinin düzeylerine bakılmıştır. Plazma ADMA konsantrasyonu HPLC yöntemi ile çalışılmıştır. Sigara içenlerde plazma ADMA düzeyleri ($0,60 \pm 0,09 \mu\text{mol/l}$) sigara içmeyenlerle ($0,49 \pm 0,08 \mu\text{mol/l}$) karşılaştırıldığında daha yüksek saptanmıştır (Szpak ve ark., 2013). Sobczaka ve arkadaşlarının 168 sağlıklı gönüllü erkek hastayla yaptığı çalışmada pasif ve aktif sigara maruziyeti olanlarda ADMA bakılmış, sigara içmeyenler ile aktif ve pasif içiciler arasında ADMA düzeyleri açısından istatistiksel anlamlı fark tespit edilmemiştir. Bulgular, sigara içmeyenlerle karşılaştırıldığında, aktif (adma=0,42 $\pm$ 0,14 $\mu\text{mol/L}$) ve pasif içiciler (ADMA=0,45 $\pm$ 0,16 $\mu\text{mol/L}$) için artmış ADMA düzeylerinin sırasıyla %7,7 ve %15,4 olduğunu göstermiştir (Sobczaka ve ark., 2009). Puls ve arkadaşlarının 144 kişide yaptığı (%43'ü erkek) 5 haftalık sigara bırakma programı sonrasında ADMA seviyelerinde anlamlı düşme olmuştur ($p=0,0003$). ADMA düzeyi immunoassay (DLD Diagnostika) yöntemle çalışılmıştır (Puls ve ark., 2009). ADMA'nın plazma konsantrasyonunun yaşlanma, hipertansiyon, diyabet risk faktörleri ile çeşitli metabolik olaylardan etkilenmektedir (Miyazaki ve ark., 1999). Çalışmamızda ADMA değeri ilk geliş ortalaması 0,237 $\pm$ 0,209 $\mu\text{mol/L}$, sigara bıraktıktan 3 ay sonra kontrol değeri ortalaması 0,376 $\pm$ 0,378 $\mu\text{mol/L}$ olup iki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0,016$). Tedavi biçimlerine göre serum ADMA düzeylerine baktığımızda vareniklin tedavisi alan grupta ($n=51$) ADMA ilk geliş düzeyi 0,24 $\pm$ 0,19, sigara bırakma sonrası 3. ay kontrol değeri 0,37 $\pm$ 0,36 idi bu fark anlamlı idi ($p=0,022$). Bupropion tedavisi verdiğimiz hasta grubunda ($n=12$) ADMA ilk geliş düzeyi 0,11 $\pm$ 0,09, 3. ay kontrol değeri 0,46 $\pm$ 0,48 idi ve bu artış anlamlı idi ($p=0,032$). NRT tedavisi düzenlenen grupta ($n=7$) ADMA ilk geliş düzeyi 0,22 $\pm$ 0,11, 3. ay kontrol değeri 0,39 $\pm$ 0,49 idi, bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0,357$). Davranış değişikliği terapisi verilen hastalarda ($n=10$) ADMA ilk geliş düzeyi 0,34 $\pm$ 0,35, 3. ay kontrol değeri 0,25 $\pm$ 0,22 idi, bu azalma istatistiksel olarak değerlendirildiğinde anlamlı değildi ($p=0,509$). Tedavi biçimine göre serum ADMA değerleri değişimine baktığımızda vareniklin, bupropion, NRT tedavisi verilen hastalarda ADMA' da

artış, davranış değişikliği terapisi uyguladığımız hastalarda ise hafif bir azalma tespit ettik. ADMA değerlerinin ilaç tedavisinden etkilenmekte olduğunu düşünmekteyiz. Bununla beraber sigara bırakma sonrası 3. ay kontrol değerlerimiz yukarıda belirtilen çalışmalarda kontrol gruplarına ait kromotografik yöntemle çalışılan ADMA konsantrasyonları ile yakın değerdedir. Bizim çalışmamızda sigara içmeyen kontrol grubunun olmaması ADMA değerindeki bu değişimin kardiyovasküler risk açısından anlamlılığını değerlendirmemizi zorlaştırıyor. Çalışmamızda değerlendirdiğimiz Framingham Risk Skoru ve KIMK' da azalma da bize sigara bırakmanın kardiyovasküler riskte azalmayı sağladığını göstermektedir. Artan ADMA değerlerinin kardiyovasküler riski artıracak yönünde değerlendirilmesi bizim çalışmamıza göre çok olası görülmemektedir.

Lovren ve arkadaşları 2010 yılında yaptıkları çalışmada, adropinle muamele edilmiş endotel hücrelerinin proliferasyon ve migrasyonunun daha fazla geçirgenlik ve TNF alfa ilişkili apoptozun daha az olduğunu ortaya koymuşlardır. Ayrıca adropinin endotel koruyucu kapasiteye sahip olduğu savunulmuştur. Adropinin doğrudan eNOS ekspresyonunu upregüle ettiği ve bu mekanizma aracılığıyla endotel hücrelerinin işlevini düzenleyen etkisi olduğu gösterilmiştir. Vasküler fonksiyonu ve insülin duyarlılığı birbiri ile ilişkili olduğundan adropinin endotel üzerinde doğrudan etkisi olduğu düşünülmüştür (Lovren ve ark., 2010). Topuz ve arkadaşları tip 2 DM hastalarında endotel disfonksiyonunu FMD (flow-mediated dilatation) ile değerlendirdi. Bu hastalarda aynı zamanda serum adropin düzeyleri ölçüldü. Plazma adropin düzeyleri endotel disfonksiyonu olan grupta endotel disfonksiyonu olmayan gruba göre daha düşük tespit edildi. Çalışmada FMD ile adropin düzeyi arasında pozitif korelasyon tespit edildi. Bu sonuca göre adropin düzeyinin endotel disfonksiyonunu gösteren yeni bir biyokimyasal marker olabileceğini ileri sürüldü (Topuz ve ark., 2013). Wu ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada koroner arter hastalığı şüphesi olan 392 hastaya koroner anjiyografi yapılmış, bu hastalar tip 2 DM ve nondiyabetik olarak gruplandırılmış ve serum adropin düzeyleri ölçülmüştür. Çalışmanın sonucunda diyabetik hastaların serum adropin düzeyleri nondiyabetik hastalara göre daha düşük bulunmuş ve diyabetik hastalarda koroner anjiyografide ateroskleroz daha şiddetli olduğu gösterilmiştir. Bununla ilgili olarak düşük adropin düzeyinin koroner aterosklerozun yeni bir belirtici olabileceği ileri sürülmüştür (Wu ve ark., 2014). Lian ve arkadaşları tarafından yapılan başka çalışmada ise 56 kalp

yetmezliği olan, 20 sağlıklı kontrol grubundan oluşan kişilerle yapılan çalışmada adropin düzeyleri karşılaştırılmıştır. Kalp yetmezliği olan hastalar New York Heart Association fonksiyonel sınıflamasına göre 4 sınıfa ayrılmıştır. Çalışma sonunda araştırmacılar adropin düzeyini kalp yetmezliği şiddetinin artmasıyla orantılı yüksek bulmuştur. Sağlıklı kontrol grubunda ise adropin düzeyi en düşük tespit edilmiştir. Ayrıca adropin düzeyi ile sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu arasında negatif korelasyon tespit edilmiştir. Bu çalışmada dolaşımdaki yüksek adropin düzeyinin kalp yetmezliğinin patogenezinde rol oynadığını ileri sürmüşlerdir (Lian ve ark., 2011). Hastalıklarla beraber beslenme şekli ile de adropin arasında ilişki bulunmuştur. Dolaşımdaki adropin miktarı diyetteki yağ içeriğinde artışla orantılı olarak yükselir. Yağ içeriği yüksek, karbonhidrat içeriği düşük diyetle beslenen farelerde adropin düzeyi yüksek, yağ içeriği düşük, karbonhidrat içeriği yüksek diyetle beslenen farelerde ise adropin düzeyi düşük bulunmuştur (Kumar ve ark., 2012). Obezite, diabetes mellitus, kardiyovasküler hastalıklar ve hipertansiyonda adropin ekspresyonunun belirgin olarak azaldığı gösterilmiştir (Kumar ve ark, 2012, Yu Hy ve ark, 2014). Bizim alışmamızda; kardiyovasküler risk belirteçlerinden olan adropinin etkisinin sigara bırakma sürecinde nasıl bir seyir izleyeceği merak edilerek değerlendirmeye alınmıştır. Yaptığımız geniş literatür taramalarında adropinin sigara kullanımı ile etkileşimi hakkında yapılmış bir çalışmaya rastlayamadık. Bizim alışmamızda adropin ilk geliş değer ortalaması $644,47 \pm 254,22$ pg/ml; sigara bırakma sonrası 3. ay kontrol değer ortalaması $402,23 \pm 234,84$ pg/ml, bu azalma istatistiksel açıdan anlamlı idi ($p < 0,001$). Bununla beraber hastaların sigara tüketimini 10-40 paket/yıl ($n=66$), ≥ 41 paket/yıl ($n=14$) şeklinde gruplandırđımızda 10-40 paket/yıl sigara kullanan hastaların adropin değer ortalaması $680,26 \pm 242,26$, ≥ 41 paket/yıl sigara kullanan hastaların ortalaması $475,75 \pm 249,27$ idi. ≥ 41 paket/yıl sigara kullanan hastaların serum adropin değer istatistiksel olarak anlamlı düşüktü ($p=0,006$). Çalışmamızda hastalara glisemik indeksi düşük beslenme önerilerinde bulunuldu ancak hasta ile yüz yüze görüşmede beslenme uyumunun düşük olduğu belirlendi. Sigara bırakma ile hastaların VKI, vücut yağ oranı, VFA değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı yükselme oldu. Yapılan çalışmalarda adropinin artan VKI değer ile düştüğü, obezlerde daha düşük olduğu gösterilmiştir (Kumar ve ark, 2012, Yu Hy ve ark, 2014). Adropin değerindeki mevcut değerikliğin kilo alımına sekonder olabileceği gibi ngremediğimiz karıştırıcı risk faktörlerinden de kaynaklanabilir.

Sadece sigara ile açıklamak çok olası değildir. Bizim çalışmamızda sigara içenlerde adropin düzeyinin yüksek, sigara bıraktıktan 3 ay sonra anlamlı olarak düşmesi bazı çalışma sonuçları ile uyumlu olmasada Lian ve ark. yaptığı çalışmada kalp yezmezliği hastalarında adropin düzeyinin yüksek olmasının kalp yezmezliğini tetiklediği ve kardiyovasküler açılarından risk teşkil ettiği kanısını desteklemektedir. Adropinin sigara ve kardiyovasküler hastalık açısından ilişkisini ortaya koyacak ileri çalışmalara ihtiyaç olduğu kanısındayız.

İlk geliş serum adropin düzeyi ile trigliserid arasında negatif, orta düzeyde ($r=-0,319$, $p=0,004$), sigara bırakma sonrası 3. ay serum adropin düzeyi; total kolesterol arasında pozitif, orta korelasyon ($r=0,258$, $p=0,021$), LDL ile pozitif, zayıf korelasyon ($r=0,243$, $p=0,030$), HDL ile pozitif, zayıf korelasyon ($r=0,239$, $p=0,032$) tespit edildi. Zhang ve arkadaşlarının 45 obez ve 20 kontrol ergen yaş grubu (16-19 yaş) ile obez ergenlere 12 haftalık aerobik egzersiz programı sonrası yaptığı çalışmada egzersiz müdahalesi sonrasında vücut ağırlığındaki değişikliklerden bağımsız olarak adropin düzeyi önemli ölçüde artmış ($p<0,01$), adropin düzeyleri ile HDL-C seviyeleri arasında pozitif korelasyon gösterdiğini görülmüştür (Zhang ve ark., 2017). İlk geliş serum adropin düzeyi ile HbA1c arasında negatif, orta düzeyde ($r=-0,269$, $p=0,016$), insülin ile negatif, zayıf düzeyde ($r=-0,248$, $p=0,027$), homa indeksi ile negatif, zayıf düzeyde ($r=-0,244$, $p=0,029$) korelasyon tespit edildi. Kumar ve arkadaşlarının fare deneyleri ile beslenme ve adropin düzeyi ilişkisi araştırmasında adropin eksikliğinin glikoz homeostazisini olumsuz etkilediği, ayrıca lipid metabolizmasını da etkilediği, dislipidemi ile birliktelik gösterdiği ve hepatik steatoz için daha fazla eğilim gösterdiği sonucuna ulaşılmıştır (Kumar ve ark., 2012).

Çalışmamızda adropin ilk geliş kan düzeyi ile hs-CRP arasında negatif yönde güçlü düzeyde ($r=-0,741$, $p<0,001$), sigara bırakma sonrası 3. ay adropin kan düzeyi ile hs-CRP arasında negatif, güçlü düzeyde korelasyon ($r=-0,544$, $p<0,001$) tespit edildi. Wu ve arkadaşlarının koroner arter hastalığı şüphesi olan toplam 392 hastada yaptığı çalışmada tip 2 diyabet hastalığı tanısı olan ve olmayan hastalarda serum adropin düzeyi ile koroner aterosklerozun anjiyografik şiddeti arasındaki ilişki araştırılmış olup serum adropin ve hs-CRP düzeyi değerlendirilmiş ve ikisi arasında negatif, orta düzeyde korelasyon görülmüştür ($r = -0,260$, $p<0,001$) (Wu ve ark., 2014). Potansiyel bir anti-inflamatuar protein olarak adropin aynı zamanda eNOS üzerinden NO sentezi sağladığı için aterosklerozun önlenmesinde önemli bir rol

oyunar (Wu ve ark., 2014). Ateroskleroz kronik inflamatuvar bir hastalık olduğu için hs-CRP inflamasyon belirteci olarak aterosklerozda artış gösterir (Rıdker ve ark., 2002). hs-CRP' nin artmış kardiyovasküler riskin bağımsız bir belirleyicisi olduğuna dair güçlü kanıtlar vardır (Pearson ve ark., 2003). Dolayısıyla adropinle hs-CRP arasında negatif korelasyon bulmak olası bir durumdur. Kianoush ve arkadaşlarının 2017 yılında yayınlanan 14103 kişide (1844 sigara içen, 4121 sigara bırakmış, 8138 hiç sigara içmemiş) yaptıkları çalışmada hs-CRP düzeyi sigara içenlerde sigara bırakan kişilere ve hiç sigara içmeyen kişilere göre yüksek bulunmuştur. Yine aynı çalışmada paket/yıl daki her 5 paket/yıl artışın hs-CRP düzeyini artırdığını göstermişlerdir (Kianoush ve ark., 2017). Fazla kilolu ve obez bireylerde inflamatuvar biyobelirteç olan hs-CRP düzeylerinin arttığı bilinmektedir (Nguyen ve ark., 2009). Başer ve arkadaşlarının Mayıs 2010 - Eylül 2010 tarihleri arasında İstanbul'da yaptıkları çalışmada tip 2 DM tanılı toplam 129 olgu (64 kadın, 65 erkek) VKİ'ye göre sınıflandırılmıştır. Olguların 16'sı normal kilolu, 55'i fazla kilolu, 58'i obezdir. Bu çalışmada hs-CRP düzeyleri normal kilolu bireylerde obez bireylere kıyasla anlamlı düşük olarak saptanmıştır ($p<0.05$) (Başer ve ark., 2013). Nicklas ve arkadaşları Ekim 2004 ile Aralık 2007 arasında Amerika'da 811 bireye 2 yıl diyet tedavisi vererek yapmış oldukları çalışmada kilo kaybı ile hs-CRP'de anlamlı düşme olduğunu göstermişlerdir ($p<0,001$) (Nicklas ve ark., 2013). Bizim çalışmamızda hs-CRP düzeyi sigara bırakma döneminde hafif artış göstermiş ancak bu artış istatistiksel olarak anlamlı tespit edilmemiştir. Çalışmamızda hastalarımız sigara bırakma döneminde yaklaşık 2 kilo almışlardır. Biz hs-CRP düzeyindeki hafif artışın kilo alımına bağlı olduğunu düşünmekteyiz. Bununla beraber hastalar sigara kullanma özelliği 10-40 paket/yıl ve ≥ 41 paket/yıl şeklinde ayrıldığında; 10-40 paket/yıl öyküsü olanların serum hs-CRP düzeyi ortalaması $2,91\pm 3,59$, ≥ 41 paket/yıl öyküsü olanların ortalaması $5,88\pm 6,33$ idi. ≥ 41 paket/yıl sigara kullanan hastaların serum hs-CRP düzeyi istatistiksel olarak anlamlı yüksekti ($p=0,030$). Ulaştığımız bu sonuç Kianoush ve arkadaşlarının çalışması ile benzerdir.

Lp(a) trombotik ve aterojenik aktiviteyi artırmaktadır. Yapılan son çalışmalar Lp(a)'nın fibrine bağlanmak için plazminojen ile yarıştığını ve fibrinolizisi inhibe ettiğini göstermiştir. Buna ek olarak Lp(a)'nın apoproteinleri olan Apo A ve ApoB-100 arter ve ven greftinde ateromatöz plak oluşumunu artırdığı gösterilmiştir (Harpel ve ark., 1989). Bizim çalışmamızda Lp(a) değeri ilk geliş ve sigarayı bıraktıktan

sonraki değerlerde minimal azalma varken istatistiksel olarak anlamlı değişiklik yoktu. Ayrıca alışmamızda Lp(a) değeri ile IMK, Framingham Risk Skoru arasındaki ilişkiye bakıldığında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon tespit edilmedi.

Oksidatif stres toplam oksidan durum (TOS) üzerinden değerlendirilebilir. Oksidan ve antioksidan sistemlerin dengesindeki bozulma, enfeksiyon, travma sırasında veya ilaçlara, oksijen tedavisine, olağandışı yiyeceklere maruz kalarak ortaya çıkabilecek ROS'un hızlı üretiminin bir sonucudur. Serbest radikallerin zararlı etkileri antioksidan sistemler ve hücrelerdeki tamir mekanizmaları ile en aza indirgenir. Bir bireyin antioksidan durumu, sistemik antioksidanlar, antioksidan enzimler ve diyet gibi birçok faktöre bağlıdır. Oksidatif stres ateroskleroz, diyabet ve kanser gibi birçok hastalığın etiopatogenezinde rol oynar (Ayaori ve ark., 2000). Sigara kullanan erişkinlerde oksidan stresin arttığını ve antioksidan savunma sistemlerinin bozulduğunu gösteren birçok çalışma vardır (Hulea ve ark., 1995, Hilbert ve ark., 1996, Kim ve ark., 2003). Sigara içicileri sürekli sigara içerek vücutlarında kronik intermittant hipoksi oluşturmaktadırlar. Kronik intermittant hipoksinin dislipidemi ve atreskleroza indüklediği dolaylı olarak gösterilmiştir (Savransky ve ark., 2008). Yapılan çeşitli çalışmalarda aktif ve pasif tütün maruziyetinde TOS değeri artışı gösterilmiştir. Kahraman ve arkadaşlarının 2016'da yaptığı çalışmada; sigara dumanına pasif olarak maruz kalan 40 ocuk ve ergen (idrara kotininleri doğrulanmış) ile yaşı ve cinsiyete göre eşleştirilmiş 40 sağlıklı kontroller dahil edilmiştir. Serumda TAS, TOS ve paraoksonaz-1 bakılmıştır ve her ocuk için oksidatif stres derecesini belirlemek üzere oksidatif stres indeksi (OSI) hesaplanmıştır. İdrar kotinin/kreatinin pasif sigara içen grupta ($127,89 \pm 57,14$ ng/mL) kontrol grubuna ($5,05 \pm 16,66$ ng/mL) göre anlamlı derecede yüksek gelmiştir. İki grup arasında TAS' ta anlamlı farklılık gelmemiş ($p=0,767$), ancak TOS ve OSI pasif sigaraya maruz kalan çocuklar için anlamlı olarak yüksek, serum paraoksonaz-1 ise kontrollerden anlamlı derecede düşük bulunmuştur (Kahraman ve ark., 2016). Karademirci ve arkadaşlarının 2017'de yaptığı; 78 sigara içen ve 82 sigara içmeyen erkek üzerinde yapılan vaka-kontrol çalışmasında vitamin E, vitamin C ve TAS, TOS, OSI değerlendirilmesi amaçlanmış, sigara içen ve sigara içmeyen grupların karşılaştırılması, TAS, TOS, OSI, C vitamini ve E vitamini parametreleri açısından yapılmıştır. Sigara içmeyenler grubunda TAS, C vitamini ve vitamin E değerlerinin

sigara içenlerden anlamlı düzeyde yüksek olduğu görülmüş, sigara içenlerde TOS ve OSI değerleri kontrol grubundan anlamlı derecede yüksek bulunmuştur (Karademirci ve ark., 2017). Şahinli ve arkadaşlarının 30 sigara içen ve 60 sigara içmeyen gebelerde yapılan çalışmasında kordon kanında malondialdehid (MDA), vitamin A ve E, total antioksidan kapasite (TAS) ve iskemi modifiye albümin (IMA) düzeyleri ve süperoksit dismutaz aktiviteleri (SOD) belirlenmiştir. Sigara içen grupta TAS seviyesi sigara içme durumu ile negatif korele gelmiştir ($r = -0.420$, $p = 0.000$). Gebelikte sigara içiminin oksidan ve antioksidan sistem arasındaki dengeyi bozduğu ve oksidatif strese neden olduğu belirlenmiştir (Şahinli ve ark., 2011). Raziye Aslan ve arkadaşlarının 2012 de yaptığı çalışmada, 100 sigara içen ve 100 kontrol grubunda LDL-c, HDL-c, total kolesterol, trigliserid (TG), açlık kan şekeri (FBG), TAS, TOS ve PON1 düzeyleri çalışılmıştır. Sigara içen ve içmeyenler arasında ortalama FBG, LDL-c, HDL-c, TK, TG, TAS, TOS, PON1, oksidatif stres indeksi (OSI) ve vücut kitle indeksi (VKİ) açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır. Erkeklerde ortalama TAS ve TOS düzeyleri kadınlardan yüksekti ($p = 0,001$). Yaş ($p = 0,022$) ve sigara içmeye başlama yaşı ($p = 0,023$) arttıkça TOS seviyesi azaldı. Sigara içmeye başlama yaşı ($p = 0,001$) arttıkça, TAS düzeyi azalırken, VKİ ($p = 0,001$) arttıkça, TAS düzeyi de artmıştır. Sigara içmeye başlama yaşı, sigara içme süresi, sigara içme miktarı, bağımlılık puanı ve VKİ ve PON1 arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki kurulamamıştır (Aslan ve ark., 2012). Bizim çalışmamızda ilk geliş serum TAS değeri ortalaması $1,50 \pm 0,163$ mmol/L, 3. ay değeri $1,59 \pm 0,153$ mmol/L idi ve bu artış istatistiksel açıdan anlamlıydı ($p < 0,001$). İlk geliş TOS değeri ortalaması $20,99 \pm 18,04$ μ mol/L, 3. ay kontrol değeri $11,41 \pm 12,98$ μ mol/L idi ve bu azalma istatistiksel olarak anlamlıydı ($p < 0,001$). Hastalar son 2 ay içerisinde antioksidan tedavi almamışlardı. Daha önceden yapılan kontrollü çalışmalarda; tütün maruziyeti olanlarda TAS değerinde düşüklük, TOS değerinde kontrol gruplarına göre artma söz konusuydu. Biz de çalışmamızda sigara bırakma ile TAS değerinde artışı ve TOS değerinde düşme olduğunu gösterdik. Gelen hastalarımızda sigara kullanımını paket/yıl olarak 10-40 paket/yıl, ≥ 41 paket/yıl şeklinde gruplandırıdığımızda TAS değeri 10-40 paket/yıl sigara kullanım öyküsü olanlarda $1,50 \pm 0,13$, ≥ 41 paket/yıl sigara kullanım öyküsü olanlarda $1,47 \pm 0,25$ şeklindedir. TOS değeri 10-40 paket/yıl sigara kullanım öyküsü olanlarda $17,67 \pm 11,96$, ≥ 41 paket/yıl sigara kullanım öyküsü olanlarda $36,60 \pm 30,73$ şeklindedir. TOS

değerindeki iki grup arasındaki farklılık anlamlıdır ($p=0,034$). Sigara kullanım miktarı paket/yıl ile TAS ve TOS değerlerinin doğrudan ilişkili olduğunu gösterdik. Sigara tüketimi paket/yıl olarak arttıkça antioksidan kapasitede düşme olurken, oksidan yükte artma olduğunu (TOS) gösterdik. Sigara bırakma ile bu değerlerde düzelme olduğunu, hızlı ve dramatik yanıt alınabildiğini sigara bırakma sonrası 3. ay kontrol TAS değerinde artma, TOS değerinde azalma ile doğruladık. Sigara içenlerde oksidan yük ve kronik hipoksi ile gelişen aterosklerozun sigara bırakma sonrası gerilediği, azalan TOS, KIMK ve Framingham Risk Skoru değerlerindeki düzelme ile desteklenmekte olup, sigara bırakmanın aterosklerozu önleyeceği şeklinde yorumlayabiliriz.

6. SONUÇ

6.1. Sonuçlar

Sigara bırakmak için müracat eden ve başarılı bir şekilde sigara bırakan 80 hasta ilk geliş ve başarılı sigara bırakmanın 3. ayında elde edilen sonuçlara göre;

1. Çalışmamıza katılan hastaların eğitim düzeyi ile sigara içme özellikleri karşılaştırıldığında ilkokul mezunları ile yüksekokul ve üzeri eğitim alanlarda anlamlı farklılık vardı ($p=0,002$), yüksekokul ve üzeri eğitim alanlarda paket/yıl, sigara içme süresi yıl olarak ($p<0,001$) daha azdı.

2. Çalışmamıza katılan hastaların adropin değeri ilk geliş ortalaması $644,47\pm254,22$ pg/ml, 3. ay kontrol değeri ortalaması $402,23\pm234,84$ pg/ml olup iki grup arasındaki farkı istatistiksel olarak anlamlı bulduk ($p<0,001$).

3. Çalışmamıza katılan hastaların ADMA değeri ilk geliş ortalaması $0,237\pm0,209$ umol/L, kontrol değeri ortalaması $0,376\pm0,378$ umol/L olup iki grup arasındaki farkı istatistiksel olarak anlamlı bulduk ($p= 0,016$).

4. Çalışmamıza katılan hastaların TAS değeri ilk geliş ortalaması $1,50\pm0,163$ mmol/L, kontrol değeri ortalaması $1,59\pm0,153$ mmol/L olup iki grup arasındaki farkı istatistiksel açıdan anlamlı bulduk ($p<0,001$).

5. Çalışmamıza katılan hastaların TOS değeri ilk geliş ortalaması $20,99\pm18,04$ μ mol/L, kontrol değeri ortalaması $11,41\pm12,98$ μ mol/L olup iki grup arasındaki farkı istatistiksel açıdan anlamlı bulduk ($p<0,001$).

6. Çalışmamıza katılan hastaların TOS/TAS değeri ile hesaplanan OSİ (oksidatif stres indeks) değeri ilk geliş ortalaması $14,87\pm16,12$, kontrol değeri

ortalaması $7,49 \pm 9,31$ olup iki grup arasındaki farkı istatistiksel açıdan anlamlı bulduk ($p < 0,001$).

7. Çalışmamıza katılan hastaların Lp(a) değeri ilk geliş ortalaması $19,38 \pm 23,45$ mg/dl, kontrol değeri ortalaması $19,37 \pm 22,34$ mg/dl olup iki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p = 0,705$).

8. Çalışmamıza katılan hastaların hs-CRP değeri ilk geliş ortalaması $3,43 \pm 4,3$ mg/L, kontrol değeri ortalaması $4,07 \pm 7,21$ mg/L olup iki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p = 0,657$).

9. Çalışmamıza katılan hastaların biyokimyasal kan parametreleri; HDL değeri ilk geliş ortalaması $43,03 \pm 8,12$ mg/dl, kontrol değeri ortalaması $45,46 \pm 8,65$ mg/dl idi ve bu artış istatistiksel açıdan anlamlı geldi ($p < 0,001$). Glukoz değeri ilk geliş ortalaması $90,25 \pm 10,8$ mg/dl, kontrol değeri ortalama $96,44 \pm 11,87$ mg/dl, iki grup arasında anlamlı fark vardı ($p < 0,001$). HbA1C değeri ilk geliş ortalaması $5,75 \pm 0,43$ %, kontrol değeri ortalaması $5,71 \pm 0,42$ % olup iki grup arasındaki fark anlamlıydı ($p = 0,048$). TSH değeri ilk geliş ortalaması $1,68 \pm 0,95$ mU/L, kontrol değeri ortalaması $1,90 \pm 1,12$ mU/L olup iki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p = 0,005$).

10. Hastalarımızı 10-40 paket/yıl, ≥ 41 paket/yıl şeklinde kategorize edip adropin değeri ortalamasına göre karşılaştırdığımızda gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark vardı ($p = 0,006$). 10-40 paket/yıl sigara içen grubun ($n = 66$) adropin plazma değeri ortalaması ($680,26 \pm 242,26$), ≥ 41 paket/yıl sigara içen grubun ($n = 14$) adropin değeri ortalaması ($475,75 \pm 249,27$) idi ve ≥ 41 paket/yıl sigara içen grubun istatistiksel olarak anlamlı derecede daha düşüktü. Aynı gruplandırmada TOS değeri 10-40 paket/yıl sigara kullanan hastalarda ($17,67 \pm 11,96$) iken ≥ 41 paket/yıl sigara içen grupta ($36,60 \pm 30,73$) idi ve ≥ 41 paket/yıl sigara içen grubun TOS değeri istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksekti ($p = 0,034$). hs-CRP düzeyi 10-40 paket/yıl sigara içen grupta ($2,91 \pm 3,59$), ≥ 41 paket/yıl sigara içen grupta ($5,88 \pm 6,33$) idi ve ≥ 41 paket/yıl sigara içen grubun istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksekti ($p = 0,030$). Framingham Risk Skoru 10-40 paket/yıl sigara içen grupta $9,98 \pm 4,99$, ≥ 41 paket/yıl sigara içen grupta $14,57 \pm 1,78$ idi ve ≥ 41 paket/yıl sigara içen grubun istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksekti ($p = 0,001$).

11. Inbody sonuçlarına göre hastaların antropometrik ölçümleri; ilk gelişte kilo (kg) ortalaması $76,65 \pm 12,13$ ve 3. ay kontrol ölçüm değeri ortalaması $78,55 \pm 12,47$ idi ve bu artışı istatistiksel açıdan anlamlı bulduk ($p < 0,001$). VKI ortalaması ilk gelişte $26,49 \pm 3,50$, 3. ayda VKI ortalaması $27,11 \pm 3,53$ şeklindeydi ve iki grup karşılaştırması istatistiksel açıdan anlamlıydı ($p < 0,001$). Vücut yağ oranı ortalaması ilk gelişte $26,60 \pm 6,75$, 3. ayda vücut yağ oranı $28,01 \pm 6,51$ şeklindeydi ve iki grup karşılaştırması istatistiksel olarak anlamlıydı ($p < 0,001$). VFA (visceral fat area) ortalaması ilk gelişte $93,55 \pm 32,51$, 3. ayda VFA ortalaması $100,50 \pm 33,00$ şeklindeydi ve iki grup karşılaştırması istatistiksel olarak anlamlıydı ($p < 0,001$).

12. Çalışmaya alınan hastaların ilk başvuruda sağ IMK ortalaması $0,626 \pm 0,134$, 3. ay kontrol değeri ortalaması $0,616 \pm 0,115$ idi. İlk geliş ve 3. ay karşılaştırma değeri istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p = 0,149$). Sol IMK değeri ilk başvuruda ortalaması $0,650 \pm 0,137$; 3. ay kontrol değeri ortalaması $0,625 \pm 0,115$ idi ve iki grup arasındaki karşılaştırma istatistiksel olarak anlamlı idi ($p < 0,001$).

13. Çalışmaya katılan hastaların ilk başvuruda sistolik kan basıncı $120,72 \pm 15,34$, sigara bıraktıktan 3 ay sonra kontrol sistolik basıncı $118,55 \pm 15,8$ idi. Sistolik kan basıncında azalma mevcuttu ancak istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p = 0,148$). Diyastolik kan basıncı ilk başvuruda $80,10 \pm 9,69$, sigara bıraktıktan 3 ay sonra kontrol diyastolik kan basıncı $76,70 \pm 10,18$ idi ve fark istatistiksel olarak anlamlı idi ($p = 0,004$). Framingham Risk Skoru ilk başvuruda $10,78 \pm 4,91$, sigara bıraktıktan 3 ay sonra kontrol değeri $4,84 \pm 6,35$ idi ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı idi ($p < 0,001$).

14. Adropin ile hs-CRP düzeyi arasında negatif yönde güçlü düzeyde korelasyon tespit edildi ($r = -0,741$, $p < 0,001$).

6.2. ÖNERİLER

1. Sigara ateroskleroz gelişiminde en önemli önlenilebilir risk faktörlerinden biridir. Sigaranın kendisi başlıca kardiyovasküler bir risk faktörü olmakla birlikte glikoz intoleransı ve lipit profilinde değişim gibi risk faktörlerine de yol açarak kardiyovasküler hastalık riskini artırır. KVH öyküsü olan ve olmayan bütün içicilerde sigara bırakma sonrası kardiyovasküler mortalite ve morbidite riski azalmaktadır. Nitekim sigara bıraktıktan sonra Framingham Risk Skorunda

azalmanın ve KIMK da azalmanın gösterilmesi kardiyovasküler hastalık riskinde azalma olduğunu desteklemektedir.

2. Bilindiği üzere sigara kronik hipoksi, antioksidan sistemler üzerinde olumsuz etki oluşturarak ateroskleroza katkıda bulunmaktadır. Çalışmamızda sigara bırakma ile antioksidan sistemde düzelme olduğunu, oksidan yükte azalma olduğunu gösterdik. Sigara bırakma ile oluşan bu düzelme antioksidan içeren besin takviyesi ya da ilaçlarla desteklenebilir.

3. Şuan ülkemizde tütün bırakma tedavisi devlet politikaları ile desteklenmekte ve ilaç tedavi olanağı sağlanmaktadır. Hastalar bu konuda bilgilendirilmeli, her hasta sigara içiciliği açısından değerlendirilmeli, sigara içen hastalar sigara bırakmaya yönlendirilmeli ve hastalara bu konuda destek sağlanmalıdır. Bu konuda en önemli görev birinci basamak sağlık hizmetlerini sunan aile hekimlerine düşmektedir.

4. Sigara bırakma tedavisi ile birlikte diyet ve sporun önemi de mutlaka vurgulanmalı, sigara danışmanlık hizmeti ile birlikte mutlaka hastaya diyet eğitimi de verilmelidir.

7. KAYNAKLAR

1. Akçali Y, 1999. Vasküler Cerrahi: Arteriyel ve Lenfovenöz Hastalıklar, EÜTF yayınları, No.52, Cilt I, s.70-80.
2. Ambrose JA, Barua RS. The pathophysiology of cigarette smoking and cardiovascular disease: an update. *J Am Coll Cardiol*. 2004 May 19;43(10):1731-7.
3. Aslan R, Kutlu R, Civi S, Tasyurek E. The correlation of the total antioxidant status (TAS), total oxidant status (TOS) and paraoxonase activity (PON1) with smoking. *Clin Biochem*. 2014 Apr;47(6):393-7. doi: 10.1016/j.clinbiochem.2013.10.002. Epub 2014 Jan 17.
4. Asvold BO, Bjørro T, Nilsen TI, Vatten LJ. Tobacco smoking and thyroid function: a population-based study. *Arch Intern Med*. 2007 Jul 9;167(13):1428-32.
5. Ayaori M, Hisada T, Suzukawa M et al. Plasma levels and redox status of ascorbic acid and levels of lipid peroxidation products in active and passive smokers. *Environ Health Perspect*. 2000 Feb;108(2):105-8.
6. Barış Yi. Tütün Kullanımının Tarihçesi. Erişim Adresi: [http://www.toraks.org.tr/userfiles/file/Tütün Kullanımın Tarihçesi](http://www.toraks.org.tr/userfiles/file/Tütün_Kullanımın_Tarihçesi). Erişim Tarihi:07.05.2018.
7. Başer S, Hacıoğlu M, Evyapan F, Özkurt S, Kırer G, Zencir M. Denizli il merkezinde yaşayan erişkinlerin sigara içme özellikleri; *Toraks Dergisi* 2007; 8(3): 179-184.
8. Battistini N, Virgili F, Bedogni G, Gambella GR, Bini A. In vivo total body water assessment by total body electrical conductivity in rats suffering perturbations of water compartment equilibrium. *Br J Nutr*. 1993 Sep;70(2):433-8.
9. Berk BC, Abe JI, Min W, Surapisitchat J, Yan C. Endothelial atheroprotective and anti-inflammatory mechanisms. *Ann NY Acad Sci*. 2001 Dec;947:93-109; discussion 109-11.
10. Bilir N, Çakır B, Dağlı E, Ergüder T, Önder Z. Tobacco Control in Turkey. 2009. erişim adresi: http://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0004/98446/E93038.pdf. Erişim tarihi: 06.05.2018.
11. Björnheden T, Levin M, Evaldsson M, Wiklund O. Evidence of hypoxic areas within the arterial wall in vivo. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 1999 Apr;19(4):870-6.
12. Borghi E, de Onis M, Garza C et al. Construction of the World Health Organization child growth standards: selection of methods for attained growth curves. *Stat Med*. 2006 Jan 30;25(2):247-65.
13. Butler AA, Tam CS, Stanhope KL et al. Low circulating adipon concentrations with obesity and aging correlate with risk factors for metabolic disease and increase after gastric bypass surgery in humans. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012 Oct;97(10):3783-91. doi: 10.1210/jc.2012-2194. Epub 2012 Aug 7.
14. Butler AA, Tam CS, Stanhope KL et al. Low circulating adipon concentrations with obesity and aging correlate with risk factors for metabolic disease and increase after gastric bypass surgery in humans. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012 Oct;97(10):3783-91. doi: 10.1210/jc.2012-2194. Epub 2012 Aug 7.
15. Calabrò P, Golia E, Yeh ET. CRP and the risk of atherosclerotic events. *Semin Immunopathol*. 2009 Jun;31(1):79-94. doi: 10.1007/s00281-009-0149-4. Epub 2009 May 5.
16. Clair C, Chiolerio A, Faeh D et al. Dose-dependent positive association between cigarette smoking, abdominal obesity and body fat: cross-sectional data from a population-based survey. *BMC Public Health*. 2011 Jan 11;11:23. doi: 10.1186/1471-2458-11-23.
17. Cooke JP. Asymmetrical dimethylarginine: the Uber marker? *Circulation*. 2004 Apr 20;109(15):1813-8.
18. Çelik HH, Kutlu R, Çivi S. Is ankle brachial index and framingham risk score a predictor of cardiovascular diseases in people aged ≥50 years? *Turkish Journal of Geriatrics* 2013; 16 (2) 142-149. Erişim Adresi:<http://www.geriatri.dergisi.org/abstract.php?id=724> Erişim Tarihi:01.06.2018.
19. Den Ruijter HM, Peters SA, Anderson TJ et al. Common carotid intima-media thickness measurements in cardiovascular risk prediction: a meta-analysis. *JAMA*. 2012 Aug 22;308(8):796-803. doi: 10.1001/jama.2012.9630.
20. Després JP, Lemieux I. Abdominal obesity and metabolic syndrome. *Nature*. 2006 Dec 14;444(7121):881-7.

21. Di Chiara T, Argano C, Corrao S, Scaglione R, Licata G. Hypoadiponectinemia: A Link between Visceral Obesity and Metabolic Syndrome. *J Nutr Metab*. 2012;2012:175245.
22. Diodati JG, Dakak N, Gilligan DM, Quyyumi AA. Effect of atherosclerosis on endothelium-dependent inhibition of platelet activation in humans. *Circulation*. 1998 Jul 7;98(1):17-24.
23. Dratva J, Probst-Hensch N, Schmidt-Trucksäss A et al. Atherogenesis in youth--early consequence of adolescent smoking. *Atherosclerosis*. 2013 Oct;230(2):304-9. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2013.08.004. Epub 2013 Aug 15.
24. Eisenberg D, Quinn BC. Estimating the effect of smoking cessation on weight gain: an instrumental variable approach. *Health Serv Res*. 2006 Dec;41(6):2255-66.
25. Ellis KJ, Bell SJ, Chertow GM, et al. Bioelectrical Impedance Methods In Clinical Research: A Follow-Up To The NIH Technology Assessment Conference. *Nutrition*. 1999 Nov-Dec;15(11-12):874-80.
26. Engelen L, Ferreira I, Stehouwer CD, Boutouyrie P, Laurent S, 2013; Reference Values for Arterial Measurements C. Reference intervals for common carotid intimamedia thickness measured with echotracking: relation with risk factors. *Eur Heart J*. 2013 Aug;34(30):2368-80. doi: 10.1093/eurheartj/ehs380. Epub 2012 Nov 27.
27. English JA, Carell ES, Guidera SA, Tripp HF. Angiographic prevalence and clinical predictors of left subclavian stenosis in patients undergoing diagnostic cardiac catheterization. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2001 Sep;54(1):8-11.
28. Erel O. A novel automated method to measure total antioxidant response against potent free radical reactions. *Clin Biochem*. 2004 Feb;37(2):112-9.
29. Ericsson UB, Lindgärde F. Effects of cigarette smoking on thyroid function and the prevalence of goitre, thyrotoxicosis and autoimmune thyroiditis. *J Intern Med*. 1991 Jan;229(1):67-71.
30. Eriksson EE, Xie X, Werr J, Thoren P, Lindbom L. Importance of primary capture and L-selectin-dependent secondary capture in leukocyte accumulation in inflammation and atherosclerosis in vivo. *J Exp Med*. 2001 Jul 16;194(2):205-18.
31. Ertem M, İnandı T, Çan G ve ark. Türkiye'de tütün kontrolünün dünü-bugünü ve yarını. Halk Sağlığı Uzmanları Derneği Türkiye Halk Sağlığı Raporu. 2012 Erişim adresi: http://halksagligiokulu.org/anasayfa/components/com_booklibrary/ebooks/Turkiye_Saglik_Raporu_2012.pdf erişim tarihi: 28.05.2018.
32. Fagerstrom KO, Heatherton TF, Kozlowski LT. Nicotine addiction and its assessment. *Ear Nose Throat J*. 1990 Nov;69(11):763-5.
33. Falk E, Shah PK, Fuster V. Coronary plaque disruption. *Circulation*. 1995 Aug 1;92(3):657-71.
34. Ferrara CM, Kumar M, Nicklas B, McCrone S, Goldberg AP. Weight gain and adipose tissue metabolism after smoking cessation in women. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 2001 Sep;25(9):1322-6.
35. Fomon SJ, Haschke F, Ziegler EE, Nelson SE. Body composition of reference children from birth to age 10 years. *Am J Clin Nutr*. 1982 May;35(5 Suppl):1169-75. doi: 10.1093/ajcn/35.5.1169.
36. Freeman DJ, Griffin BA, Murray E et al. Smoking and plasma lipoproteins in man: effects on low density lipoprotein cholesterol levels and high density lipoprotein subfraction distribution. *Eur J Clin Invest*. 1993 Oct;23(10):630-40.
37. G.M. Kostner, P. Avogaro, G. Cazzolato, E. Marth, G. Bittolo-Bon, G.B. Qunici. Lipoprotein Lp(a) and the risk for myocardial infarction. *Atherosclerosis*. January–February, 1981Volume 38, Issues 1-2, Pages 51–61. Erişim Adresi: [https://www.atherosclerosis-journal.com/article/0021-9150\(81\)90103-9/abstract](https://www.atherosclerosis-journal.com/article/0021-9150(81)90103-9/abstract). Erişim Tarihi:28.05.2018.
38. Ganesh Kumar K, Zhang J, Gao S et al. Adropin deficiency is associated with increased adiposity and insulin resistance. *Obesity (Silver Spring)*. 2012 Jul;20(7):1394-402. doi: 10.1038/oby.2012.31. Epub 2012 Feb 9.
39. Gauthier TW, Scalia R, Murohara T, Guo JP, Lefer AM. Nitric oxide protects against leukocyte-endothelium interactions in the early stages of hypercholesterolemia. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 1995 Oct;15(10):1652-9.
40. Global Adult Tobacco Survey Atlas (GATS), 2015 erişim adresi: <http://gatsatlas.org/> Erişim Tarihi: 28.05.2018.

41. Greenland P, Abrams J, Aurigemma GP et al. Prevention Conference V: Beyond secondary prevention: identifying the high-risk patient for primary prevention: noninvasive tests of atherosclerotic burden: Writing Group III. *Circulation*. 2000 Jan 4;101(1):E16-22.
42. Greenland P, Alpert JS, Beller GA, Benjamin EJ, Budoff MJ, Fayad ZA, et al 2010. American College of Cardiology Foundation; American Heart Association. 2010 ACCF/AHA guideline for assessment of cardiovascular risk in asymptomatic adults. *J. Am. Coll. Cardiol*, 56, 50-103.
43. Grundy SM, Brewer HB Jr, Cleeman JI, Smith SC Jr, Lenfant C; American Heart Association; National Heart, Lung, and Blood Institute. Definition of metabolic syndrome: Report of the National Heart, Lung, and Blood Institute/American Heart Association conference on scientific issues related to definition. *Circulation*. 2004 Jan 27;109(3):433-8.
44. Guidelines on smoking cessation for general practitioners and other health professionals. European Medical Association Smoking or Health (EMASH). *Monaldi Arch Chest Dis*. 1997 Jun;52(3):282-4.
45. Halvorsen B, Otterdal K, Dahl TB et al. Atherosclerotic plaque stability--what determines the fate of a plaque? *Prog Cardiovasc Dis*. 2008 Nov-Dec;51(3):183-94. doi: 10.1016/j.pcad.2008.09.001.
46. Hammond J, Rona RJ, Chinn S. Estimation in community surveys of total body fat of children using bioelectrical impedance or skinfold thickness measurements. *European Journal of Clinical Nutrition*[01 Mar 1994, 48(3):164-171]. Erişim Adresi: <http://europepmc.org/abstract/med/8194501> Erişim Tarihi: 28.05.2018.
47. Harpel PC, Gordon BR, Parker TS. Plasmin catalyzes binding of lipoprotein (a) to immobilized fibrinogen and fibrin. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1989 May;86(10):3847-51.
48. Hawiger J. Innate immunity and inflammation: a transcriptional paradigm. *Immunol Res*. 2001;23(2-3):99-109.
49. Heinrich JI, Sandkamp M, Kokott R, Schulte H, Assmann G. Relationship of lipoprotein(a) to variables of coagulation and fibrinolysis in a healthy population. *Clin Chem*. 1991 Nov;37(11):1950-4.
50. Hilbert J, Mohsenin V. Adaptation of lung antioxidants to cigarette smoking in humans. *Chest*. 1996 Oct;110(4):916-20.
51. Howard G, Sharrett AR, Heiss G et al. Carotid artery intimal-medial thickness distribution in general populations as evaluated by B-mode ultrasound. ARIC Investigators. *Stroke*. 1993 Sep;24(9):1297-304.
52. Hulea SA, Olinescu R, Nită S, Crocna D, Kummerow FA. Cigarette smoking causes biochemical changes in blood that are suggestive of oxidative stress: a case-control study. *J Environ Pathol Toxicol Oncol*. 1995;14(3-4):173-80.
53. IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Tobacco smoke and involuntary smoking. *IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum*. 2004;83:1-1438.
54. Inbody 770 Kullanım Klavuzu Erişim Adresi: <http://www.inbody.com/global/product/InBody770.aspx>. Erişim Tarihi:18.05.2018.
55. Isam Hamo Mahmood, Kassim Salih Abdullah, Shamil Hashim Othman. The Total Antioxidant Status In Cigarette Smoking Individuals. *The Medical Journal Of Basrah University*. Erişim Adresi:https://www.researchgate.net/publication/242368547_THE_TOTAL_ANTIOXIDANT_STAT_US_IN_CIGARETTE_SMOKING_INDIVIDUALS_Isam_Hamo_Mahmood_Kassim_Salih_Abdullah_Shamil_Hashim_Othman Erişim Tarihi:18.05.2018.
56. Kahraman FU, Torun E1, Osmanoğlu NK, Oruçlu S, Özer ÖF. Serum oxidative stress parameters and paraoxonase-1 in children and adolescents exposed to passive smoking. *Pediatr Int*. 2017 Jan;59(1):68-73. doi: 10.1111/ped.13073. Epub 2016 Nov 21.
57. Kalra L, Iveson E, Rambaran C et al. An international matched cohort study of the contribution of metabolic impairments to subclinical atherosclerosis in United Kingdom and Jamaican African-Caribbeans. *Atherosclerosis*. 2008 Jul;199(1):95-101. Epub 2007 Dec 3.
58. Kannel WB, McGee DL. 1979 Diabetes and Cardiovascular Disease. The Framingham Study; *JAMA*. 1979 May 11;241(19):2035-8.
59. Karademirci M, Kutlu R, Kilinc I. Relationship between smoking and total antioxidant status, total oxidant status, oxidative stress index, vit C, vit E. *Clin Respir J*. 2017 Dec 16. Keys A, Fidanza F, Karvonen MJ, Kimura N, Taylor HL. Indices of relative weight and obesity. *J Chronic Dis*. 1972 Jul 1;25(6):329-43.

60. Kianoush S, Yakoob MY, Al-Rifai M et al. Associations of Cigarette Smoking With Subclinical Inflammation and Atherosclerosis: ELSA-Brasil (The Brazilian Longitudinal Study of Adult Health). *J Am Heart Assoc.* 2017 Jun 24;6(6). pii: e005088. doi: 10.1161/JAHA.116.005088.
61. Kielstein JT, Donnerstag F, Gasper S et al. ADMA increases arterial stiffness and decreases cerebral blood flow in humans. *Stroke.* 2006 Aug;37(8):2024-9. Epub 2006 Jun 29.
62. Kielstein JT, Imprim B, Simmel S et al. Cardiovascular effects of systemic nitric oxide synthase inhibition with asymmetrical dimethylarginine in humans. *Circulation.* 2004 Jan 20;109(2):172-7. Epub 2003 Dec 8.
63. Kielstein JT, Zoccali C. Asymmetric dimethylarginine: a cardiovascular risk factor and a uremic toxin coming of age? *Am J Kidney Dis.* 2005 Aug;46(2):186-202.
64. Kim EH, Lee H, Shin DW et al. Association between Weight Changes after Smoking Cessation and Cardiovascular Disease among the Korean Population. *Korean J Fam Med.* 2017 May;38(3):122-129. doi: 10.4082/kjfm.2017.38.3.122. Epub 2017 May 23.
65. Kim GH, Youn HJ. Is Carotid Artery Ultrasound Still Useful Method for Evaluation of Atherosclerosis? *Korean Circ J.* 2017 Jan;47(1):1-8. doi: 10.4070/kcj.2016.0232. Epub 2016 Nov 24.
66. Kim JH, Kim SY, Jung ES et al. Carotid intima-media thickness is increased not only in non-alcoholic fatty liver disease patients but also in alcoholic fatty liver patients. *Digestion.* 2011;84(2):149-55. doi: 10.1159/000326854. Epub 2011 Apr 27.
67. Kim JH, Shim KW, Yoon YS, Lee SY, Kim SS, Oh SW. Cigarette smoking increases abdominal and visceral obesity but not overall fatness: an observational study. *PLoS One.* 2012;7(9):e45815. doi: 10.1371/journal.pone.0045815. Epub 2012 Sep 24.
68. Kim SH, Kim JS, Shin HS, Keen CL. Influence of smoking on markers of oxidative stress and serum mineral concentrations in teenage girls in Korea. *Nutrition.* 2003 Mar;19(3):240-3.
69. Komiyama M, Wada H, Ura S et al. Analysis of factors that determine weight gain during smoking cessation therapy. *PLoS One.* 2013 Aug 21;8(8):e72010. doi: 10.1371/journal.pone.0072010. eCollection 2013.
70. Kraus VB, Stabler TV, Luta G, Renner JB, Dragomir AD, Jordan JM. Interpretation of serum C-reactive protein (CRP) levels for cardiovascular disease risk is complicated by race, pulmonary disease, body mass index, gender, and osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage.* 2007 Aug;15(8):966-71. Epub 2007 Mar 28.
71. Kumar KG, Trevaskis JL, Lam DD et al. Identification of adropin as a secreted factor linking dietary macronutrient intake with energy homeostasis and lipid metabolism. *Cell Metab.* 2008 Dec;8(6):468-81. doi: 10.1016/j.cmet.2008.10.011.
72. Kurpad SS, Tandon H, Srinivasan K. Waist circumference correlates better with body mass index than waist-to-hip ratio in Asian Indians. *Natl Med J India.* 2003 Jul-Aug;16(4):189-92.
73. Leyla Turğut, Elif Ergün, Neşe Asal, Ömer Yılmaz, Aynur Turan, Uğur Koşar. Koroner Arter Hastalığı ile Karotis İntima-Media Kalınlığı Arasındaki İlişkinin Değerlendirilmesi. *Kocatepe Tıp Dergisi*,14(3):140-6. Erişim Adresi: <http://dergipark.ulakbim.gov.tr/kocatepetip/article/view/5000117662>. Erişim Tarihi:28.05.2018.
74. Lian W, Gu X, Qin Y, Zheng X. Elevated plasma levels of adropin in heart failure patients. *Intern Med.* 2011;50(15):1523-7. Epub 2011 Aug 1.
75. Libby P, Ridker PM. Novel inflammatory markers of coronary risk: theory versus practice. *Circulation.* 1999 Sep 14;100(11):1148-50.
76. Libby P. Changing concepts of atherogenesis. *J Intern Med.* 2000 Mar;247(3):349-58.
77. Lieberman EH, Gerhard MD, Uehata A et al. Flow-induced vasodilation of the human brachial artery is impaired in patients <40 years of age with coronary artery disease. *Am J Cardiol.* 1996 Dec 1;78(11):1210-4.
78. Loscalzo J. Lipoprotein(a). A unique risk factor for atherothrombotic disease. *Arteriosclerosis.* 1990 Sep-Oct;10(5):672-9.
79. Loscalzo J. Nitric oxide insufficiency, platelet activation, and arterial thrombosis. *Circ Res.* 2001 Apr 27;88(8):756-62.
80. Lovren F, Pan Y, Quan A et al. Adropin is a novel regulator of endothelial function. *Circulation.* 2010 Sep 14;122(11 Suppl):S185-92. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.931782.

81. Luft FC. Proinflammatory effects of angiotensin II and endothelin: targets for progression of cardiovascular and renal diseases. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2002 Jan;11(1):59-66.
82. Lycett D, Munafò M, Johnstone E, Murphy M, Aveyard P. Associations between weight change over 8 years and baseline body mass index in a cohort of continuing and quitting smokers. *Addiction*. 2011 Jan;106(1):188-96. doi: 10.1111/j.1360-0443.2010.03136.x. Epub 2010 Oct 6.
83. Lycett D, Nichols L, Ryan R et al. The association between smoking cessation and glycaemic control in patients with type 2 diabetes: a THIN database cohort study. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2015 Jun;3(6):423-430. doi: 10.1016/S2213-8587(15)00082-0. Epub 2015 Apr 29.
84. MacKinnon KL, Molnar Z, Lowe D, Watson ID, Shearer E. Measures of total free radical activity in critically ill patients. *Clin Biochem*. 1999 Jun;32(4):263-8.
85. Mallaina P, Lionis C, Rol H et al. Smoking cessation and the risk of cardiovascular disease outcomes predicted from established risk scores: results of the Cardiovascular Risk Assessment among Smokers in Primary Care in Europe (CV-ASPIRE) study. *BMC Public Health*. 2013 Apr 18;13:362. doi: 10.1186/1471-2458-13-362.
86. Mallika V, Goswami B, Rajappa M, 2007. Atherosclerosis pathophysiology and the role of novel risk factors: a clinicobiochemical perspective. *Angiology*. 2007 Oct-Nov;58(5):513-22.
87. Mandraffino G, Imbalzano E, Mamone F et al. Biglycan expression in current cigarette smokers: a possible link between active smoking and atherogenesis. *Atherosclerosis*. 2014 Dec;237(2):471-9. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2014.10.024. Epub 2014 Oct 18.
88. Mandraffino G, Imbalzano E, Mamone F et al. Biglycan expression in current cigarette smokers: a possible link between active smoking and atherogenesis. *Atherosclerosis*. 2014 Dec;237(2):471-9. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2014.10.024. Epub 2014 Oct 18.
89. Marczuk N, Cecerska-Heryć E, Jesionowska A, Dołęgowska B. Adropin - physiological and pathophysiological role. *Postepy Hig Med Dosw (Online)*. 2016 Sep 26;70(0):981-988.
90. Martinoli R, Mohamed EI, Maiolo C et al. Total body water estimation using bioelectrical impedance: a meta-analysis of the data available in the literature. *Acta Diabetol*. 2003 Oct;40 Suppl 1:S203-6.
91. Matsushita Y, Nakagawa T, Yamamoto S, Takahashi Y, Noda M, Mizoue T. Associations of smoking cessation with visceral fat area and prevalence of metabolic syndrome in men: the Hitachi health study. *Obesity (Silver Spring)*. 2011 Mar;19(3):647-51. doi: 10.1038/oby.2010.237. Epub 2010 Oct 21.
92. Meinitzer A, Seelhorst U, Wellnitz B et al. Asymmetrical dimethylarginine independently predicts total and cardiovascular mortality in individuals with angiographic coronary artery disease (the Ludwigshafen Risk and Cardiovascular Health study). *Clin Chem*. 2007 Feb;53(2):273-83. Epub 2006 Dec 21.
93. Miyazaki H, Matsuoka H, Cooke JP et al. Endogenous nitric oxide synthase inhibitor: a novel marker of atherosclerosis. *Circulation*. 1999 Mar 9;99(9):1141-6.
94. Moncada S, Higgs A. The L-arginine-nitric oxide pathway. *N Engl J Med*. 1993 Dec 30;329(27):2002-12.
95. Nambi V, Chambless L, Folsom AR, et al. Carotid intima-media thickness and presence or absence of plaque improves prediction of coronary heart disease risk: the ARIC (Atherosclerosis Risk In Communities) study. *J Am Coll Cardiol*. 2010 Apr 13;55(15):1600-7.
96. Nicklas JM, Sacks FM, Smith SR, et al. Effect of dietary composition of weight loss diets on high-sensitivity c-reactive protein: the Randomized POUNDS LOST trial. *Obesity (Silver Spring)*. 2013 Apr;21(4):681-9.
97. Nilsson P, Lundgren H, Söderström M, Fagerström KO, Nilsson-Ehle P. Effects of smoking cessation on insulin and cardiovascular risk factors--a controlled study of 4 months' duration. *J Intern Med*. 1996 Oct;240(4):189-94.
98. Nordestgaard BG, Chapman MJ, Ray K et al. Lipoprotein(a) as a cardiovascular risk factor: current status. *Eur Heart J*. 2010 Dec;31(23):2844-53. doi: 10.1093/eurheartj/ehq386. Epub 2010 Oct 21.
99. O'Leary DH, Polak JF, Kronmal RA, et al. Thickening of the carotid wall. A marker for atherosclerosis in the elderly? Cardiovascular Health Study Collaborative Research Group. *Stroke*. 1996 Feb;27(2):224-31.

100. O'Leary DH, Polak JF, Kronmal RA, Manolio TA, Burke GL, Wolfson SK Jr. Carotid-artery intima and media thickness as a risk factor for myocardial infarction and stroke in older adults. Cardiovascular Health Study Collaborative Research Group. *N Engl J Med*. 1999 Jan 7;340(1):14-22.
101. Ölüm Nedeni İstatistikleri, 2015, 2016. TÜİK Haber Bülteni 2017; Sayı: 24572. Erişim Adresi: <http://www.tuik.gov.tr/PreHaberBultenleri.do?id=24572> Erişim Tarihi: 08.09.2017.
102. Pearson TA, Mensah GA, Alexander RW et al; Centers for Disease Control and Prevention; American Heart Association. Markers of inflammation and cardiovascular disease: application to clinical and public health practice: A statement for healthcare professionals from the Centers for Disease Control and Prevention and the American Heart Association. *Circulation*. 2003 Jan 28;107(3):499-511.
103. Pearson TA. New tools for coronary risk assessment: what are their advantages and limitations? *Circulation*. 2002 Feb 19;105(7):886-92.
104. Pignoli P, Tremoli E, Poli A, Oreste P, Paoletti R. Intimal plus medial thickness of the arterial wall: a direct measurement with ultrasound imaging. *Circulation*. 1986 Dec;74(6):1399-406.
105. Poirier P, Eckel RH. Obesity and Cardiovascular Disease. *Curr Atheroscler Rep*. 2002 Nov;4(6):448-53.
106. Polak JF, Person SD, Wei GS, Godreau A, Jacobs DR Jr, Harrington A, Sidney S, O'Leary DH, 2010. Segment-specific associations of carotid intima-media thickness with cardiovascular risk factors: the Coronary Artery Risk Development in Young Adults (CARDIA) study. *Stroke*, 41:9–15.
107. Practice guideline for the treatment of patients with nicotine dependence. American Psychiatric Association. *Am J Psychiatry*. 1996 Oct;153(10 Suppl):1-31.
108. Pryor WA, Stone K, 1993. Oxidants in cigarette smoke; radicals, hydrogen peroxide, peroxynitrate and peroxynitrite. *Ann NY Acad Sci* , 686: 12-28.
109. Puls M, Schroeter MR, Steier J et al. Effect of smoking cessation on the number and adhesive properties of early outgrowth endothelial progenitor cells. *Int J Cardiol*. 2011 Oct 6;152(1):61-9.
110. Quitting Smoking Among Adults, United States, 2001–2010 Morbidity and Mortality Weekly Report Centers for Disease Control and Prevention (CDC) November 11, 2011, Weekly / Vol. 60 / No. 44 erişim adresi: <https://www.cdc.gov/mmwr/pdf/wk/mm6044.pdf> erişim tarihi:28.05.2018.
111. Radomski MW, Palmer RM, Moncada S. The role of nitric oxide and cGMP in platelet adhesion to vascular endothelium. *Biochem Biophys Res Commun*. 1987 Nov 13;148(3):1482-9.
112. Raw M, McNeill A, West R. Smoking cessation guidelines for health professionals. A guide to effective smoking cessation interventions for the health care system. Health Education Authority. *Thorax*. 1998 Dec;53 Suppl 5 Pt 1:S1-19.
113. Rees DD, Palmer RM, Moncada S. Role of endothelium-derived nitric oxide in the regulation of blood pressure. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1989;86:3375–8.
114. Ridker PM, Buring JE, Shih J, Matias M, Hennekens CH. Prospective study of C-reactive protein and the risk of future cardiovascular events among apparently healthy women. *Circulation*. 1998 Aug 25;98(8):731-3.
115. Ridker PM, Cushman M, Stampfer MJ, Tracy RP, Hennekens CH. Inflammation, aspirin, and the risk of cardiovascular disease in apparently healthy men. *N Engl J Med*. 1997 Apr 3;336(14):973-9.
116. Ridker PM, Rifai N, Rose L, Buring JE, Cook NR. Comparison of C-reactive protein and low-density lipoprotein cholesterol levels in the prediction of first cardiovascular events. *N Engl J Med*. 2002 Nov 14;347(20):1557-65.
117. Ridker PM, Stampfer MJ, Rifai N. Novel risk factors for systemic atherosclerosis: a comparison of C-reactive protein, fibrinogen, homocysteine, lipoprotein(a), and standard cholesterol screening as predictors of peripheral arterial disease. *JAMA*. 2001 May 16;285(19):2481-5.
118. Rosenfeld ME. Cellular mechanisms in the development of atherosclerosis. *Diabetes Res Clin Pract*. 1996 Feb;30 Suppl:1-11.
119. Sağlık Bakanlığı Temel Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü, “Küresel Yetişkin Tütün Araştırması Türkiye Raporu 2010”, Erişim Adresi: <https://havanikoru.org.tr/dosya/dokumanlar/.../KYTA-Turkiye-Raporu-2010-TR.pdf>. Erişim Tarihi: 14.08.2017.

120. Satman I, Omer B, Tutuncu Y. Twelve-year trends in the prevalence and risk factors of diabetes and prediabetes in Turkish adults. *Eur J Epidemiol.* 2013 Feb;28(2):169-80.
121. Satman I, Yilmaz T, Sengül A ve ark. Population-based study of diabetes and risk characteristics in Turkey: results of the turkish diabetes epidemiology study (TURDEP). *Diabetes Care.* 2002 Sep;25(9):1551-6.
122. Savransky V1, Jun J, Li J et al. Dyslipidemia and atherosclerosis induced by chronic intermittent hypoxia are attenuated by deficiency of stearyl coenzyme A desaturase. *Circ Res.* 2008 Nov 7;103(10):1173-80.
123. Schoen RE, Thaete FL, Sankey SS, Weissfeld JL, Kuller LH. Sagittal diameter in comparison with single slice CT as a predictor of total visceral adipose tissue volume. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 1998 Apr;22(4):338-42.
124. Shapiro SD. The macrophage in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 1999 Nov;160(5 Pt 2):S29-32.
125. Slunga L, Johnson O, Dahlén GH, Eriksson S. Lipoprotein(a) and acute-phase proteins in acute myocardial infarction. *Scand J Clin Lab Invest.* 1992 Apr;52(2):95-101.
126. Smith MR, Kinmonth AL, Luben RN et al. Smoking status and differential white cell count in men and women in the EPIC-Norfolk population. *Atherosclerosis.* 2003 Aug;169(2):331-7.
127. Smith SR, Lovejoy JC, Greenway F et al. Contributions of total body fat, abdominal subcutaneous adipose tissue compartments, and visceral adipose tissue to the metabolic complications of obesity. *Metabolism.* 2001 Apr;50(4):425-35.
128. Sobczak A, Goniewicz ML, Szoltysek-Boldys I. ADMA and SDMA levels in healthy men exposed to tobacco smoke. *Atherosclerosis.* 2009 Aug;205(2):357-9.
129. Sobczak A, Prokopowicz A, Radek M et al. Tobacco smoking decreases plasma concentration of the emerging cardiovascular risk marker, L-homoarginine. *Circ J.* 2014;78(5):1254-8. Epub 2014 Feb 28.
130. Stamford BA, Matter S, Fell RD, Papanek P. Effects of smoking cessation on weight gain, metabolic rate, caloric consumption, and blood lipids. *Am J Clin Nutr.* 1986 Apr;43(4):486-94.
131. Sary HC, Chandler AB, Dinsmore RE et al. A definition of advanced types of atherosclerotic lesions and a histological classification of atherosclerosis. A report from the Committee on Vascular Lesions of the Council on Arteriosclerosis, American Heart Association. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 1995 Sep;15(9):1512-31.
132. Szpak D, Grochowalski A, Chrzęszcz R, Florek E, Jawień W, Undas A. Tobacco smoke exposure and endothelial dysfunction in patients with advanced coronary artery disease. *Pol Arch Med Wewn.* 2013;123(9):474-81. Epub 2013 Jul 5.
133. Şahinli AS, Marakoğlu K, Kiyici A. Evaluation of the levels of oxidative stress factors and ischemia modified albumin in the cord blood of smoker and non-smoker pregnant women. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2012 Jul;25(7):1064-8.
134. Şahinli AS, Marakoğlu K, Kiyici A. Evaluation of the levels of oxidative stress factors and ischemia modified albumin in the cord blood of smoker and non-smoker pregnant women. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2012 Jul;25(7):1064-8.
135. The Agency for Health Care Policy and Research Smoking Cessation Clinical Practice Guideline. *JAMA.* 1996 Apr 24;275(16):1270-80.
136. The Monitör Protect Offer Warn Enforce Raise (M-POWER) Package. WHO Report on The Global Tobacco Epidemic, 2008. www.who.int/tobacco/mpower/2008/en/ (Erişim tarihi: 28.03.2017).
137. Tokgözoğlu L, Barış Kaya E. Atherosclerotic vascular disease and risk factors in Turkey: from past to present. *J Atheroscler Thromb.* 2008 Dec;15(6):286-91. Epub 2008 Dec 9.
138. Tokgözoğlu L. [Atherosclerosis and the role of inflammation]. *Türk Kardiyol Dern Ars.* 2009 Apr;37 Suppl 4:1-6.
139. Topuz M, Celik A, Aslantas T, Demir AK, Aydın S, Aydın S. Plasma adipon levels predict endothelial dysfunction like flow-mediated dilatation in patients with type 2 diabetes mellitus. *J Investig Med.* 2013 Dec;61(8):1161-4.
140. Tropeano AI, Boutouyrie P, Katsahian S, Laloux B, Laurent S. Glucose level is a major determinant of carotid intima-media thickness in patients with hypertension and hyperglycemia. *J Hypertens.* 2004 Nov;22(11):2153-60.

141. Türkcan A, Çakmak D, 2004. Nikotin bağımlılarında nikotin yerine koyma tedavisinin sigara bırakma programını sürdürme üzerine etkisi. Klinik Psikofarmakoloji Bülteni; 14(4):198-203. Erişim Adresi: http://www.psikofarmakoloji.org/pdf/14_4_3.pdf. Erişim Tarihi: 17.04.2017.
142. Türkiye Halk Sağlığı Kurumu "Küresel Yetişkin Tütün Araştırması Türkiye 2012 " 2012. Erişim Adresi: http://www.halksagligiens.hacettepe.edu.tr/KYTA_TR.pdf. Erişim Tarihi: 15.04.2018.
143. Türkiye Sağlık Araştırması 2012. Türkiye İstatistik Kurumu Haber Bülteni Erişim Adresi: <http://www.tuik.gov.tr/PreHaberBultenleri.do?id=13490> erişim tarihi: 04.08.2017.
144. Vallance P, Chan N. Endothelial function and nitric oxide: clinical relevance. Heart. 2001 Mar;85(3):342-50.
145. Vestergaard P, Rejnmark L, Weeke J et al. Smoking as a risk factor for Graves' disease, toxic nodular goiter, and autoimmune hypothyroidism. Thyroid. 2002 Jan;12(1):69-75.
146. Viles-Gonzalez JF, Fuster V, Badimon JJ. Atherothrombosis: a widespread disease with unpredictable and life-threatening consequences. Eur Heart J. 2004 Jul;25(14):1197-207.
147. Wajchenberg BL. Subcutaneous and visceral adipose tissue: their relation to the metabolic syndrome. Endocr Rev. 2000 Dec;21(6):697-738.
148. West R1, McNeill A, Raw M. Smoking cessation guidelines for health professionals: an update. Health Education Authority. Thorax. 2000 Dec;55(12):987-99.
149. Wilhelmsson C, Vedin JA, Elmfeldt D, Tibblin G, Wilhelmsen L. Smoking and myocardial infarction. Lancet. 1975 Feb 22;1(7904):415-20.
150. Wong CM, Wang Y, Lee JT et al. Adropin is a brain membrane-bound protein regulating physical activity via the NB-3/Notch signaling pathway in mice. J Biol Chem. 2014 Sep 12;289(37):25976-86.
151. Woo J, Lam CW, Kay R, Wong HY, Teoh R, Nicholls MG. Acute and long-term changes in serum lipids after acute stroke. Stroke. 1990 Oct;21(10):1407-11.
152. World Health Organization. The History of Tobacco. Erişim Adresi: <http://www.who.int/tobacco/en/atlas2.pdf> (Erişim Tarihi: 03.06.2017).
153. Wu L, Fang J, Chen L et al. Low serum adropin is associated with coronary atherosclerosis in type 2 diabetic and non-diabetic patients. Clin Chem Lab Med. 2014 May;52(5):751-8. doi: 10.1515/cclm-2013-0844.
154. Wu L, Fang J, Chen L et al. Low serum adropin is associated with coronary atherosclerosis in type 2 diabetic and non-diabetic patients. Clin Chem Lab Med. 2014 May;52(5):751-8.
155. Yarnell JW1, Sweetnam PM, Rogers S et al. Some long term effects of smoking on the haemostatic system: a report from the Caerphilly and Speedwell Collaborative Surveys. J Clin Pathol. 1987 Aug;40(8):909-13.
156. Yoon C1, Goh E, Park SM, Cho B. Effects of smoking cessation and weight gain on cardiovascular disease risk factors in Asian male population. Atherosclerosis. 2010 Jan;208(1):275-9.
157. Yu HY, Zhao P, Wu MC, Liu J, Yin W. Serum adropin levels are decreased in patients with acute myocardial infarction. Regul Pept. 2014 May;190-191:46-9.
158. Zengin H. Ateroskleroz patogenezi. Ondokuz Mayıs Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı, Samsun, Türkiye. 05 / 07 / 2011 doi: 10.5835/jecm.omu.29.s3.002 Erişim Adresi: [file:///C:/Users/ASUS/Downloads/1937-9810-1-PB%20\(3\).pdf](file:///C:/Users/ASUS/Downloads/1937-9810-1-PB%20(3).pdf) Erişim Tarihi: 28.05.2018.
159. Zhang H, Jiang L, Yang YJ et al. Aerobic exercise improves endothelial function and serum adropin levels in obese adolescents independent of body weight loss. Sci Rep. 2017 Dec 18;7(1):17717.
160. Zhao LP, Xu WT, Wang L et al. Serum adropin level in patients with stable coronary artery disease. Heart Lung Circ. 2015 Oct;24(10):975-9.
161. Zoccali C1, Bode-Böger S, Mallamaci F et al. Plasma concentration of asymmetrical dimethylarginine and mortality in patients with end-stage renal disease: a prospective study. Lancet. 2001 Dec 22-29;358(9299):2113-7.

8. ÖZET

SİGARA İÇME DURUMU İLE SERUM ADMA, TAS, TOS, Lp(a), ADROPİN, hs-CRP SEVİYELERİ, KAROTİS İNTİMA MEDİA KALINLIĞI (IMK) VE VİSSERAL YAĞ ARASINDAKİ İLİŞKİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Hazırlayan: Seda SAZAK

Aile Hekimliği Anabilim Dalı

TIPTA UZMANLIK TEZİ / Konya, 2018

Amaç: Bu çalışmada Sigara içen bireylerin sigara bırakma sonrası ADMA, TAS, TOS, Lp(a), adropin, hs-CRP düzeyleri, karotis intima media kalınlığı (KIMK) ve visseral yağ değişimlerinin ve ilişkili faktörlerin değerlendirilmesi amaçlandı.

Gereç ve Yöntem: Nisan 2017, Şubat 2018 tarihleri arasında Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Aile Hekimliği Ana Bilim Dalı Sigara Bıraktırma Polikliğine başvuran sigarayı başarılı bir şekilde 3 ay bırakmış 80 hasta alındı. Hastaların antropometrik ölçümleri BIA yöntemiyle Inbody 770 cihazı ile ölçüldü. Hastaların KIMK ölçümleri Radyoloji Anabilim Dalı tarafından yapıldı. Tüm veriler SPSS 21.0 istatistik paket programı kullanılarak değerlendirildi. Hastaların sigara içmediği piCO Smokerlyzer Breath cihazı ile ekspiryum havasındaki CO düzeyi ölçülerek doğrulandı. CO düzeyi 5 ppm ve altı olanlar içmiyor olarak değerlendirildi. Verilerin değerlendirilmesinde sayı, yüzde, standart sapma kullanıldı. Chi-square Testi, Kruskal-Wallis, ANOVA testi, Pearson korelasyon ve Spearman korelasyon analizi, Wilcoxon, Paired t testi, Lineer Regresyon Analizi kullanıldı.

Bulgular: Çalışmamıza katılan 80 hastanın %22.5' i (n=18) kadın, %77.5' i (n=62) erkekti. Hastaların verilen tedavi biçimine göre paket/yıl, günlük sigara içme miktarı açısından fark yoktu. Eğitim durumuna göre sigara içme özellikleri paket/yıl olarak değerlendirildiğinde ilkökul mezunları ile yüksekokul ve üzeri eğitim alanlarda anlamlı farklılık vardı ($p=0,002$), ilkökul mezunlarında daha fazlaydı. Antropometrik ölçümler sigara bırakma sonrası istatistiksel olarak anlamlı artış gösterdi ($p<0,001$). Framingham risk skoru, ve diastolik tansiyon düzeyleri istatistiksel olarak anlamlı şekilde azalma gösterdi ($p<0,001$, $p=0,004$). KIMK ölçümleri sigara bırakma sonrası 3. ayda azalma gösterdi (sağ IMK $p=0,149$, sol IMK $p<0,001$). Baktığımız kan parametrelerinden adropin, TOS, OSI, HbA1C düzeylerinde anlamlı azalma görüldü ($p<0,001$, $p<0,001$, $p<0,001$, $p=0,048$). ADMA, TAS, TSH düzeyleri anlamlı olarak artış görüldü ($p=0,016$, $p<0,001$, $p=0,005$). Verilen tedaviye göre sigara içilen dönemde ve bıraktıktan sonra ADMA, adropin değerleri karşılaştırıldığında adropin düzeyi her tedavi biçiminde azalma gösterirken, ADMA değeri vareniklin, bupropion, NRT tedavilerinde arttı, davranış değişikliği terapisinde azaldı ($p=0,509$). Adropin değeri BKİ gruplara göre değerlendirildiğinde gruplar arası anlamlı farklılık görülmedi. Adropin ile hs-CRP değerleri arasında

negatif yönde güçlü korelasyon tespit edildi ($r=-0,741$, $p<0,001$).). Başvuran hastalar sigara kullanım süresi paket/yıl olarak 10-40 paket/yıl ve ≥ 41 paket/yıl olarak 2 grubu ayrıldığında TOS, hs-CRP, Framingham Risk Skoru ≥ 41 paket/yıl sigara tüketimi olan grupta anlamlı yüksek tespit edildi ($p=0,034$, $p=0,030$, $p=0,001$). Adropin değeri ise ≥ 41 paket/yıl sigara tüketimi olan grupta anlamlı düşük tespit edildi ($p=0,006$).

Sonuçlar: Sigara ateroskleroz gelişiminde en önemli önlenebilir risk faktörlerinden biridir. KVH öyküsü olan ve olmayan bütün içicilerde sigara bırakma sonrası kardiyovasküler mortalite ve morbidite riski azalmaktadır. Nitekim sigara bıraktıktan sonra Framingham Risk Skorunda azalmanın ve KIMK da azalmanın gösterilmesi kardiyovasküler hastalık riskinde azalma olduğunu desteklemektedir. Sigara bırakma tedavisi ile birlikte diyet ve sporun önemi de mutlaka vurgulanmalı, sigara danışmanlık hizmeti ile birlikte mutlaka hastaya diyet eğitimi de verilmelidir.

Anahtar kelimeler: Sigara; Ateroskleroz; ADMA; Adropin; TAS; TOS; OSI; hs-CRP; Lp(a); Karotis Intima-Media Kalınlığı; KIMK; Visseral Yağ

9. ABSTRACT

EVALUATION OF THE RELATIONSHIP BETWEEN SMOKING STATUS AND SERUM ADMA, TAS, TOS, Lp (a), ADROPIN, hs-CRP LEVELS, CAROTIS INTIMA MEDIA THICKNESS (CIMT) AND VISCERAL FAT

Prepared by : Seda SAZAK

Department of Family Medicine

Specialization Thesis in Medicine / Konya, 2018

Objective: In this study, it was aimed to evaluate ADMA, TAS, TOS, Lp (a), adropin, hs-CRP levels, carotid intima media thickness (CIMT) and visceral fat changes and related factors after smoking cessation.

Materials and Methods: Between April 2017 and February 2018, 80 patients who applied to the Department of Smoking Cessation Polyclinic at Selcuk University Faculty of Medicine Family Medicine Department and successfully quit smoking for 3 months were included. Anthropometric measurements of the patients were obtained with the Inbody 770 instrument using the BIA method. CIMT measurements of the patients were made by the Department of Radiology. All data were evaluated using the SPSS 21.0 statistical package program. Whether the patients were smoking or not was confirmed by measuring the level of CO in expiratory air with piCO Smokerlyzer Breath device. Those with CO levels less than 5 ppm were considered non-smokers. Number, percentage, standard deviation were used in the evaluation of the data. Chi-square Test, Kruskal-Wallis, ANOVA test, Pearson correlation and Spearman correlation analysis, Wilcoxon, Paired t test and Linear Regression Analysis were used.

Result: Out of the 80 patients who participated in the study, 22.5% (n = 18) were female and 77.5% (n = 62) were male. There was no difference in the package/year, daily smoking amount according to the treatment type of the patients. When the smoking status were evaluated as package/year according to their educational status, there was significant difference between the primary school graduates and the college and university graduates ($p = 0,002$), it was higher in the primary school graduates. Anthropometric measurements were statistically significantly high after smoking cessation ($p < 0.001$). Framingham risk score, and diastolic blood pressure decreased statistically significantly ($p < 0.001$, $p = 0.004$). CIMT measurements decreased in the 3rd month after smoking cessation (right IMT $p = 0.149$, left IMT $p < 0.001$). There was significant decrease in the blood parameters of adropin, TOS, OSI, HbA1C levels we examined ($p < 0.001$, $p < 0.001$, $p < 0.001$, $p = 0.048$). ADMA, TAS, TSH levels significantly increased ($p = 0.016$, $p < 0.001$, $p = 0.005$). When the ADMA and adropin values were compared during cigarette smoking and after cessation according to the given treatment, ADMA values increased in the treatment of varenicline, bupropion, and NRT and decreased in the behavior modification therapy ($p = 0.509$) while adropine level decreased in each

treatment form. There was no significant difference between the groups when the value of adropine was evaluated according to the BMI groups. There was a negative strong correlation between adropine and hs-CRP values ($r = -0.741, p < 0.001$). When the cigarette use period was divided into 2 groups as 10-40 packs / year and ≥ 41 packs / year, TOS, hs-CRP and Framingham Risk Score were significantly higher in the group with smoking consumption of ≥ 41 packs / year ($p = 0.034, p = 0.030, p = 0.001$). Adropin level was found significantly lower in the group with ≥ 41 packet / year cigarette consumption ($p = 0.006$).

Conclusions: Smoking is one of the most important preventable risk factors in the development of atherosclerosis. The risk of cardiovascular mortality and morbidity after smoking cessation is reduced in all smokers with and without CVD. Indeed, a decrease in the Framingham Risk Score and a decrease in cardiovascular disease risk are indicative of a reduction in cardiovascular disease after smoking cessation. Along with smoking cessation treatment, the importance of diet and sports should be emphasized, and the cigarette counseling service should be accompanied by diet education.

Key Words: Smoking; atherosclerosis; ADMA; Adropin; TAS; TOS; OSI; hs-CRP; Lp (a); Carotid Intima-Media Thickness; CIMT; Visceral Fat

10. EKLER

EK-1: Bilgilendirilmiş Onam Formu

Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Aile Hekimliği Anabilim Dalı bünyesinde yapılan : “**Sigara İçme Durumu ile Serum ADMA, TAS, TOS, Adropin, hs-CRP, Lp(a) Seviyeleri, Karotis İntima Media Kalınlığı (IMK) ve Visseral Yağ Arasındaki İlişkinin Değerlendirilmesi**” isimli çalışmada sigara bırakma polikliniğine başvuran, sigara içen hastaların sosyo-demografik özellikleri, klinik özellikleri ve serumda ADMA, TAS, TOS, adropin, hs-CRP, Lp(a)değerleri araştırılmıştır. Bu araştırma Nisan 2017 ile Şubat 2018 tarihleri arasında yaklaşık 10 ay olup toplam 80 kişinin katılımı sağlanmıştır.

Çalışmamızda, elde edeceğimiz bulguların, daha sonraki çalışmalarda araştırmacılara yön vereceğini, sigara ve ateroskleroz ilişkisinin ve sigara bırakma sonrasında endotelial fonksiyon ve ateroskleroz prognozunda önemli yer tutacağını ve hastaların yaşam kalitelerinin ve yaşam sürelerinin daha iyi bir duruma geleceğini ve bu hastalıklarda yeni tedavi yaklaşımlarının geliştirilmesine ışık tutabileceğini düşünmekteyiz.

Bu çalışmaya dahil olmayı kabul eden hastalara polikliniğe başvuru nedenlerinin gerektirdiğinin haricinde hiçbir ek muayene uygulanmayacaktır.

Bu incelemeler için hastalarımız hiçbir parasal yük altına girmeyeceklerdir.

Eğer bu araştırmaya katılırsanız size ait bilgilerin gizliliğine bu araştırma sırasında büyük özen ve saygı ile yaklaşılabacaktır. Araştırma sonuçlarının eğitim ve bilimsel amaçlarla kullanımı sırasında kişisel bilgileriniz ihtimamla korunacaktır.

Çalışmaya dahil olmayı kabul eden ve etmeyen tüm hastalar mevcut sağlık problemleri ve başvuru nedenleri ile ilgili tüm sağlık hizmetlerinden faydalanacaklar ve tanı-tetkik ve tedavi süreçleri aksamayacaktır.

II. GÖNÜLLÜ BEYANI:

Sayın Dr. Seda SAZAK tarafından Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Aile Hekimliği Anabilim Dalı'nda tıbbi bir araştırma yapılacağı belirtilerek bu araştırma ile ilgili yukarıdaki bilgiler bana aktarıldı. Bu bilgilerden sonra böyle bir araştırmaya “katılımcı” olarak davet edildim.

Eğer bu araştırmaya katılırsam hekim ile aramda kalması gereken bana ait bilgilerin gizliliğine bu araştırma sırasında da büyük özen ve saygı ile yaklaşılacağına inanıyorum. Araştırma sonuçlarının eğitim ve bilimsel amaçlarla kullanımı sırasında kişisel bilgilerimin ihtimamla korunacağı konusunda bana yeterli güven verildi.

Projenin yürütülmesi sırasında herhangi bir sebep göstermeden araştırmadan çekilebilirim. *(Ancak araştırmacıları zor durumda bırakmamak için araştırmadan çekileceğimi önceden bildirmemim uygun olacağının bilincindeyim)* Ayrıca tıbbi durumuma herhangi bir zarar verilmemesi koşuluyla araştırmacı tarafından araştırma dışı da tutulabilirim.

Araştırma için yapılacak harcamalarla ilgili herhangi bir parasal sorumluluk altına girmiyorum. Bana da bir ödeme yapılmayacaktır.

İster doğrudan, ister dolaylı olsun araştırma uygulamasından kaynaklanan nedenlerle meydana gelebilecek herhangi bir sağlık sorununun ortaya çıkması halinde, her türlü tıbbi müdahalenin sağlanacağı konusunda gerekli güvence verildi.

Araştırma sırasında bir sağlık sorunu ile karşılaştığımda; bu sağlık kuruluşuna her zaman başvurabileceğimi biliyorum.

Bu araştırmaya katılmak zorunda değilim ve katılmayabilirim. Araştırmaya katılmam konusunda zorlayıcı bir davranışla karşılaşmış değilim. Eğer katılmayı reddedersem, bu durumun tıbbi bakımıma ve hekim ile olan ilişkiye herhangi bir zarar getirmeyeceğini de biliyorum.

Bana yapılan tüm açıklamaları ayrıntılarıyla anlamış bulunmaktayım. Kendi başıma belli bir düşünme süresi sonunda adı geçen bu araştırma projesinde “katılımcı” olarak yer alma kararını aldım. Bu konuda yapılan daveti büyük bir memnuniyet ve gönüllülük içerisinde kabul ediyorum.

İmzalı bu form kağıdının bir kopyası bana verilecektir.

Katılımcı*

Adı -Soyadı:

Adres:

Tel:

İmza:

Görüşme tanığı

Adı, soyadı:

Adres:

Tel.

İmza:

Katılımcı ile görüşen hekim

Adı soyadı, ünvanı: Arş. Gör Dr. Seda SAZAK

Adres: Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Aile Hekimliği A.D.

Tel: 5372233861

İmza:

OKUDUM VE ONAYLADIM.

Hastanın adı, soyadı, adresi:

İmza, tarih :

Doktorun adı, soyadı, adresi :

İmza, tarih :

Tanığın adı, soyadı, adresi:

İmza, tarih :

** Bu belgenin birer kopyası gönüllüye ve hekime verilecek ve hasta dosyasına eklenecektir.*

EK-2: SİĞARA İÇME DURUMU İLE SERUM ADMA, TAS, TOS, Lp(a), hs-CRP, ADROPİN SEVİYELERİ, KAROTİS İNTİMA MEDIA KALINLIĞI (IMK) VE VİSSERAL YAĞ ARASINDAKİ İLİŞKİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

**Anketi yapan: S.Ü.Tıp Fakültesi Aile Hekimliği Ana Bilim Dalından
Dr. Seda Sazak**

1-) Adı Soyadı:

Tarih:

2-) Tel:

Anket No:

3-) Cinsiyetiniz? ☐ Kadın ☐ Erkek

4-) Kaç yaşındasınız? (Doldurduğunuz yaşı belirtiniz)

5-) Medeni durumunuz? ☐ Evli ☐ Bekar ☐ Dul (Boşanmış-eşi vefat etmiş)

6-) Eğitim durumunuz? ☐ okuryazar değil ☐ okuryazar ☐ İlkokul mezunu

☐ Ortaokul mezunu ☐ Lise mezunu ☐ Yüksekokul-üniversite ve üzeri

7-) Meslek:

8-) Kaç yıldır çalışıyorsunuz:

9-) Ne kadar sıklıkla spor aktivitelerine katılıyorsunuz?

☐ Hergün dk ☐ Haftada 2-3 gün dk

☐ Haftada 1 gün dk ☐ Ayda birkaç gün dk

☐ Hiç

10-) Kronik hastalığınız var mı? ☐ Var ☐ Yok

11-) Kolesterol yüksekliği tanınız var mı? ☐ Var ☐ Yok

Varsa ne kadar süredir?

12-) Hipertansiyon hastalığınız var mı? ☐ Var ☐ Yok

Varsa ne kadar süredir?

13-) Koroner arter hastalığınız, kalp krizi öykünüz var mı? ☐ Var ☐ Yok

Varsa ne kadar süredir?

14-) Diyabet hastalığınız var mı? ☐ Var ☐ Yok

Varsa ne kadar süredir?

15-) Düzenli ilaç kullanıyor musunuz? ☐ Var ☐ Yok

Varsa belirtiniz

16-) Kullandığınız mineral, vitamin var mı? ☐ Evet ☐ Hayır

Varsa belirtiniz

17-) Alkol alıyor musunuz?

☐ Hiç kullanmadım ☐ Yılda bir iki kez ☐ Ayda bir iki kez

☐ Haftada bir iki kez ☐ Her gün

18-) Kaç yıldır sigara kullanıyorsunuz ?.....

19-) Günde kaç tane sigara içiyorsunuz?.....

20-) Sigaraya başlama yaşınız nedir?

21-) Kanser tanısı aldınız mı? ☐ Evet ☐ Hayır

Yanıtınız evet se belirtiniz

22-) Ailede kalp krizi öyküsü var mı? ☐ Evet ☐ Hayır

23-) Ailede inme (serebrovasküler hastalık) öyküsü var mı?☐ Evet ☐ Hayır

24-) Nasıl besleniyorsunuz ☐ Günde 2 ana öğün

☐ Günde 3 ana öğün

[] Günde 2 ana 2 ara öğün

[] Günde 3 ana 3 ara öğün

Farklı ise belirtiniz

25-) Boy:.....

Kilo:.....

26-) Vücut Kitle İndeksi: []Normal []Fazla kilolu []Obez

27-) Arteriyal sistolik/diyastolik tansiyon:

28-) Vücut yağ oranı: 29-) VFA (cm²):

30-) Fager P: 31-) Beck P:.....

32-) CO: 33-) 12. Gün CO:

34-) 1. Ay IMK Sağ:..... sol:

3. Ay

35-) Boy: Kilo:..... Vücut Kitle Endeksi :

36-) Vücut Yağ Oranı : 37-) VFA (cm²) :

38-) CO:

39-) Arteriyal sistolik/diyastolik tansiyon:

40-) 3. Ay IMK Sağ: Sol:

EK-3: ETİK KURUL ONAYI



T.C.
SELÇUK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI

GİRİŞİMSSEL OLMAYAN KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARARLARI

Toplantı Sayısı: 2017/07

Toplantı Tarihi : 05.04.2017

Karar Sayısı 2017/116 S.Ü. Tıp Fakültesi Aile Hekimliği Anabilim dalı öğretim üyesi Prof.Dr.Kamile MARAKOĞLU'nun "Sigara içme durumu ile serum ADMA, TAS, TOS, Lp(a), Adropin, hs-CRP seviyeleri, karotis intima media kalınlığı (IMK) ve visseral yağ arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi" başlıklı araştırmasının değerlendirilme talebi ile ilgili 24.03.2017 tarihli dilekçesi ve ekleri görüşüldü.

Yapılan inceleme ve görüşmelerden sonra; Prof.Dr.Kamile MARAKOĞLU'nun "Sigara içme durumu ile serum ADMA, TAS, TOS, Lp(a), Adropin, hs-CRP seviyeleri, karotis intima media kalınlığı (IMK) ve visseral yağ arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi" adlı araştırmasının kabulüne oy birliği ile karar verildi.



11. ÖZGEÇMİŞ

1988 Karabük doğumluyum. İlköğrenimimi İskenderun Demirçelik İlköğretim Okulu' nda tamamladım. Lise öğrenimimi Konya Ereğli Anadolu Lisesi' nde tamamladım. 2008 yılında Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi'ne başladım. 2013 yılında tıp fakültesinden mezun oldum. Kastamonu Doğanyurt ilçesinde Doğanyurt Toplum Sağlığı Merkezi'nde 8 ay pratisyen hekim olarak görev yaptım. 2014 Aralık ayında Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Aile Hekimliği Ana Bilim Dalı' nda uzmanlık eğitimime başladım. Halen bu görevime devam etmekteyim.

