

**T.C.
TRAKYA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI
ANABİLİM DALI**

Tez Yöneticisi
Doç. Dr. Sedat ÜSTÜNDAĞ

**SİGARANIN LİPİD PROFİLİ VE METABOLİK
YAPIYA ETKİSİ**

(Uzmanlık Tezi)

Dr. Erkan NARLI

EDİRNE – 2014

TEŐEKKÜR

Tezimin hazırlanmasındaki yol göstericiliği nedeni ile tezimin ilk yöneticisi Prof. Dr. Saniye Şen ve değerli katkıları nedeni ile tez yöneticim Doç. Dr. Sedat Üstündağ'a; İç Hastalıkları uzmanlık eğitimindeki katkıları dolayısı ile başta Anabilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. Sibel Güldiken olmak üzere tüm Öğretim Görevlilerine, Araştırma Görevlisi arkadaşlarıma, hemşire ve teknik görevlilere ve 2012/111 numaralı proje desteğinden dolayı TÜBAP'a teşekkürü borç bilirim.

İÇİNDEKİLER

GİRİŞ VE AMAÇ	1
GENEL BİLGİLER	3
TARİHÇE	2
FARMAKOKİNETİK	3
SİGARANIN SEBEP OLDUĞU PATOFİZYOLOJİK DEĞİŞİKLİKLER	5
SİGARA VE LİPİDLER	9
SİGARA VE İNFLAMASYON	10
SİGARA VE HOMOSİSTEİN	13
SİGARANIN KAN BASINCI VE RENİN-ANJİOTENSİN SİSTEMİ'NE ETKİSİ 15	
SİGARA VE BÖBREK	16
GEREÇ VE YÖNTEMLER	18
BULGULAR	22
TARTIŞMA	50
SONUÇLAR	62
ÖZET	64
SUMMARY	66
KAYNAKLAR	68
EKLER	

SİMGE VE KISALTMALAR

ADE	: "Anjiotensin dönüştürücü enzim"
AKŞ	: Açlık kan şekeri
CETP	: "Colesterol ester transfer proteini"
CRP	: "C- reaktif protein"
DKB	: Diastolik kan basıncı
HDL	: "High density lipoprotein"
hs-CRP	: "High sensitiv C-reaktif protein"
ICAM	: "Intracellular adhesion molecule"
IL-6	: Interlökin-6
IL-10	: Interlökin-10
UAE/UKrE	:Spot idrarda albumin atılımının kreatinin atılımına oranı
UPE/UKrE	:Spot idrarda protein atılımın kreatinin atılımına oranı
LCAT	: "Lecithin Cholesterol Acyl-Transferase"
LDL	: "Low density lipoprotein"
LPL	: Lipoprotein lipaz
MCV	: Ortalama eritrosit volümü
MPV	: Ortalama trombosit volümü
NDS	: Nabız dakika sayısı
NO	: "Nitrik oksit"
ox-LDL	: "Okside olmuş düşük dansiteli lipoprotein"
sICAM	: "Soluble intersellüler adezyon molekülü"

sK⁺	: Serum potasyum düzeyi
SKB	: Sistolik kan basıncı
sKr	: Serum kreatinini
sNa⁺	:Serum sodyum düzeyi
sVCAM	: "Soluble vasküler cell adezyon molekülü"
TDBK	: Total demir bağlama kapasitesi
TG	: Trigliserid
TGF-β	: "Transforming growth faktör-β"
TK	: Total kolesterol
VKİ	: Vücut kitle indeksi
VLDL	: "Very low density lipoprotein"

GİRİŞ VE AMAÇ

Yaklaşık dört yüzyıldan bu yana kullanılmakta olan ve ne yazık ki kullanımı tüm Dünyada ve Türkiye'de giderek artan sigara içimine bağlı hastalıklar önemli bir halk sağlığı sorunu oluşturmaktadır (1,3). Bazı kanserlerin, pulmoner hastalıkların ve renal hastalıkların ilerlemesine neden olduğu gözlenen sigara içimi, ayrıca aterosklerotik hastalık oluşumunda da major risk faktörü olarak gösterilmektedir (2). Sigaranın kullanım süresi ve kullanım yoğunluğunun bu hastalıkların gelişimiyle ilişkili olduğu bildirilmektedir (1,2). Ancak, günümüze kadar gerçekleştirilen ve sigara kullanımının metabolik yapı, ateroskleroz ve aterosklerotik hastalık gelişimine etkilerini inceleyen çalışmalarda, ateroskleroz gelişimini kolaylaştıran ve toplumda sık görülen hipertansiyon, diyabetes mellitus gibi hastalıkların, aterosklerozla ilişkili olabilecek diğer risk faktörlerinin genellikle dışlanmamış olması sigaranın metabolik yapı, lipid profili ve ateroskleroz gelişimine bağımsız etkilerini belirlemeyi zorlaştırmaktadır.

Bu nedenle, herhangi bir hastalığı olmayan, kronik ilaç kullanımı ve yakınması olmayan, sigara içen ve hiç sigara içmemiş sağlık erkek gönüllülerde sigara kullanımının metabolik yapı, renin-anjiyotensin sistem aktivasyonu, inflamasyon göstergeleri ve nefron fonksiyonlarına etkisini araştırmayı amaçladık.

GENEL BİLGİLER

TARİHÇE

Amerika'da yerlilerce halusinojenik ve tedavi amaçlı olarak kullanılan sigara'nın kullanım yaygınlığı, 1492 yılında Amerika'nın keşfinden sonra 200 yıl içinde tüm dünyaya artmıştır. Fransa'da ilk kez 1556 yılında piyasaya sürülen tütünpopüler hale getiren Jean Nicot'un adı, 19.yüzyılda tütünün içindeki etken maddeye verilmiştir(1).

Amerika'nın Virginia eyaletinde 1612 yılında ilk defa ticari amaçlı tütün ekimine başlanmış ve hızla en önemli ihraç maddesi haline gelmiştir. Öyle ki o dönemlerde köle fiyatlarını bile tütün fiyatları belirlemiştir.Amerika'da 1881 yılında sigara yapma makinesi icat edilerek günde 120.000 sigara üretilmeye başlanmıştır. Böylelikle üretim maliyeti düşmüş ve sigara içime yaygınlığı giderek artmıştır.Birinci ve ikinci dünya savaşı sırasında cephedeki askerlere sigara gönderme kampanyaları yapılmış ve bu dönemde sigara kullanımını çok yüksek seviyelere çıkmiştir.

Yirminci yüzyılın ortalarında tüm dünyada yetişkinlerin %60-80'i sigara içmekteyken, 1944'de Amerikan Kanser Derneği tarafından sigaranın kanser yapıcı etkisi bildirilince ABD'de sigara içimi azalmaya başlamıştır.Bugün Amerika'da erkeklerin %22'si ve kadınların %17,5'i sigara içmektedir(2). Her yıl sigaradan tüm dünyada 300 milyon insan ölmekte ve bu ölümlerin çoğu gelişmekte olan ülkelerde yaşanmaktadır.

Ülkemizde yapılan CREDIT (Chronic Renal Disease in Turkey) çalışmasında vatandaşlarımızın %35.2'sinin aktif sigara içtiği ve her yıl 750.000 gencin sigaraya başladığı bildirilmiştir(3). Ayrıca yine bu çalışmada yetişkinlerin % 20'sinin sigarayı bıraktığı vurgulanmıştır.

FARMAKOKİNETİK

Tütün yapraklarının içinde bol miktarda nikotin vardır ve tütünün ana kaynağı Nicotiana tobaccumdur. Tütün dumansız olarak çiğneme, buruna çekme ve lokal uygulama şeklinde kullanılırken, dumanlı olarak da sigara, puro, nargile, vs. olarak kullanılır. Dumansız kullanımda 3000, dumanlı kullanımda ise 4000 çeşit zararlı kimyasal vücuda alınmaktadır. Sigaranın içindeki başlıca kimyasallar Tablo 1 de gösterilmiştir.

Tablo 1. Sigarada bulunan başlıca zararlı maddeler

Siyanid	Metanol
Arsenik	Bütan gazı
Toluen	Naftalin
DDT	Polonyum
Dibenzakridin	Aseton
Kadmiyum	Propilen glikol
Radon	CO
Amonyak	Nikotin

Nikotin, farklı oranlarda karbon, hidrojen ve nitrojen (C₁₀H₁₄N₂) içeren bir alkoloiddir ve sigara da bulunan başlıca kimyasaldır. Hava ile temas edince tütünün karakteristik kokusunu veren nikotin, saf halde iken ise renksiz ve kuvvetli bir alkoloiddir(4). Saf nikotinin bir damlası bile dakikalar içerisinde ölümcül olabilmektedir. Nikotin dumanlı tütün kullanımında gaz halinde serbestken, dumansız tütün kullanımında ise suda eriyik halde bulunur.

Sigaranın katran fazı ve gaz fazı olmak üzere iki fazı vardır. Katran fazındaki partiküllerin %99.9'u filtrelere takılırken, gaz fazı partikülleri filtrelerden geçer, ayrıca katran fazındaki toksinlerin yarı ömrü saatler ve hatta aylarla ölçülürken gaz fazı toksinlerinin yarı ömrü saniyelerle ölçülmektedir. Nikotin katran fazının parçasıdır ve bağımlılık yapan toksindir(4).

Bir sigarayla alınan nikotin miktarı, sigaranın içeriğine bağlı olarak 0.4 ile 1.6 mg arasında değişir. Nikotin emilimden sonra hızlıca vücuda yayılır. Epinefrin salınımını, adrenal bezi uyararak artırır ve kan basıncı yükselmesine yol açar. Periferik ve santral sinir sistemini etkileyerek kalp hızı ve solunum sayısını artırma, glukoz salınımı, arterlerde kasılma ve dikkat artışı etkileri görülür. Dopamin salınımına da neden olan nikotin bu etkisiyle psikoaktif kazanımlara da neden olur.

Nikotindeki pozitif yükü amonyum, negatif yükü ise pyridine zinciri oluşturur. Bu karşıt yükler arasındaki uzaklık asetilkolindeki yükler arası uzaklığa eşittir. Bu yapısal

benzerlik sonucunda nikotin alınması ile asetilkolin reseptörleri uyarılabilir. Asetilkolin, sinir iletimi sırasında sinaptik vezikülden sinaptik aralığa salınır ve diğer nörondaki asetilkolin reseptörüne bağlanır. Bu şekilde sinir iletimini vücut-beyin, beyin-vücut, spinal kord ve beynin değişik bölümleri arasında sağlar. Bu sinyal iletimiyle asetilkolin mental ve fiziksel algılama, duygulanım, hafıza ve öğrenme ile ilgili sistemlerde taşıyıcı olarak görev alır. Asetilkolin reseptörleri, nikotin alınması sonucu nikotin ve asetilkolin arasındaki benzerlik nedeniyle uyarıldığı için bu çok çeşitli etkiler de ortaya çıkabilmektedir(5).

Nikotin aynı zamanda mesolimbik ve nigrostriatal dopaminerjik nöronlardaki reseptörü etkiler. Bu reseptörler uyarılınca serotonin, asetilkolin, norepinefrin, dopamin, vazopressin, adrenokortikotropik hormon salgılanması olur. Tüm bu hormonların toplam etkisi olarak geçici keyif verici duygulara yol açar(5).

Nikotin, locus coeruleus üzerine akut etki ederek dikkat artımı, konsantrasyon artışı, uyarılma ve stres reaksiyonlarını düzenler. Aynı zamanda kronik nikotin uygulaması serotonin konsantrasyonunu hipokampusta azaltır ve böylece anksiyolitik etki oluşur. Anksiyolitik etki oluşmasında beyinde beta-endorfin ve gama aminobütirik asid düzeylerinin sigara içimine bağlı artmış olabileceği de düşünülmektedir.

Nikotin akciğer, karaciğer ve böbrek tarafından metabolize edilir, yarı ömrü iki saattir. Sigara içimiyle 25-50 ng/ml ye çıkan bir plazma konsantrasyonu oluşur. Nikotin anne sütüne geçer. Nikotinin esas metaboliti kotinindir. Kotininin plazma konsantrasyonu nikotinin 10 katıdır ve yarılanma ömrü de yine nikotinin 10 katıdır. Aynı dozda nikotin alan iki kişinin nikotin ve kotinin düzeyleri farklı olabilmektedir. Bu farklılık sitokrom-p450 2A6 enziminin aktivitesine bağlıdır. Bu enzim düzeyindeki eksiklik sonucu nikotin düzeyleri yüksek, kotinin düzeyleri ise düşük olarak saptanır. Nikotin metabolizmasını azaltan bir diğer faktörde CYP2D6 enzimini kodlayan gen bozukluğudur(6).

Tolerans ve Bağımlılık

Nikotinin kronik kullanımı, reseptör sayısında artışa ve nikotinic asetilkolin reseptörlerinin agonist etkilere karşı yanıtında azalma mekanizmalarıyla bir çok ilacın davranışsal ve psikolojik etkilerine karşı tolerans gelişmesine neden olur(5).

Nikotinin Psikoaktif Etkileri ve Nikotin Yoksunluğu

Nikotin alımı ile konsantrasyon artışı, konuya uyum ve reaksiyon zamanı kısalması, anksiyete ve stres azalması görülür. Sigaranın bırakılması ile bu mevcut bulgular geriye döner ve kişide yoksunluk sendromu oluşur (7).

İlaç Etkileşimleri

Sigaranın bırakılması ile hepatik enzim aktiviteleri normalleşir. Bu yüzden karaciğer tarafından metabolize edilen ilaçların dozlarının azaltılması gerekir. Yine sigaranın bırakılmasıyla katekolamin düzeyleri azalacaktır, alfa reseptör blokeri ilaçların dozlarının azaltılması gerekmektedir. Ayrıca, cilt altı uygulanan insülin emilimi artacağından insülin kullanan bireylerde dozun yeniden düzenlenmesi gerekli olabilir (7).

SİGARANIN SEBEP OLDUĞU PATOFİZYOLOJİK DEĞİŞİKLİKLER

Kardiyovasküler Etkileri

Sigara içiminin aterosklerotik hastalıkların major nedenlerinden biri olduğu öne sürülmüştür. Bu anlamda sigara içimi, yüksek kan basıncı ve dislipidemi ile birlikte koroner arter hastalıklarının en önemli üç major nedeninden birini olarak gösterilmiştir. Kardiyovasküler hastalıklar aterosklerozun majorkomplikasyonları olan koroner kalp hastalıkları, serebrovasküler hastalıklar, abdominal aort anevrizması ve periferik vasküler hastalıklargibi hastalıkları kapsamaktadır.

Norveç'te yapılan araştırmada, 11843 hasta 12 yıl boyunca izlenmiş, vakaların serum kolesterol profili, miyokard infarktüsü, ölüm oranları, cinsiyet ve kan basıncı özelliklerine göre sigaranın risk değerlendirilmesi yapılmıştır. Bu çalışmada cinsiyet fark etmeksizin sigara içiminin miyokard infarktüsü açısından bağımsız bir risk faktörü olduğu gözlenmiştir, ayrıca sigara içimini bırakmış kişilerde de miyokard infarktüsü oranı hiç sigara içmeyenlere göre yüksek bulunmuştur(8).

Sigara içimiyle atrial fibrilasyon ilişkisi incelenmiş ve 55yaş üzeri ve atrial fibrilasyonu olmayan 5668 kişi ile yapılan çalışma sonucunda sigara içimiyle atrial fibrilasyon riskinin arttığı görülmüştür. Aynı çalışmada sigarayı bırakanlarda da hiç içmeyenlere göre atrial fibrilasyon riski yüksek saptanmıştır (9). Sol ventrikül disfonksiyonu olan (ejeksiyon fraksiyonu<%35) hastalarda yapılan çalışmada kalp krizi, hastaneye yatış ve ölüm oranları sigara içen grupta sigarayı bırakmış gruba göre yüksek bulunmuştur (10). Elliiki ülkede yapılmış olan başka bir çalışmada ise değiştirilebilen risk faktörleri ile miyokard infarktüsü arasındaki ilişki incelenmiş ve sigara ile serum lipid anormalliklerinin en önemli iki değiştirilebilir risk faktörü olduğu görülmüştür (11).

Nikotinin en önemli kardiyovasküler etkisi sempatik sinir sistemi uyarısıdır. Nikotin, adrenal bez ve vasküler uçlardan katekolamin salınımına neden olur (12,13). Ayrıca epinefrin, norepinefrin, serotonin, dopamin, vazopressin, asetilkolin vb. bir çok nörotansmitterin

salınımını artıran nikotin, bu nörotransmitterler aracılığıyla kan damarları üzerine etki ediyor olabilir (14).

Her sigara içiminde, 30 dakikaya kadar uzayabilen geçici kan basıncı yükselmesi olabilir. Bu durum özellikle sabah ilk sigara içiminde belirgindir. Sigaranın yanında kafein alımı da bu durumu artırmaktadır (15). Bu duruma karşın kronik aktif sigara içicilerinde hem daha düşük kiloda olmaları hem de nikotinin aktif metaboliti olan kotininin vazodilatatör etkinliğinden dolayı sigara içmeyenlere göre daha düşük bir kan basıncı saptanabildiği bildirilmiştir (16).

Sigara, kalbin iş yükünü kalp atım hızını (dakikada 10-15)ve periferikoksijen ihtiyacını artırarak artırır (17). Koroner arter hastalarında koroner arter doppler USG incelemesi yapıldığında sigaranın vasküler direnci artırdığı ve koroner kan akımını azalttığı gösterilmiştir (18). Yine sigaranın katekolamin artışı nedeniyle vazospastik anjina riskini artırdığı gösterilmiştir. Bu etkiler katekolaminler aracılığıyla oluştuğu için alfa blokerlerle azaltılabileceği gösterilmiştir (19,20).

Ateroskleroz ve Endotelial Disfonksiyona Etkileri

Sigaranın ateroskleroz ile olan ilişkisinin incelendiği bir çalışmada, 45-64 yaş arası 10914 bireyde karotis arter intima-media kalınlığıdoppler USG ile değerlendirilmiş ve sigara içenlerdekarotis arter intima-media kalınlığınınüç yıl içinde %50 artış gösterdiği, bu kalınlık artışının pasif içicilerde yaklaşık % 20 ye ulaştığı saptanmıştır (21).

Vasküler endotel, damarların iç yapısını kaplar ve kan ile trombojenik subendotelial doku arasında bariyer oluşturur. Aynı zamanda dolaşım sistemi büyümesini, direncini, hemostaz ve inflamasyonu kontrol edici özelliği vardır.Endotelin bu fonksiyonları, hiperkolesterolemi, diabet, hipertansiyon, kalp yetmezliği, yaşlanma ve sigara içimi gibi bir çok durumda bozulabilir.

Endotelin birincil görevi var olannormal kan akışının devamını sağlamaktır.Bu görevini prostoglandin I2 (PGI2), nitrik oksit (NO) gibi çeşitli vazoaktif maddelerin salınımı yoluyla gerçekleştirir. PGI2 ve NO hem vazodilatatör hemde antiagregan etkiye de sahiptirler. Vazodilatasyonu dengelemek için endotelden, endotelin-1, anjiotensin II,tromboksan A2 gibi vazokonstriktörler de salınır (22).

Aterosklerozun başlangıç safhası endotelial disfonksiyondur (23). Aile öyküsü olan koroner arter hastalarında endotel disfonksiyonundan kaynaklanan kan akımı regülasyon bozukluğu görülür (24).Aile öyküsünün varlığı, kolesterol yüksekliği ve yaştan bağımsız bir şekilde ateroskleroz gelişimini artırmaktadır. Yani genetik faktörler ve çevresel faktörlerin

birlikte olması ateroskleroz riskini artırmaktadır. Bu endotel disfonksiyon, sadece koroner arterlerde değil periferik arterlerde de ortaya çıkar (25). Yaşlılarda artan ateroskleroz gelişimi endotel disfonksiyonla ilişkilidir. Koroner arterlerin endotelden salgılanan NO bağı vazodilatasyonunda ilerleyici bozulma yaşlılarda gözükmemektedir (26,27). Sağlıklı gençlerde oluşan geçici endotel disfonksiyonu ise genellikle günlük hayattaki kısa süreli streslere bağlıdır (28,29).

Endotel disfonksiyonun en önemli sebeplerinden biri NO azalmasına bağlı trombosit agregasyonundaki artıştır (30,31,32). Tetrahydrobiopterin adı verilen bir kofaktörün azalması NO sentezini azaltır. Sepiapterin adı verilen ve tetrahydrobiopterin içeren molekül endotel disfonksiyonunda düzelmeye yardımcı olabilir (33). Asimetrik dimetilarginin, NO sentazın endojen inhibitörüdür. Bu molekülün fazlalığı endotel disfonksiyonuna yol açabilir (34). Asimetrik dimetilargininin yüksek düzeyleri koroner arter hastalığı açısından bir risk faktörüdür (35). Okside olmuş düşük dansiteli lipoprotein(ox-LDL), asimetrik dimetilargininin endotel hücreleri tarafından yakalanmasını artırır (36).

Kanda artmış kolesterol, endotelden serbest oksijen radikallerinin üretimini artırır. Bu radikallerin artışı hem NO'yu bağlayarak hem de NO sentaz enzim aktivitesini bozarak NO biyoaktivitesini azaltır (37). NO sentaz enzim aktivitesindeki azalma nedeni olarak ox-LDL düzeyinin artması sonucu L-arginin alımının azalması gösterilebilir (38). Kalp yetmezliği olan hastalarda NO sentezindeki azalma bu L-arginin alımındaki eksikliğe bağlı olarak gelişiyor görülmektedir. NO düzeyindeki-biyoyararlılığındaki azalma koroner iskemi gelişimi kolaylaşmaktadır (30,39).

Hücre membranındaki apoptotik partiküllerin, aterosklerotik plakta fazla miktarda üretildiği gösterilmiştir. Bu mikropartiküller doku faktörü aktivitesine sahiptir ve plak trombogenezinden sorumlu tutulmaktadır. Koroner arter hastalığı olan hastalarda bu mikropartiküller NO salınımını azaltarak endotel disfonksiyona sebep olmaktadır (40).

Endotel disfonksiyonu gelişmesinde infeksiyon ve beraberinde gelişen inflamasyonda rol oynayabilir. Örnek olarak hayvan deneylerinde tekrarlayan chlamydia pneumoniae infeksiyonuna bağlı olarak NO azalması ve buna bağlı olarak endotel disfonksiyonu gözlenmiştir (41).

Kanser tedavisi veya diğer sebepler açısından uygulanan radyoterapi NO oluşumunu azaltarak ve endotel hücre ölümünü artırarak endotel disfonksiyona yol açabilir. Benzer endotel disfonksiyonu bazı kemoterapi rejimlerinde de görülebilir (42,43). Bu bağlamda kemik iliğinden kaynaklanan endotelial progenitor hücreler endotel tamirinde rol alabilirler. Bu

hücrelerin sayıca azalmasının da kardiovasküler hastalıklarla ilişkili olabileceği düşünülmektedir.

Oksidatif Stres Üzerine Olan Etkileri

Hücrel matriks ve makromoleküllerin, oksijen ara ve son ürünleriyle oksitlenmesiyle ortaya çıkan patolojik ürünlerinin yarattığı duruma oksidatif stres denir (44). Bu duruma karşı savunma yapan mekanizmalar antioksidan sistemler olarak isimlendirilirler.

Enzimatik antioksidanlar

- Glutasyon Dismutaz
- Glutasyon Redüktaz
- Glutasyon Transferaz
- Süperoksid Dismutaz
- Katalaz

Non enzimatik antioksidanlar

- Alfa-tokoferol (E vitamini)
- Askorbik asid (C vitamini)
- Albumin
- Transferrin
- Seruloplazmin
- Ekstrasellüler Süperoksid Dismutaz

Reaktif oksijen son ürünleri artışı aterosklerozla ilişkili bulunmuştur. Japonya da yapılan bir çalışmada çok kesitli bilgisayarlı tomografiyle 242 iskemik kalp hastasının koroner arterleri incelenmiş, sigara içimi ve hipertansiyon varlığı ile aterosklerotik plak oluşumunun istatistiksel olarak anlamlı artmış olduğu saptanmıştır (45). Ek hastalığı olmayıp aktif sigara içen ve hiç sigara içmemiş gönüllülerde yapılan bir çalışmada, oksidatif stres belirteci olan 8-hidroksi-2-deoksiguanozin yüksek saptanmış, aynı çalışmada malondialdehid-LDL düzeyleride yüksek saptanmış fakat istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (46).

Arter düz kas hücrelerinde nikotin ilişkili reaktif oksijen metabolitlerinin artışına paralel olarak matriks metalloproteinazı olan kollejanaz 1 artmıştır. Bu durum aterosklerotik plak rüptürüne ve damar duvarı hasarına yol açabilir (47). Vasküler elastikiyetin de

ateroskleroz gelişiminde önemli rol oynadığının gösterilmesi, sigara-vasküler elastikiyet ilişkisini de ilgi çeken ve sıklıkla çalışılan bir konu haline gelmiştir (48).

Reaktif oksijen ara ürünlerinin artışıyla ox-LDL üretimi artar. Düşük dansiteli lipoprotein kolesterol (LDL) reseptörleri ox-LDL yi tanıyamaz böylece makrofajlar tarafından fagosite edilir. Bu makrofajların hareketleri ve indirgemesi azalır. Böylelikle damar duvarında köpük hücre oluşumunu artırır ve ateroskleroza başlatır. Keza sigara içimiyle ox-LDL düzeyleri artar. Aterosklerotik plaklardaki makrofaj düzeyleri arttıkça ox-LDL düzeyleri artar. Sonuç olarak plazma ox-LDL düzeyleri arttıkça aterosklerotik plak gelişimi ve rüptürü artar (49,50).

SİGARA VE LİPİDLER

Sigara içimi ve lipid profil bozukluğu birlikteliğinde kardiyovasküler riskin arttığı gösterilmiştir (51). 1966-1987 yılları arasında yapılan geniş kapsamlı bir metaanalizde, sigara ve lipid profilinin kardiyovasküler hastalık üzerine oluşturduğu risk araştırılmıştır. Bu çalışmada sigara içenlerde total kolesterol(TK), çok düşük dansiteli lipoprotein kolesterol (VLDL), trigliserid (TG) ve LDL gibi aterojenik lipidlerin kan değerleri yüksek, yüksek dansiteli lipoprotein kolesterol(HDL) ve apolipoprotein A1 gibi non aterojenik lipidlerin kan düzeyleri ise düşük bulunmuştur (51). Ayrıca sigara içiminin santral yağlanma ve insülin direncine yol açtığı gösterilmiştir (52).

Sigara içimi katekolamin salınımını artırarak serbest yağ asitlerinin yağ dokusundan dolaşıma salınmasını artırır. Böylece karaciğerden VLDL ve LDL sentezi artar (53). Aynı vücut kitle indeksine sahip sigara içen ve içmeyenlerin gluteal bölgedeki yağ dokusundaki lipid içeriklerinin karşılaştırıldığı bir çalışmada, sigara içenlerin yağ dokusundaki lipid içeriği daha az bulunmuştur (54).

Trigliserit hidrolizini katalizleyen ve TG'leri kandan temizleyen lipoprotein lipaz (LPL) kas ve yağ dokusunda bulunmaktadır. Sigara içenlerde kas dokusunda LPL aktivitesi azalırken, yağ dokusunda LPL aktivitesi değişmemektedir (51,54,55). Sigara içenlerde şilomikron ve VLDL gibi TG'den zengin lipoproteinlerin artmış düzeylerinin kas dokusunda azalmış LPL enzim aktivitesi ile ilişkili olabileceği düşünülmüştür (56).

Sigara içenlerde insülin duyarlılığının azalabileceği öne sürülmüştür. İnsülin direnci ve buna bağlı hiperinsülinemi gelişen olgularda kas LPL aktivitesi azalmaktadır. Bu azalma ile dolaşan TG düzeyleri ve VLDL artar. VLDL, LDL'nin ön maddesidir. Sigara içenlerde büyük / küçük LDL partikül oranını sigara içmeyenlere göre düşük bulunmuş bu durumun LDL partiküllerinin subendotelial bölgeye geçişini kolaylaştırdığı gösterilmiştir (57) Büyük-küçük

LDL partikül oran bozukluğunun hipertrigliseridemi olanlarda daha belirgin olduğu ve TGDüzeyleri normale getirildiğinde partikül oranının normale geldiği saptanmıştır (58).

Sigara ile LDL arasındaki bir diğer ilişkide ox-LDL miktarındaki artıştır. Ox-LDL immun uyarıyı oluşturur. Bu uyarı makrofajları çeker ve köpük hücre oluşumunu başlatır (59). Okside LDL'nin makrofajdan makrofaj koloni stimulan faktör ve monosit kemoatraktan protein-1'in salınmasını artırdığı ve bunların monositlerin toplanmasını sağlayarak yağlı çizgi lezyonlarının oluşumunu kolaylaştırdığı saptanmıştır (60).

Sigaranın HDL-kolesterol düzeyini azaltabileceği düşünülmektedir. Sigara içenlerde karaciğere taşınan kolesterol miktarı azalır (61). Lesitin kolesterol açıl transfeaz (LCAT), serbest kolesterolü esterleştirir ve bu kolesterolü HDL çekirdeği içine taşır. Kolesterol ester transfer proteini(CETP), esterifiye kolesterolü HDL'den daha düşük lipoproteinlere taşır. Hepatik lipaz (HL), karaciğer'de HDL yıkımını sağlar. HDL nin HDL2 VE HDL3 olmak üzere 2 alt tipi vardır.HDL2 büyük fosfolipid partiküllü,HDL 3 ise daha küçük partiküllüdür.Sigara HDL2 alt grubunun azalmasına neden olurken, HDL3 düzeyini etkilemez. Böylelikle, sigara içenlerde küçük partiküllü HDL oranı artmakta ve ateroskleroz riski yükselmektedir (62,63).

Sigara içimi LCAT aktivitesini 1.saatte %44 , 6.saatte %22 oranında azaltır. Enzim aktivitesindeki bu azalmadan, aktiviteyi artıranapolipoprotein-A1 azalması ve inaktivasyonu kolaylaştıranapolipoprotein-A2'nin sigara içenlerde artmasıdır. LCAT aktivitesindeki bu azalma HDL düzeyini azaltacağından kardiyovasküler hastalık riski artar (64). Ayrıca apolipoproteinlerdeki genetik değişimlerin koroner arter hastalığı gelişiminde bireyler arası farklılıkları belirleyen en önemli faktörlerden biri olduğu gösterilmiştir (65).Sigara içenlerde CETP aktivitesinin arttığı bildirilmiştir. Esas görevi kolesterol esterlerini HDL'den uzaklaştırıp TG'e kazandırmaktır. Bu görevinden dolayı düzeyleri arttığında kardiyovasküler hastalık riski artar (61).

SİGARA VE İNFLAMASYON

Aterosklerotik lezyonlar (ateroma) arterlerin intima tabakasındaki asimetrik fokal kalınlaşmadır. Ateroma, lipid içeren hücrelerin endotel altına göçü ile başlar (66,67). Genç kişilerde yaygın olan yağlı tabaka ateromaya ilerleyebilir. Ateromanın merkezinde köpük hücresi ve ekstrasellüler lipid damlacıkları bulunur. İmmun hücreler bu lezyonu infiltre eder. Bu immun hücreler sitokin üretimi ve aktivasyonu gösterir (68).

Önceleri miyokard infarktüsünün aterom plağının büyümesi ile ortaya çıktığı düşünülürken,yeni anjiyografik kanıtlar bunun doğru olmadığını göstermiştir (68). İskemi ve

infarktüsü ortaya çıkaran plak aktivasyonudur. Koroner trombozun iki önemli sebebi vardır: Plak rüptürü ve endotelial erozyon. Plak rüptürü, vakaların %60-70 inden sorumludur. Fibröz kapsülün ince bölgesinden rüptür gelişir. Bu bölgelerde aktive olmuş immun hücreler vardır. Bunlardan salgılanan inflamatuvar moleküller ve proteolitik enzimler kapsülü zayıflatır ve rüptür oluşturarak akut koroner sendroma yol açar (68).

Arterial intimada LDL birikimi, fosfolipid salınımı ile endotel aktivasyonuna sebep olur. Aktive endotel hücreleri adezyon molekülleri salgılar. Böylece hemodinamik yük ve lipid infiltrasyonu ile arterde inflamasyon başlar (69). Endotel aktive olunca oraya ulaşan ilk hücre trombositlerdir. Trombositlerin adezyonu inhibe edilince lökosit infiltrasyonu ve ateroskleroz azalır (70).

Kolesterol yüksekliği ile "vascüler cell-athesion molekül-1" (VCAM-1) artış gösterir. İmmun sistem hücrelerinden VCAM-1'e özel reseptör taşıyanlar, bu özel reseptörler aracılığıyla bu bölgelere yapışırlar. Bu yapışma sonrasında kemokinler aracılığıyla bu hücreler subendotelial alana göç eder (71-75).

İntima tabakasında üretilen sitokin ve büyüme faktörleri sayesinde monositlerin makrofajlara dönüşümü ve plak içine geçişi artar (76). Patern tanıyan reseptör ve toll-like reseptör gibi bir diğer düzeyi artan reseptör olan doku sindiren reseptör, bakteriyel endotoksin, apoptotik hücre artıkları ve ox-LDL gibi değişik büyüklükteki molekülleri ortadan kaldırır. Eğer LDL, ox-LDL olarak alınırsa hücreden yeteri kadar atılamaz ve köpük hücrelerine dönüşür (77,78).

T hücre sitokinleri, sitokin siklusunda alt seviyede bir çok molekül artışına neden olur. Sonuçta Interlökin-6 (IL-6) ve C-reaktif protein (CRP) düzeyleri artar. IL-10 antiinflamatuvar sitokindir düzeyinin azalması ateroskleroz gelişimine neden olur. Metabolik faktörlerde ateroskleroz dengesine etki eder. Metabolik Sendrom ve obezitede adipoz dokuda IL-6 gibi sitokinler salgılanır. Böylelikle tüm vücuttaki inflamatuvar cevap tetiklenir. Fibröz kapsülün stabilitesi T hücre, makrofaj ve mast hücreler tarafından üretilen inflamatuvar sitokinler, proteazlar, koagülasyon faktörleri ve vazoaktif moleküller tarafından bozulur. Böylece plak aktivasyonu ve rüptürü ortaya çıkar (79,80).

Aterosklerotik plaklarda CRP, IL-6, interlökin-7, interlökin-8, fibrinojen, CRP ilişkili protein olan pentraxin-3 düzeyleri yüksek bulunmuştur (81). Akut koroner sendromlu olgulardaki CRP yüksekliği, klinik Tablonun oluşmasında inflamasyonun önemli katkısını akla getirmektedir. Vazospazm sonucu gelişen variant angina da inflamasyon göstergeleri normaldir. Orta seviyedeki high sensitiv C-reaktif protein (hs-CRP) yüksekliğinin sağlıklı kişilerde koroner arter hastalığı için bağımsız risk faktörü olduğu gösterilmiştir (82).

Endotel hücrelerinde Wiebel-Plade cisimciklerinde, trombositlerde ise alfa-granüllerde depolanan p-selektin, endotel disfonksiyonu gelişimi ile endotelden salınır. Böylelikle hem lökosit ve monositlerin adezyon ve subendotelyal alana göçünü hemde trombosit aktivasyonuna yol açar. Bu bilgiler ışığında yapılan araştırmalarda insanlarda anjina pektoris ve miyokard infarktüsünde p-selektin sunumunun arttığı görülmüştür (83,84).E-selektinde endotel aktivasyonu sonucu salınır ve lökosit ve monosit adezyonunu kolaylaştırır, fakat trombosit etkileşiminde rolü yoktur. Ancak aterosklerozda önemli rol oynadığına dair kanıtlar vardır (85).Vasküler hücre adezyon molekülü (VCAM-1) ve hücreler arası adezyon molekülü (ICAM-1) salınımı akut ve kronik inflamasyon durumunda artar. Bu moleküllerin düzeyleri kardiyovasküler hastalıklar yanında çeşitli inflamatuvar ve neoplastik hastalıklarda da yükselir (86,87).Sigara içimine bağlı artan inflamasyon koroner arter hastalığı riskinde artışa neden olur (88).

C-reaktif protein, karaciğerde sentezlenen ve inflamatuvar hadiselerde üretimi artan akut faz proteindir. Ancak son yıllarda kardiyovasküler hastalıklarla da ilgisi araştırılmaktadır.CRP, 1930 yılında pnömonili hastaların serumlarında saptanan bir akut faz reaktanına tutunduğu için bu ismi almıştır; pentraksin ailesi üyesi olup 206 adet peptidten oluşmuş bir aminoasittir. Molekül ağırlığı 118.000 daltondur (89).İnterlökin-6, interlökin-1b ve tümör nekroz faktör alfa CRP yapımını artıran en önemli faktörlerdir. Ancak son zamanlarda yalnız karaciğerde değil aterosklerotik plaklar, normal arterler, kalp, böbrek ve adiposit dokuda da üretildiği gösterilmiştir (90,91). İlginç olarak CRP nöronlarda da saptanmış ve Alzheimer hastalarında beyin dokusunda yüksek değerlerde bulunmuştur (92). İn vitro çalışmalarda ise CRP'nin okside LDL'ye bağlandığı ve böylelikle aterosklerotik plaklarda depolandığı gösterilmiştir (93). CRP'nin yarı ömrü hem sağlıklılarda hem de akut hastalığı olanlarda sabit ve yaklaşık 18 saattir.Uyarı sonrası CRP en yüksek seviyesine 50 saatte ulaşmaktadır.Sağlıklı kişilerde altta yatan inflamatuvar hadise yoksa kan CRP düzeyi 1mg/L 'nin altındadır. CRP düzeyini artıran başlıca durumlar olarak, kan basıncı yüksekliği, metabolik sendrom, diyabetes mellitus, östrojen/progesteron preparatı kullanımı, akut ve kronik infeksiyonlar, doku hasarı gibi durumlar gösterilmektedir (94). CRP trombositlerin agregasyon ve sekresyon yeteneğini artırır, aynı zamanda monositlerin uyarımını kolaylaştırarak doku faktörü sentezini artırır. Doku faktörü bir prokoagülandır. CRP, tüm bu etkilerinin yanında endotel disfonksiyonun gelişimine de katkıda bulunmaktadır (92,93). CRP'nin yıkımı sonucu oluşan peptidlerin, lokal immun-modulatör etkileriyle aterom progresyonunda ve plak rüptüründe rol aldığı düşünülmektedir (89).

C-reaktif protein doku zedelenmesi sonucu akut bir şekilde yükselmektedir. Hasar miktarı ile bu yükselme doğru orantılıdır. Miyokard infarktüsülü hastalarda artmış CRP düzeylerinin kardiyak rüptür açısından yüksek riskli olduğu saptanmıştır (95,96).Yapılan çalışmalarda anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörü, aspirin, statin kullanımının ve düzenli egzersiz ile kilo vermenin CRP düzeyini azalttığı gösterilmiştir (97-99).CRP düzeylerinin kardiyovasküler hastalık riskini belirlemede yetersiz kalacağı düşünüldüğünden ELİSA gibi daha hassas yöntemlerle saptanan CRP'ye high-sensitif CRP (hs-CRP) denmiştir.Kardiyovasküler hastalık riski açısından hs-CRP düzeyi < 1 mg /L olanlar düşük risk, 1-3 mg /L olanlar orta risk, > 3 mg /L olanlar yüksek risk grubunu oluşturmaktadır (97). hs-CRP'nin, epikardiyal koroner kalsifikasyonla ve stentimplantasyonu sonrasındaki başarısızlık riski ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (100,101). Miyokard infarktüsü sonucu oluşan nekroza bağlı olarak hs-CRP düzeyi artar. Bu artış 2. günde en belirgin olup sonra düşer. Eğer bu yükseklik 14. güne kadar devam ederse bu inflamasyonun devam ettiğini ve istenmeyen kardiyak olayların gelişebileceğini gösterir (102,103). Metabolik sendrom şiddeti ile ilişkili olarak hs-CRP düzeyinin de arttığı gözlenmiştir. Bu artışa bağlı olarak da kardiyovasküler risk artmaktadır(104).

Sigara içimi nötrofilleri artırırken lenfositleri azaltır (105). Bu aktive olan nötrofiller serbest oksijen radikalleri ve elastaz salgılayarak endotel hasarı yaratır ve tromboz ve ateroskleroza neden olur (106).vonWillebrand Faktör, subendotelyal dokuda bulunur ve endotel hasarı ile salınır. Trombosit ve fibrinojene bağlandığı için düzeyleri arttığı zaman ateroskleroza neden olur (107).Birçok proinflamatuvar sitokin sigara içenlerde yükselir böylelikle lökosit ile endotel arası bağlantı kurarak lökositlerin endotele yapışmasını sağlar.Sigara içenlerde soluble VCAM-1, ICAM-1 ve e-Selektin düzeyleri yüksektir. Böylece hücre-hücre etkileşimi artar ve aterojenite artmış bulunur (108).Sigara içenlerden elde edilen monositlerde integrin CD11b/CD18 artışı vardır. Bu artış sayesinde monositlerle umbilikal ven endoteli arasında yapışma artar. Bu yapışma sırasında insan umbilikal ven endotelyal hücrelerde ICAM-1 sunumunda artış olduğu çalışmalarda gösterilmiştir (109).

SİGARA VE HOMOSİSTEİN

Homosistein, metionin metabolizması sırasında oluşan ve tiol ile sülfür halkasına sahip esansiyel olmayan bir aminoasiddir (110). Plazmada indirgenmiş ve okside olmuş formda bulunmaktadır.Homosistein metabolizmasına katılan enzimlerin (systationin B-sentaz veya termolabil metilen tetrahidrofolat redüktaz) ya da metabolizması için gerekli olan kofaktörün (folat, B6 ve B12) eksikliği homosistein yüksekliğine yol açmaktadır. (111,112).

Plazma total homosistein düzeyinin üst sınırı 10 µmol/L olarak kabul edilir. Bu düzey erkeklerde daha yüksek saptanmakta ve yaşla birlikte hem kadın hem de erkeklerde artış göstermektedir. Homosistein'in düzeylerinin gerçeğe en yakın ölçümü için sabah aç karnına kan alınmalıdır (113).

Sigara kullananlarda ve obezlerde homosistein düzeyleri artmış bulunmuştur. Meyve, sebze tüketiminin ve aerobik egzersizin homosistein düzeyini düşürdüğü saptanmıştır. Homosistein düzeyini artıran en önemli faktörlerden biride kronik böbrek yetmezliğidir. Bu hastalarda homosistein düzeyi 2-3 kat artmaktadır. Bu artış miktarı glomeruler filtrasyon hızı ile ters orantılıdır. Yapılan çalışmalarda kronik böbrek yetmezliğinin erken evrelerinden itibaren homosistein düzeyinin artmaya başladığı ve ateroskleroza katkıda bulunabileceği değerlendirilmiştir. Homosistein düzeyini artıran faktörler Tablo 2 de gösterilmiştir.

Tablo 2. Homosistein düzeyini artıran faktörler

Genetik nedenler	Hastalıklar	Yaşam tarzı
<ul style="list-style-type: none">• MTHFR enzim defekti• Down Sendromu• Kobolamin mutasyonu	<ul style="list-style-type: none">• Vitamin B12 eksikliği• Vitamin B6 eksikliği• Folat eksikliği• Böbrek yetmezliği• Hipotiroidi	<ul style="list-style-type: none">• Sigara• Alkol• Kafein• Sedanter yaşam
Fizyolojik nedenler <ul style="list-style-type: none">• Yaşlılık• Erkek cinsiyet• Menapoz	İlaçlar <ul style="list-style-type: none">• Folat antagonistleri (metotreksat, fenitoin)• Vitamin B12 antagonistleri (nitrik oksit)• Vitamin B6 antagonistleri (teofilin)• Antiepileptikler (karbamazepin, valproat)• Vitamin B12 ve folat absorpsiyonunu bozan• İlaçlar (metformin, kolestiramin) .L-Dopa	

MTHFR: Metilen tetrahidrofolat redüktaz.

Epidemiyolojik çalışmalarda, genel populasyonun %9-15 inde orta derecede hiperhomosisteinemi olduğu ve bu homosistein yüksekliğinin diğer risk faktörlerinden bağımsız bir şekilde periferik vasküler, serebrovasküler ve koroner arter hastalığı ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (114). Total kolesterol seviyesinin nispeten düşük olduğu Türk toplumunda kardiyovasküler hastalık riskinin yüksek olmasının nedenlerinden biri de toplumdaki bu homosistein yüksekliğinin olabileceği bazı çalışmalarla gösterilmiştir (115,116). Hiperhomosisteinemi'de aterogenez ve/veya trombozun başlamasına neden olan olayları araştırmak üzere çeşitli çalışmalar yapılmıştır. Bir çalışmada homosistein ile inkübe edilen çeşitli izole damar preparatlarında endotel bağımlı gevşemelerin bozulduğu görülmüştür (117). Bir başka çalışmada ise sıgır aortu endotel hücre kültürü kullanılmış ve

kültür ortamına homosistein eklenmesiyle endotel kaynaklı NO salıverilmesinde fonksiyonel bozukluk olduğu görülmüştür (118).

Ağır sigara içicilerinde (> 20 adet gün) içmeyenlere göre homosistein düzeyi daha yüksek olarak saptanmıştır. Yapılan bir çalışmada günde 20 adetten fazla sigara içen kadınlarda plazma homosistein düzeyi %18 daha yüksek saptanmıştır (119). Yapılan başka bir çalışmada her sigaranın kadında %1, erkekte %0.5 oranında homosisteini artırdığı gösterilmiştir(120). Sigaranın bu etkilerinin nasıl meydana geldiği bilinmemekle beraber vitaminlerin düzeylerinin eksikliklerinin önemli rol oynadığı düşünülmektedir. Sigara içenlerde iştah azalması ile hem vitamin alımı azalmakta hem de vitamine olan ihtiyaç artmaktadır (121).

SİGARANIN KAN BASINCI VE RENİN-ANJİOTENSİN SİSTEMİNE ETKİSİ

Sigaranın kan basıncı üzerine etkisi geniş epidemiyolojik çalışmalarda incelenmiş ve sigara içenlerin kan basınçlarının fazla yüksek olmadığı görülmüştür. Ambulatuvar kan basıncı ölçümlerinde 3 ila 12 mmHg fark olduğu görülmüştür. Bu fark altta yatan primer böbrek hastalığı olanlarda daha fazla olarak saptanmıştır (122).

Özellikle 60 yaş üzerinde hem aktif sigara içenlerde hem de içip bırakmış olanlarda hipertansiyon riskinin anlamlı arttığı görülmüştür. Akut sigara içiminin kan basıncına etkisinin ilk 30 dakika içinde olduğu gösterilmiştir (123).Nikotin içermeyen sigara içiminde kan basıncı yüksekliği saptanmaması nedeniyle kan basıncı yüksekliği sebebinin nikotin olduğu düşünülmüştür (123).

Bir çalışmada sigara içen ve içmeyen iki grup alınarak bu gruplara nikotin sakızı çiğnetilmiş ve sigara içmeyen grupta nikotin sakızı çiğnetilmesi sonucunda glomerül filtrasyon oranı(GFR) ve efektif renal plazma akımı azalmıştır. Böylece nikotine alışık olmayan kişilerin nikotinin renal vasküler rezistansını artırıcı etkisinden daha çok etkilendiği anlaşılmıştır (124). Sigaranın renal vasküler direnci artırıcı etkisi B1 reseptör blokerleri ile engellenebildiğinden, bu direnç artışını B1 reseptörler üzerinden renin ve anjiotensin 2 düzeylerini artırarak meydana getirdiği düşünülmüştür (125). Nikotin ile indüklenmiş sempatik sinir aktivitesindeki artışlarla ilişki kurulduğunda, sigara normal sempatik sinir aktivitesinin değişmesine neden olur. Bu değişimlerse azaltılmış natriürezis ve diürezise neden olan nefronda hacim genişlemesine katkı sağlayabilir.

Renin-anjiotensin sisteminin aktivasyonunun hipertansiyon patogenezinin yanı sıra ateroskleroz gelişiminde de rol aldığı gösterilmiştir. Anjiotensin II, diğer peptid hormonlar gibi etkisini hücrenin sitoplazma membranında bulunan reseptörler aracılığı ile gösterir.

Anjiotensin II reseptörü bu reseptörlerden biridir ve hemen hemen bilinen tüm etkilerden sorumludur (126). Anjiotensin II, anjiotensin tip 1 reseptör aktivasyonu ile trombosit artışı, monosit aktivasyonu artışı, plazminojen aktivatör inhibitör-1 salınımı artışı, reaktif oksijen metaboliti oluşumun artışı, LDL'nin damar duvarında birikimi ve oksidasyonunun artışı, vasküler hücrelerin proliferasyonu ve migrasyonu gibi mekanizmalarla ateroskleroza katkıda bulunur (127-131).

Anjiotensin II, normal kalpte pozitif inotropik ve kronotropik etkiye sahiptir. Kalp yetmezliği durumunda ventrikülün anjiotensin II ye cevabı azdır. Anjiotensin II, kalp kası hücrelerinin büyümesinden ve sol ventrikül hipertrofisi gelişiminde önemli rol alır (132-134).Renin-anjiotensin sisteminin aktivasyonu ayrıca insülin direncini artırarak metabolik bozulmaya da yol açmaktadır (135). Anjiotensin II güçlü bir vazokonstriktördür ve aldosteron sentez ve salınımını artırır. Bu vazokonstriktör etkisi renal efferent arteriyolde, afferent arteriolden daha fazladır. Renin-anjiotensin sistem blokajınınhemodinamik yolla gelişen renal protektif etkisinin temel olarak efferent arteriyoler dilatasyona bağlı olduğu gösterilmiştir (136).

Anjiotensin dönüştürücü enzim(ADE) polimorfizminde daha yüksek ADE ve anjiotensin II düzeyleri olduğu, artmış anjiotensin II düzeylerinin süperoksit seviyelerini artırdığı bu yolla nitrik oksid biyoaktivitesini azalttığı gösterilmiştir (137,138). ADE geninin 78 polimorfizmi saptanmıştır (139). En sık çalışılanı Insertion/Deletion (I/D) polimorfizmidir. ADE I/D polimorfizmin koroner kalp hastalığı, ventriküler hipertrofi miyokard infarktüsü, kardiyomiyopati ve ani kardiyak ölüm gibi birçok patolojik durum ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (140-144).ADE, anjiotensin I'i anjiotensin II'ye dönüştürmesinin yanında endotelial yüzeyde bir vazodilatatör olan bradikinin degradasyonunu sağlayan aktif merkezinde çinko bulunan bir metalloproteinazdır. Bu yüzden ADE inhibisyonun konjestif kalp yetmezliği ve hipertansiyon tedavisindeki başarısından sözedilir (145).

SİGARA VE BÖBREK

Yapılan bazı çalışmalarda sigara içenlerin kreatinin klirens düzeyleri içmeyenlere oranla yüksek bulunmuştur. Bu farklılık erkeklerde belirgin ve her gün içilen sigara adetiyle ilişkilidir. Ayrıca bu etkiler sigaranın bırakılması ile gerilemiştir. Bu klirens artışından erken dönemde gelişmiş olan hiperfiltrasyon sorumlu tutulmuştur (146). Öte yandan yapılan başka bir çalışmada ise aktif sigara içen ve eskiden içip şimdi bırakmış kişilerde kreatinin klirensteki düşme oranları içmeyenlere göre fazla bulunmuştur (147).

Sigara kullanımı ile idrar albumin atılımı ilişkisinin araştırıldığı, diabetik olmayan 7476 kişinin incelendiği çalışmada, sigara içimiyle idrar albumin atılımını arttığı gösterilmiştir (148). Bu artış sigaranın ilerleyici renal fonksiyon bozukluğu yaptığına kanıttır. Primer hipertansiyonlu hastalarda mikroalbuminüri sıklığı sigarakullananlarda kikat artmaktadır. Günde 20 adetten fazla sigara içenlerle içmeyenlerin karşılaştırıldığı bir çalışmada sigara içenlerde mikroalbuminüri sıklığı 1.6 kat, makroalbuminüri sıklığı ise 3.7 kat artmış olarak saptanmıştır (149). Sigara içiminin, diabetik tipinden bağımsız olarak diyabetik hastalarda diabetik nefropati gelişme riskini artırdığı gösterilmiştir (150). Başka bir çalışmada, 84 tip 2 diyabetli hastada sigara içimiyle diyabetik nefropatinin progresyonu arasındaki ilişki araştırılmıştır. Bu vakalarda uygun metabolik kontrole ve kan basıncı regülasyonuna rağmen kreatinin değerlerinde artma gösterilmiştir (151). Bergamo Nephrologic Diabetes Complications Trial çalışmasının sonuçlarına genetik yatkınlığın sigara içimi ile albuminüri ilişkisinin etkilediğini göstermiştir (152). Bir çalışmada, Immunoglobulin A nefropatisi ve polikistik böbrek hastalığı olan sigara içicilerinde son dönem böbrek yetmezliğine gidiş oranının beş kat arttığı gösterilmiştir (153). Başka bir çalışmada glomerulonefriti olan erkek sigara içicilerinde böbrek fonksiyonlarında bozulma riski yüksek bulunmuştur (154). Bir başka çalışmada değişik derecelerde periferik arter hastalığı olan fakat renovasküler hipertansiyonu veya iskemik nefropatisi olmayan 89 kişide sigaranın glomerüler filtrasyon hızını etkilemeksizin renal plazma akımının azalttığı saptanmıştır (155). Sigara içenlerde, renal vasküler yapının daha hızlı bozulduğu gösterilmiştir (156,157). Ayrıca, sigaradaki ağır metaller de nefropati gelişiminde rol oynayabilirler. Serum kurşun ve kadmiyum seviyeleri sigara içenlerde %50 daha yüksek olduğu, artmış kadmiyum düzeylerinin Ig A nefropatisinin progresyonunu hızlandırdığı, proksimal tubulopatiyeyol açabileceği gösterilmiştir (149).

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Çalışmamız, 2013-2014 yılları arasında Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Nefroloji Bilim Dalında, Trakya Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Başkanlığı desteği ile gerçekleştirildi (TÜBAB 2012/111)(EK1). Çalışma, Helsinki Deklerasyonu Kararları'na, Hasta Hakları Yönetmeliği'ne ve etik kurallara uygun olarak yapılmış olup, Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'ndan 18/04/2012 tarihinde 2012/110 sayılı onay alındı (EK2). Çalışma; sigaranın lipid profili ve metabolik yapıya etkilerini araştırmak için planlandı. Kontrol ve çalışma grubumuz, hastanemiz kan merkezine kan vermek için gelen ve kan grubu çalışılan donörler ile çalıştığı işyerinde periyodik kontrolleri yapılan çalışanlardan sağlık sorunu ve herhangi bir yakınması olmayan, sigara içen ve içmeyen erkeklerden oluşturuldu. Katılımcılara ayrıntılı bilgi verilerek, yazılı onamları alındı (EK3).

KATILIMCI SEÇİMİ

Kan merkezine, kan bağışı için gelen veya periyodik kontrolleri yapılacak kişilerden geniş anamnez alınıp, fizik muayeneleri yapıldı. Sigara içenler ve içmeyenler anamnestik olarak sorgulandı. Günlük içilen sigara sayısı ve içim süresi yıl olarak kaydedildi. Paket/yıl olarak kümülatif doz belirlendi. Kan basıncı ölçümü, Dünya Sağlık Örgütü ölçüm kurallarına uygun olarak, kalibrasyonu yapılmış, manşon genişliği ve balon çapı hasta için uygun aneroid sfingomanometre ile yapıldı. Hastaya kan basıncı ölçümü anlatılarak, beş dakikalık istirahat sonrasında, oturur pozisyonda, ön kol kalp hizasında, kol hafif ekstansiyonda ve destekli olması sağlandı. Manşon radial nabzın kaybolmasından sonra 30 mmHg daha şişirilerek, her saniye 2 mmHg olacak şekilde manşon basıncı azaltıldı. Steteskopla ilk duyulan ses (birinci

Korotkof sesi) sistolik kan basıncı (SKB), seslerin kaybolduğu an (beşinci Korotkof sesi) diastolik kan basıncı (DKB) olarak alındı. Her iki koldan, beşer dakika arayla son iki ölçüm farkı 5 mmHg altına inene kadar kan basıncı ölçümleri yapıldı. Daha yüksek kan basıncı olan kolun son iki ölçümünün aritmetik ortalamaları kaydedildi. Dakikadaki nabızları sayıldı. Yaş, kilo, boy ve bel çevresibilgileri kaydedildi. Yaşı; 19-54 yıl dışında kalan, VKİ; 18.5-35 kg/m² arasında olmayanlar, sigara içip bırakan ve bilinen hastalık veya ilaç alma öyküsü olan, kan basıncı yüksek bulunan, fizik muayenesinde anormal bulgu saptanan bireyler çalışma dışı bırakıldı. Katılımcılara son 48 saat alkol almamaları ve en az 8 saat sigara içmemeleri söylendi. Katılımcıların kan grubu bakıldığı gün veya periyodik kontrollerinde yapılan işlem sırasında venöz kan örnekleri alındı. Kan örneklerinin alındığı gün sabah ikinci taze idrar örnekleri alınıp Nefroloji Klinik Laboratuvarında mikroskopik idrar incelemesi, proteinüri, dansite ölçümü yapıldı. Anormal idrar bulguları olanlar (lökositüri, hematüri,proteinüri vb.) çalışma dışı bırakıldı.

Katılımcıların hemogramları aynı gün çalışıldı. Venöz kan örnekleri biyokimyasal ve hematolojik çalışmalar için ayrı ayrı soğuk santrifüj edildikten sonra -70 derecede saklandı. Katılımcılardan alınan taze idrar örnekleri de soğuk santrifüj edilerek -70 derecede saklandı.

SİGARA İÇMEYEN GRUP

Akut kronik bilinen hiç bir hastalığı, aktif yakınması, ilaç kullanım öyküsü olmayan, yaşları 19-54 yıl arasında değişen, VKİ değerleri 18.5-30 kg/m² arasında, MDRD formülü ile hesaplanmış tahmini GFH ≥ 60 ml/dk 1.73 m²olan toplam 48 sağlıklı erkek gönüllüden oluşturuldu.

SİGARA İÇEN GRUP

Akut kronik bilinen hiç bir hastalığı, aktif yakınması, ilaç kullanım öyküsü olmayan, yaşları 19-54 yıl arasında değişen, VKİ değerleri 18.5-30 kg/m² arasında, MDRD formülü ile hesaplanmış tahmini GFH ≥ 60 ml/dk 1.73 m²olan toplam 134 sağlıklı erkek gönüllüden oluşturuldu.

ÖRNEKLERİN ÇALIŞILMASI

Her iki grubun biyokimyasal analizleri olanserumda açlık kan şekeri (AKŞ), üre, kreatinin, ürik asit, total kolesterol (TK), yüksek dansiteli lipoprotein (HDL), trigliserid (TG), albumin, serum sodyum (sNa⁺), serum potasyum (sK⁺), serum demiri, demir bağlama kapasitesi, spot idrar total protein, spot idrar albumin, spot idrar Na⁺, spot idrar kreatinin

düzeyleri Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Merkez Laboratuvar'ında SIEMENS Advia 1800 Chemistry System otoanalizör ile çalışıldı. Düşük molekül ağırlıklı lipoprotein (LDL) kolesterol değeri Friedwald formülü ($LDL=TK-(HDL+TG/5)$) ile hesaplandı.

Serum insülin, ferritin, vitamin B12, folik asit ölçümleri, Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Merkez Laboratuvar'ında Beckman Coulter Unicel Dx1800 Access İmmunoassay System analizörü ile çalışıldı.

İnsülin direnci HOMA formülü; $HOMA-IR=AKŞ \times \text{İnsülin} / 405 \text{ mg.IU/dl}$ formülü ile hesaplandı. Katılımcıların vücut yüzey alanları $0.20247 \times \text{Boy(m)} \times 0.725 \times \text{Ağırlık(kg)}$ formülü kullanılarak hesaplandı.

Katılımcıların klirensleri vücut yüzey alanına göre düzeltilmiş 6 değişkenli extended-MDRD formülü (Ex-MDRD: $GFR \text{ (mL/dk/1.73 m}^2) = 175 \times (\text{serum kreatinin})^{-1.154} \times (\text{Yaş})^{-0.203} \times (\text{BUN})^{-0.170} \times (\text{Albumin})^{0.318}$) ile hesaplandı.

Fibrinojen için, %3,2'lik sodyum sitratlı tüpe alınan kan 2500 devirde 10 dakika santrifüj edildikten sonra süpernatant -70 derecede bekletildikten sonra Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Merkez Laboratuvar'ında Star Evolution cihazında topluca çalışıldı.

High-sensitif CRP ölçümleri için, kuru tüpe alınan venöz kan örneği, 3000 devirde 5 dakika santrifüj edilerek ayrıştırılıp, epanorf tüpte -70 derecede saklandıktan sonra üretici firma tarafından hsCRP kiti ile (Lot no:EIA 3954, DRG marka) ELİSA yöntemi kullanılarak topluca çalışıldı.

Homosistein ölçümleri için, kuru tüpe alınan venöz kan örneği, 3000 devirde 5 dakika santrifüj edilerek ayrıştırılıp, epanorf tüpte -70 derecede saklandıktan sonra üretici firma tarafından homosistein kiti ile (Lot no:E0772Ge, USCNLİFE marka) ELİSA yöntemi kullanılarak topluca çalışıldı.

Anjiotensin I ölçümleri için, kuru tüpe alınan venöz kan örneği, 3000 devirde 5 dakika santrifüj edilerek ayrıştırılıp, epanorf tüpte -70 derecede saklandıktan sonra üretici firma tarafından anjiotensin I kiti ile (Lot no:E5268Ge, USCNLİFE marka) ELİSA yöntemi kullanılarak topluca çalışıldı.

Anjiotensin II ölçümleri için, kuru tüpe alınan venöz kan örneği, 3000 devirde 5 dakika santrifüj edilerek ayrıştırılıp, epanorf tüpte -70 derecede saklandıktan sonra üretici firma tarafından anjiotensin II kiti ile (Lot no:EA3501-1, ASSAYPRO marka) ELİSA yöntemi kullanılarak topluca çalışıldı.

İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Çalışmanın planlanma aşamasında Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyoistatistik Anabilim Dalı'nda örneklem sayısı belirlenip, çalışmanın güç analizi yapıldı. Çalışma verileri bilgisayar ortamına kaydedildi, Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı Bilgi İşlem Merkezi'ndeki STATISTICA AXA 7,1 (Lisans No: AXA507C775506FAN3) kullanılarak istatistiksel inceleme yapıldı. Çalışmaya alınan olgular, sigara içen ve içmeyen, sigara içen olgular 10 paket/yıldan daha fazla ve az sigara kullananlar, günde 20 den fazla ve az sigara kullanan olgular olarak gruplandırıldılar. Ayrıca olgular, VKİ değerlerine göre VKİ 18.5-25 kg/m² olanlar, 25-30 kg/m² olanlar ve ≥ 30 kg/m² olanlar şeklinde ayrılarak her bir kategori kendi içinde sigara içen ve içmeyenler olarak gruplandırıldı. Öncelikle, karşılaştırma yapılacak tüm gruplarda ve tüm veriler için Kolmogrov-Smirnov Testi uygulanarak verilerin normal dağılıma uygunluğu araştırıldı. Farklı grupların parametrik verileri arasındaki farklılığın araştırılmasında, veriler normal dağılıma uygunsa Student T Testi, veriler normal dağılıma uygun değilse Mann-Whitney U testi kullanıldı. İki farklı grubun katagorik verileri arasındaki farklılığın araştırılması Ki-kare testi ile gerçekleştirildi. Sigara içen grupta, veriler arasındaki çoklu ilişkilerin değerlendirilmesinde parametrik veriler için Pearson, nanparametrik veriler için Sperman testi kullanıldı. Değerler ortalama±standart sapma(SD) olarak verildi. P <0.05 olan değerler anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Sigara İçen ve İçmeyen Olguların Demografik, Klinik ve Laboratuvar Verilerinin Karşılaştırılması

Sigara içmeyen gruptaki olguların yaşı ortalaması 33.6 ± 9.6 yıl, sigara içen gruptaki olguların yaşı ortalaması 33.9 ± 8.2 yıl ve gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Sigara içmeyen gruptaki olguların kilo ortalaması 81.9 ± 9.1 kg, sigara içen gruptaki olguların kilo ortalaması 78.9 ± 12 kg ve gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Sigara içmeyen gruptaki olguların boy ortalaması 1.73 ± 0.07 metre, sigara içen gruptaki olguların boy ortalaması 1.74 ± 0.06 metre ve gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Sigara içmeyen gruptaki olguların bel çevresi ortalaması 97.3 ± 8.2 cm, sigara içen gruptaki olguların bel çevresi ortalaması 93.9 ± 8.7 cm ve iki grup arasında bel çevresi bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı (**p=0.017**). Sigara içmeyen gruptaki olguların VKİ ortalaması 27.3 ± 3.2 kg/m², sigara içen gruptaki olguların VKİ ortalaması 26.0 ± 3.5 kg/m² ve iki grup arasında VKİ bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı (**p=0.035**). Sigara içmeyen gruptaki olguların SKB ortalaması 116 ± 12 mmHg, sigara içen gruptaki olguların SKB ortalaması 114 ± 11 mmHg ve gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Sigara içmeyen gruptaki olguların DKB ortalaması 73 ± 9 mmHg, sigara içen gruptaki olguların DKB ortalaması 72 ± 8 mmHg ve gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Sigara içmeyen gruptaki olguların NDS ortalaması 74 ± 6.8 atım/dk, sigara içen gruptaki olguların NDS ortalaması 72.7 ± 4.9 atım/dk ve gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Sigara içmeyen ve içen grupların demografik ve klinik verileri Tablo 3'de gösterilmiştir.

Tablo3. Sigara içmeyen ve içen grupların demografik ve klinik verilerinin karşılaştırılması

Veriler	Sigara içmeyenler (n=48)	Sigara içenler (n=134)	p=
Yaş (yıl)	33.6±9.6	33.9±8.2	AD
Kilo (kg)	81.9±9.1	78.9±12.0	AD
Boy (m)	1.73±0.07	1.74±0.06	AD
Bel çevresi (cm)	97.3±8.2	93.9±8.7	0.017
VKİ (kg/m ²)	27.3±3.2	26.0±3.5	0.035
SKB (mmHg)	116±12	114±11	AD
DKB (mmHg)	73±9	72±8	AD
NDS (atım/dk)	74.0±6.8	72.7±4.9	AD

AD: Anlamli değil, VKİ: Vücut kitle indeksi, SKB: Sistolik kan basıncı,DKB: Diastolik kan basıncı, NDS: Nabız dakika sayısı

Sigara içmeyen ve içen grubun laboratuvar verileri karşılaştırıldı. Sigara içmeyen gruptaki olguların AKŞ ortalaması 92.4±7.7 mg/dl, sigara içen gruptaki olguların AKŞ ortalaması 89.1±6.9 mg/dl ve gruplar arasında AKŞ bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı (**p=0.007**). Sigara içmeyen gruptaki olguların ürik asit ortalaması 5.48±1.07 mg/dl, sigara içen gruptaki olguların ürik asit ortalaması 5.07±0.94 mg/dl ve gruplar arasında ürik asit bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı (**p=0.013**). Sigara içmeyen gruptaki olguların trigliserid ortalaması 133±74 mg/dl, sigara içen gruptaki olguların trigliserid ortalaması 132±68 mg/dl ve gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Sigara içmeyen gruptaki olguların total kolesterol ortalaması 169±33 mg/dl, sigara içen gruptaki olguların total kolesterol ortalaması 168±30 mg/dl ve gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Sigara içmeyen gruptaki olguların LDL ortalaması 102±30 mg/dl, sigara içen gruptaki olguların LDL ortalaması 102±26 mg/dl ve gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Sigara içmeyen gruptaki olguların HDL ortalaması 40.7±7.2 mg/dl, sigara içen gruptaki olguların HDL ortalaması 39.5±8.0 mg/dl ve gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Sigara içmeyen gruptaki olguların insülin ortalaması 9.07±6.61 Uıu/ml, sigara içen gruptaki olguların insülin ortalaması 7.94±6.97 Uıu/ml ve gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Sigara içmeyen gruptaki olguların HOMA-IR ortalaması 2.12±1.68 mg/ıu, sigara içen gruptaki olguların HOMA-IR ortalaması 1.76±1.57 mg/ıu ve gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Sigara içmeyen gruptaki olguların albumin ortalaması 4.36±0.24 gr/dl, sigara içen gruptaki olguların albumin ortalaması 4.24±0.25 gr/dl ve gruplar arasında albumin bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı (**p=0.003**). Sigara

içmeyen gruptaki olguların serum sodyum ortalaması 138 ± 4 mEq/L, sigara içen gruptaki olguların serum sodyum ortalaması 138 ± 83 mEq/L ve gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Sigara içmeyen gruptaki olguların serum potasyum ortalaması 4.3 ± 0.3 mEq/L, sigara içen gruptaki olguların serum potasyum ortalaması 4.3 ± 0.3 mEq/L ve gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Sigara içmeyen gruptaki olguların üre ortalaması 30.4 ± 6.6 mg/dl, sigara içen gruptaki olguların üre ortalaması 28.9 ± 6.4 mg/dl ve gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Sigara içmeyen gruptaki olguların kreatinin ortalaması 0.98 ± 0.09 mg/dl, sigara içen gruptaki olguların kreatinin ortalaması 0.93 ± 0.10 mg/dl ve gruplar arasında kreatinin bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı (**p=0.007**). Sigara içmeyen gruptaki UAE/UKrE ortalaması 62.6 ± 65.4 mg/gr, sigara içen gruptaki olguların UAE/UKrE ortalaması 83.8 ± 133 mg/gr ve gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Sigara içmeyen gruptaki olguların UPE/UKrE ortalaması 9.53 ± 3.94 mg/mg, sigara içen gruptaki olguların UPE/UKrE ortalaması 11.5 ± 12.0 mg/mg ve gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Sigara içmeyen gruptaki olguların GFH ortalaması 84 ± 13 ml/dk/1.73m², sigara içen gruptaki olguların GFH ortalaması 90 ± 15 ml/dk/1.73m² ve gruplar arasında GFH bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı (**p=0.013**). Sigara içmeyen gruptaki olguların anjiyotensin I ortalaması 97 ± 72 pmol/L, sigara içen gruptaki olguların anjiyotensin I ortalaması 93 ± 68 pmol/L ve gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Sigara içmeyen gruptaki olguların anjiyotensin II ortalaması 19.1 ± 10.5 pmol/L, sigara içen gruptaki olguların anjiyotensin II ortalaması 22 ± 11 pmol/L ve gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Sigara içmeyen gruptaki olguların fibrinojen ortalaması 259 ± 56 mg/dl, sigara içen gruptaki olguların fibrinojen ortalaması 271 ± 61 mg/dl ve gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Sigara içmeyen gruptaki olguların hsCRP ortalaması 3.57 ± 2.86 mg/L, sigara içen gruptaki olguların hsCRP ortalaması 4.25 ± 3.71 mg/L ve gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Sigara içmeyen gruptaki olguların homosistein ortalaması 27.9 ± 16.8 umol/L, sigara içen gruptaki olguların homosistein ortalaması 26.6 ± 17.2 umol/L ve gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Sigara içmeyen olguların vitamin B12 ortalaması 329 ± 173 pg/ml, sigara içen gruptaki olguların vitamin B12 ortalaması 295 ± 108 pg/ml ve gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Sigara içmeyen gruptaki olguların folik asit ortalaması 7.3 ± 3.5 ng/ml, sigara içen gruptaki olguların folik asit ortalaması 6.8 ± 2.7 ng/ml ve gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Sigara içmeyen gruptaki olguların serum demir ortalaması 99 ± 37 ug/dl, sigara içen gruptaki olguların serum demir ortalaması

104±41 ug/dl ve gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Sigara içmeyen gruptaki olguların serum demir bağlama kapasitesi ortalaması 309±34 ug/dl, sigara içen gruptaki olguların serum demir bağlama kapasitesi ortalaması 303±33 ug/dl ve gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Sigara içmeyen gruptaki olguların ferritin ortalaması 91.4±73.6 ng/ml, sigara içen gruptaki olguların ferritin ortalaması 86.9±48.5 ng/ml ve gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Sigara içmeyen ve içen grupların laboratuvar verileri Tablo 4'de gösterilmiştir.

Tablo 4. Sigara içmeyen ve içen grubun laboratuvar verilerinin karşılaştırılması

Veriler	Sigara içmeyen (n=48)	Sigara içen (n=134)	p=
AKŞ (mg/dl)	92.4±7.7	89.1±6.9	0.007
Ürik asit (mg/dl)	5.48±1.07	5.07±0.94	0.013
TG (mg/dl)	133±74	132±68	AD
TK (mg/dl)	169±33	168±30	AD
LDL (mg/dl)	102±30	102±26	AD
HDL (mg/dl)	40.7±7.2	39.5±8.0	AD
İnsülin (Uıu/ml)	9.07±6.61	7.94±6.97	AD
HOMA-IR (mg/ıu)	2.12±1.68	1.76±1.57	AD
Albumin (gr/dl)	4.36±0.24	4.24±0.25	0.003
sNa ⁺ (mEq/l)	138±4	138±3	AD
sK ⁺ (mEq/l)	4.3±0.3	4.3±0.3	AD
Üre (mg/dl)	30.4±6.6	28.9±6.4	AD
Kreatinin (mg/dl)	0.98±0.09	0.93±0.10	0.007
UAE/UKrE (mg/gr)	62.6±65.4	83.8±133	AD
UPE/UKrE (mg/mg)	9.53±3.94	11.5±12.0	AD
GFH (ml/dk 1.73 m ²)	84±13	90±15	0.013
Anjiotensin I (pmol/L)	97±72	93±68	AD
Anjiotensin II (pmol/L)	19.1±10.5	22.0±11.0	AD
Fibrinojen (mg/dl)	259±56	271±61	AD
HsCRP (mg/L)	3.57±2.86	4.25±3.71	AD
Homosistein(umol/L)	27.9±16.9	26.6±17.2	AD
B12 Vitamini (pg/ml)	329±173	295±108	AD
Folik asit (ng/ml)	7.3±3.5	6.8±2.7	AD
Demir (ug/dl)	99±37	104±41	AD
TDBK (ug/dl)	309±34	303±33	AD
Ferritin (ng/ml)	91.4±73.6	86.9±48.5	AD

AD: Anlamlı değil, AKŞ: Açlık kan şekeri, TG: Trigliserid, TK: Total kolesterol, LDL: Düşük dansiteli lipoprotein, HDL: Yüksek dansiteli lipoprotein, sNa: Serum sodyum düzeyi, sK: Serum potasyum düzeyi, UAE/UKrE: Spot idrarda albumin atılımının kreatinin atılımına oranı, UPE/UKrE: Spot idrarda protein atılımının kreatinin atılımına oranı, GFH: Glomerüler filtrasyon hızı hsCRP: Yüksek duyarlılık C-reaktif protein, TDBK: Total demir bağlama kapasitesi

Sigara içmeyen ve içen grubun tam kan sayımı verileri karşılaştırıldı. Sigara içmeyen gruptaki olguların lökosit sayısı ortalaması 5.90±1.27 10³/ul, sigara içen gruptaki olguların

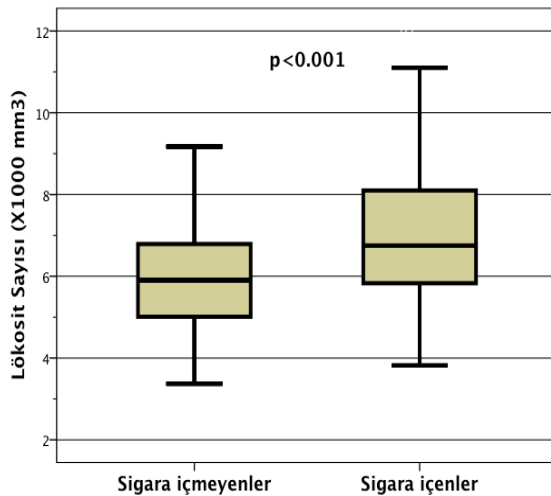
lökosit sayısı ortalaması $7.02 \pm 1.72 \text{ } 10^3/\text{ul}$ ve gruplar arasında lökosit sayısı bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p < 0.001$). Sigara içen ve içmeyenlerin lökosit sayıları Şekil 1 de gösterilmiştir. Sigara içmeyen gruptaki olguların hemoglobinin ortalaması $14.9 \pm 1 \text{ gr/dl}$, sigara içen gruptaki olguların hemoglobinin ortalaması $15.1 \pm 0.9 \text{ gr/dl}$ ve gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.

Sigara içmeyen gruptaki olguların MCV ortalaması $88.6 \pm 4 \text{ f/l}$, sigara içen gruptaki olguların MCV ortalaması $91.1 \pm 4.5 \text{ f/l}$ ve gruplar arasında MCV bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p < 0.001$). Sigara içmeyen gruptaki olguların trombosit sayısı ortalaması $245 \pm 58 \text{ } 10^3/\text{ul}$, sigara içen gruptaki olguların trombosit sayısı ortalaması $244 \pm 54 \text{ } 10^3/\text{ul}$ ve gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Sigara içmeyen gruptaki olguların MPV ortalaması $8.09 \pm 0.59 \text{ f/l}$, sigara içen gruptaki olguların MPV ortalaması $8.20 \pm 0.74 \text{ f/l}$ ve gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Sigara içmeyen ve içen grupların tam kan sayımı verileri Tablo 5'de gösterilmiştir.

Tablo 5. Sigara içmeyen ve içen grubun tam kan sayımı verilerinin karşılaştırılması

Veriler	Sigara içmeyen (n=48)	Sigara içen (n=134)	p=
Lökosit Sayısı($10^3/\text{ul}$)	5.90 ± 1.27	7.02 ± 1.72	< 0.001
Hemoglobin (gr/dl)	14.9 ± 1.0	15.1 ± 0.9	AD
MCV (f/l)	88.6 ± 4.0	91.1 ± 4.5	< 0.001
Trombosit Sayısı($10^3/\text{ul}$)	245 ± 58	244 ± 54	AD
MPV (f/l)	8.09 ± 0.59	8.20 ± 0.74	AD

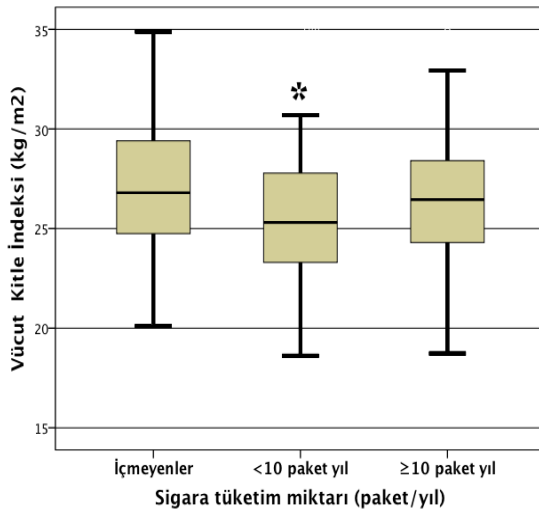
AD: Anlamlı değil, MCV: Ortalama eritrosit volümü, MPV: Ortalama trombosit volümü.



Şekil 1. Sigara içmeyen ve içen olguların lökosit sayıları ($X1000/\mu\text{l}$)

Sigara İçen Olguların, Sigara Kullanım Miktarına Göre Gruplandırılarak Demografik,Klinik ve Laboratuvar Verilerinin Karşılaştırılması

Sigara içenler kendi aralarında toplam paket/yıl sayısına göre iki gruba ayrıldı. Paket/yıl sayısı, sigara içilen yıl ile günlük sigara tane sayısının çarpılıp yirmiye bölünmesiyle hesaplandı. Grup 1; 1-9.99 paket/yıl sigara kullanan 45 kişi, Grup 2; ≥ 10 paket/yıl sigara kullanan 89 kişiden oluştu. Sigara içilen paket/yıl sayısına göre oluşturulan grupların demografik ve klinik verileri karşılaştırıldı. Yaş ortalamaları; kontrol grubu için 33.6 ± 9.6 yıl, Grup 1 için 26.6 ± 3.6 yıl, Grup 2 için 37.6 ± 7.4 yıl olarak saptandı. Kontrol grubu ile Grup 1 ve Grup 2 arasında yaş değeri açısından istatistiksel anlamlı farklılık saptandı ($p < 0.005$ ve $p < 0.05$). Grup 1 ile Grup 2 arasında yaş değeri açısından istatistiksel anlamlı farklılık saptandı ($p < 0.005$). Kilo ortalamaları; kontrol grubu için 81.9 ± 9.1 kg, Grup 1 için 79 ± 12 kg, Grup 2 için 78.9 ± 11.9 kg olarak saptandı. Kontrol grubu ile Grup 1 ve Grup 2 arasında kilo değeri açısından istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı. Grup 1 ile Grup 2 arasında kilo değeri açısından istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı. Bel çevresi ortalamaları; kontrol grubu için 97.3 ± 8.2 cm, Grup 1 için 92.5 ± 8.6 cm, Grup 2 için 94.6 ± 8.7 cm olarak saptandı. Kontrol grubu ile Grup 1 arasında bel çevresi değeri açısından istatistiksel anlamlı fark saptanırken ($p < 0.05$), Grup 2 ile fark saptanmadı. Grup 1 ile Grup 2 arasında bel çevresi değeri açısından istatistiksel anlamlı fark saptanmadı. VKİ ortalamaları; kontrol grubu için 27.3 ± 3.2 kg/m², Grup 1 için 25.3 ± 3.6 kg/m², Grup 2 için 26.4 ± 3.5 kg/m² olarak saptandı. Kontrol grubu ile Grup 1 arasında VKİ değeri açısından istatistiksel anlamlı fark saptanırken ($p < 0.05$), Grup 2 ile fark saptanmadı. Grup 1 ile Grup 2 arasında VKİ değeri açısından istatistiksel anlamlı fark saptanmadı. Çalışma gruplarının VKİ değerleri Şekil 2' de gösterilmiştir.



*: Sigara içmeyen ve sigara içen olguların karşılaştırılmasında $p < 0.05$.

Şekil 2. Paket/yıl olarak sigara tüketim miktarına göre vücut kitle indeksi (kg/m²) değerleri

Sistolik kan basıncı ortalamaları; kontrol grubu için 116±12 mmHg, Grup 1 için 112±12 mmHg, Grup 2 için 114±10 mmHg olarak saptandı. Kontrol grubu ile Grup 1 ve Grup 2 arasında SKB değeri açısından istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı. Grup 1 ile Grup 2 arasında SKB değeri açısından istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı. DKB ortalamaları; kontrol grubu için 73±9 mmHg, Grup 1 için 70±9 mmHg, Grup 2 için 72±8 mmHg olarak saptandı. Kontrol grubu ile Grup 1 ve Grup 2 arasında DKB değeri açısından istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı. Grup 1 ile Grup 2 arasında DKB değeri açısından istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı. NDS ortalamaları; kontrol grubu için 73.9±6.8 atım/dk, Grup 1 için 71.6±4.6 atım/dk, Grup 2 için 73.3±5.1 atım/dk olarak saptandı. Kontrol grubu ile Grup 1 ve Grup 2 arasında NDS değeri açısından istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı. Grup 1 ile Grup 2 arasında NDS değeri açısından istatistiksel anlamlı farklılık saptandı (**p<0.05**). Sigara içilen toplam paket/yıla göre grupların demografik ve klinik verileri Tablo 6'da gösterilmiştir.

Tablo 6. Sigara içilen toplam paket/yıla göre oluşturulan gruplar arasında demografik ve klinik verilerinin karşılaştırılması

Değişken	Sigara İçmeyenler Kontrol Grubu (n=48)	<10 paket/yıl sigara içenler Grup 1 (n=45)	≥10 paket/yıl sigara içenler Grup 2 (n=89)
Yaş (yıl)	33.6±9.6	26.6±3.6**	37.6±7.4*,\$\$
Kilo (kg)	81.9±9.1	79±12	78.9±11.9
Bel çevresi (cm)	97,3±8,2	92.5±8.6*	94.6±8.7
VKİ (kg/m ²)	27,3±3,2	25,3±3,6*	26.4±3.5
SKB (mmHg)	116±12	112±12	114±10
DKB (mmHg)	73±9	71±9	72±8
NDS (atım/dk)	73.9±6.8	71.6±4.6	73.3±5.1\$
Sigara İçim Süresi (yıl)	-	9.29±2.91**	20.9±6.9**,\$\$
Günlük İçilen Sigara Sayısı (adet)	-	18±6.6**	23.5±9.4**,\$\$
Sigara Kullanım Miktarı (paket/yıl)	-	6.67±2.09**	20.3±7.91**,\$\$

VKİ: Vücut kitle indeksi, **SKB:** Sistolik kan basıncı, **DKB:** Diastolik kan basıncı, **NDS:** Nabız dakika sayısı.

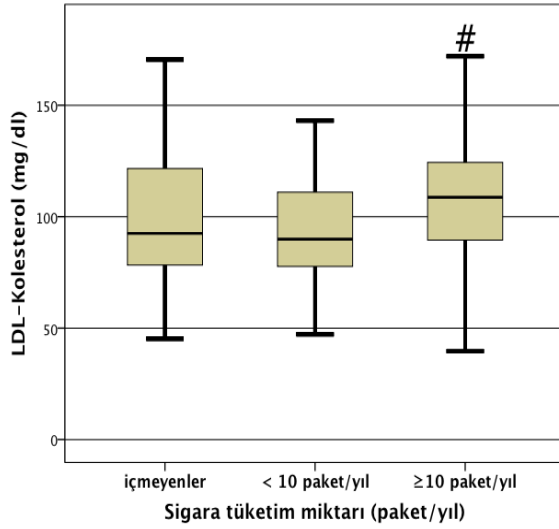
Kontrol grubu: Sigara içmeyen 48 kişi , **Grup 1:** 1-9.99 paket/yıl sigara içen 45 kişi, **Grup 2:** ≥10 paket/yıl sigara içen 89 kişi.

Kontrol grubu ile diğer gruplar arasındaki değerlendirme; *: p<0.05 , **: p<0.005.

Grup 1 ile grup 2 arasındaki değerlendirme; \$: p<0.05, \$\$: p<0.005.

Sigara içilen toplam paket/yıl sayısına göre oluşturulan grupların laboratuvar verileri karşılaştırıldı. Açlık kan şekeri ortalamaları; kontrol grubu için 92.4±7.7 mg/dl, Grup 1 için 87.6±6.3 mg/dl, Grup 2 için 89.9±7 mg/dl olarak saptandı. Kontrol grubu ile Grup 1 arasında açlık kan şekeri değeri açısından istatistiksel anlamlı farklılık saptanırken (**p<0.005**), Grup 2 ile farklılık saptanmadı. Grup 1 ile Grup 2 arasında açlık kan şekeri değeri açısından

istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı. Ürik asit ortalamaları; kontrol grubu için 5.48 ± 1.07 mg/dl, Grup 1 için 5.15 ± 1.09 mg/dl, Grup 2 için 5.03 ± 0.87 mg/dl olarak saptandı. Kontrol grubu ile Grup 2 arasında ürik asit değeri açısından istatistiksel anlamlı farklılık saptanırken ($p < 0.05$), Grup 1 ile farklılık saptanmadı. Grup 1 ile Grup 2 arasında ürik asit değeri açısından istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı. Trigliserid ortalamaları; kontrol grubu için 133 ± 74 mg/dl, Grup 1 için 123 ± 69 mg/dl, Grup 2 için 137 ± 67 mg/dl olarak saptandı. Kontrol grubu ile Grup 1 ve Grup 2 arasında trigliserid değeri açısından istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı. Grup 1 ile Grup 2 arasında trigliserid değeri açısından istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı. Total kolesterol ortalamaları; kontrol grubu için 169 ± 33 mg/dl, Grup 1 için 158 ± 29 mg/dl, Grup 2 için 172 ± 29 mg/dl olarak saptandı. Kontrol grubu ile Grup 1 ve Grup 2 arasında total kolesterol değeri açısından istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı. Grup 1 ile Grup 2 arasında total kolesterol değeri açısından istatistiksel anlamlı farklılık saptandı ($p < 0.05$).



#: < 10 paket/yıl sigara içenlerle, ≥ 10 paket/yıl sigara içen olguların karşılaştırılmasında $p < 0.05$.

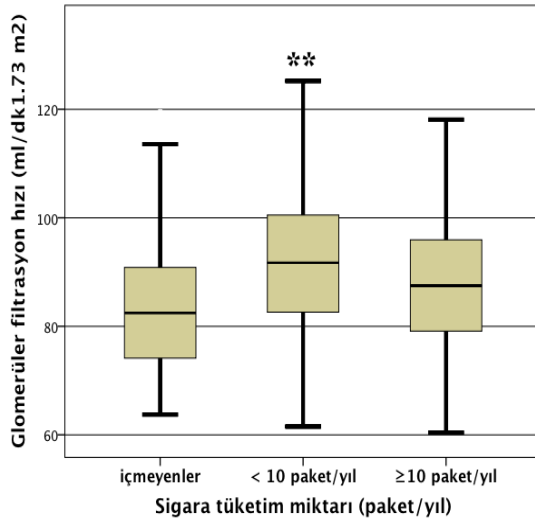
Şekil 3. Paket/yıl olarak sigara tüketim miktarına göre LDL-Kolesterol (mg/dl) değerleri

Düşük dansiteli lipoprotein ortalamaları; kontrol grubu için 102 ± 30 mg/dl, Grup 1 için 94 ± 24 mg/dl, Grup 2 için 106 ± 26 mg/dl olarak saptandı. Kontrol grubu ile Grup 1 ve Grup 2 arasında LDL değeri açısından istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı. Grup 1 ile Grup 2 arasında LDL değeri açısından istatistiksel anlamlı farklılık saptandı ($p < 0.05$). Çalışma gruplarının LDL_koleasterol değerleri Şekil 3 te gösterilmiştir.

Yüksek dansiteli lipoprotein ortalamaları; kontrol grubu için 40.7 ± 7.2 mg/dl, Grup 1 için 39.6 ± 6.6 mg/dl, Grup 2 için 39.5 ± 8.6 mg/dl olarak saptandı. Kontrol grubu ile Grup 1 ve Grup 2 arasında HDL değeri açısından istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı. Grup 1 ile Grup 2 arasında HDL değeri açısından istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı. İnsülin ortalamaları; kontrol grubu için 9.07 ± 6.61 U_{1u}/ml, Grup 1 için 7.89 ± 6.35 U_{1u}/ml, Grup 2 için 7.97 ± 7.30 U_{1u}/ml olarak saptandı. Kontrol grubu ile Grup 1 ve Grup 2 arasında insülin değeri açısından istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı. Grup 1 ile Grup 2 arasında insülin değeri açısından istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı. HOMA-IR ortalamaları; kontrol grubu için 2.12 ± 1.68 mg/1u, Grup 1 için 1.74 ± 1.51 mg/1u, Grup 2 için 1.77 ± 1.61 mg/1u olarak saptandı. Kontrol grubu ile Grup 1 ve Grup 2 arasında HOMA-IR değeri açısından istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı. Grup 1 ile Grup 2 arasında HOMA-IR değeri açısından istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı. Albumin ortalamaları; kontrol grubu için 4.36 ± 0.24 gr/dl, Grup 1 için 4.32 ± 0.19 gr/dl, Grup 2 için 4.20 ± 0.27 gr/dl olarak saptandı. Kontrol grubu ile Grup 2 arasında albumin değeri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanırken (**p < 0.005**), Grup 1 ile farklılık saptanmadı. Grup 1 ile Grup 2 arasında albumin değeri açısından istatistiksel anlamlı farklılık saptandı (**p < 0.05**). Sodyum ortalamaları; kontrol grubu için 138 ± 4 mEq/L, Grup 1 için 137 ± 3 mEq/L, Grup 2 için 138 ± 3 mEq/L olarak saptandı. Kontrol grubu ile Grup 1 ve Grup 2 arasında sodyum değeri açısından istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı. Grup 1 ile Grup 2 sodyum değeri açısından istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı. Potasyum ortalamaları; kontrol grubu için 4.3 ± 0.3 mEq/L, Grup 1 için 4.3 ± 0.2 mEq/L, Grup 2 için 4.3 ± 0.3 mEq/L olarak saptandı. Gruplar arasında potasyum değeri açısından istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı. Üre ortalamaları; kontrol grubu için 30.4 ± 6.6 mg/dl, Grup 1 için 28.6 ± 5.9 mg/dl, Grup 2 için 29 ± 6.7 mg/dl olarak saptandı. Kontrol grubu ile Grup 1 ve Grup 2 arasında üre değeri açısından istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı. Grup 1 ile Grup 2 arasında üre değeri açısından istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı. Kreatinin ortalamaları; kontrol grubu için 0.99 ± 0.09 mg/dl, Grup 1 için 0.94 ± 0.11 mg/dl, Grup 2 için 0.94 ± 0.10 mg/dl olarak saptandı. Kontrol grubu ile Grup 1 ve Grup 2 arasında kreatinin değeri açısından anlamlı farklılık saptandı (**p < 0.05**). Grup 1 ile Grup 2 arasında kreatinin değeri açısından istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı. UAE/UKrE ortalamaları; kontrol grubu için 62.6 ± 65 mg/gr, Grup 1 için 79.8 ± 140 mg/gr, Grup 2 için 85.7 ± 130 mg/gr olarak saptandı. Gruplar arasında UAE/UKrE değeri açısından istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı. UPE/UKrE ortalamaları; kontrol grubu için 9.53 ± 4 mg/mg, Grup 1 için 12.2 ± 19 mg/mg, Grup 2 için 11.1 ± 6.1 mg/mg olarak saptandı. Gruplar arasında UPE/UKrE değeri açısından istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı. GFH ortalamaları;

kontrol grubu için 84 ± 13 ml/dk, Grup 1 için 93 ± 15 ml/dk, Grup 2 için 89 ± 15 ml/dk olarak saptandı. Kontrol grubu ile Grup 1 arasında GFH değeri açısından anlamlı farklılık saptanırken ($p < 0.005$), Grup 2 ile farklılık saptanmadı. Grup 1 ile Grup 2 arasında GFH değeri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı. Çalışma gruplarının GFH değerleri Şekil 4 de gösterilmiştir.

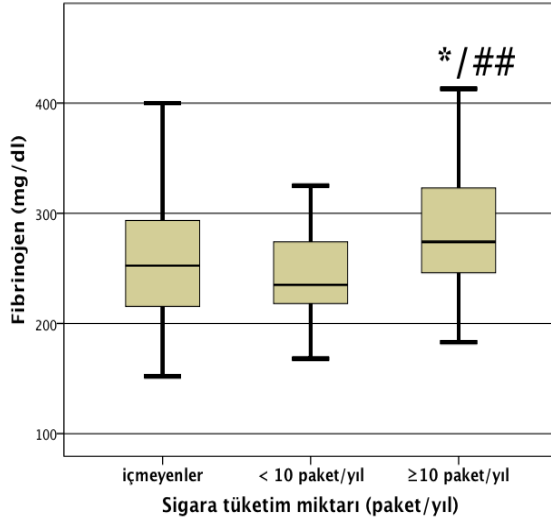
Anjiotensin I ortalamaları; kontrol grubu için 97 ± 72 pmol/L Grup 1 için 98 ± 78 pmol/L, Grup 2 için 90 ± 63 pmol/L olarak saptandı. Gruplar arasında anjiotensin I değeri açısından istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı. Anjiotensin II ortalamaları; kontrol grubu için 19.1 ± 11 pmol/L, Grup 1 için 22.1 ± 12 pmol/L, Grup 2 için 22 ± 10.7 pmol/L olarak saptandı. Gruplar arasında anjiotensin II değeri açısından istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı.



** : Sigara içmeyen ve sigara içen olguların karşılaştırılmasında $p < 0.005$.

Şekil4. Paket/yıl olarak sigara tüketim miktarına göre GFH (ml/dk 1.73 m²) değerleri

Fibrinojen ortalamaları; kontrol grubu için 260 ± 56 mg/dl, Grup 1 için 243 ± 52 mg/dl, Grup 2 için 286 ± 60 mg/dl olarak saptandı. Kontrol grubu ile Grup 2 arasında fibrinojen değeri açısından anlamlı farklılık saptanırken ($p < 0.05$), Grup 1 ile farklılık saptanmadı. Grup 1 ile Grup 2 arasında fibrinojen değeri açısından istatistiksel anlamlı farklılık saptandı ($p < 0.005$). Çalışma gruplarının fibrinojen değerleri Şekil 5’de gösterilmiştir.

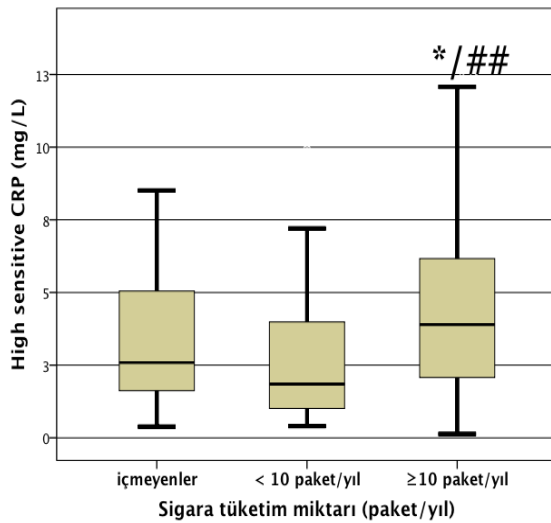


*: Sigara içmeyen ve sigara içen olguların karşılaştırılmasında $p < 0.05$

##: <10 paket/yıl sigara içenlerle, ≥ 10 paket/yıl sigara içen olguların karşılaştırılmasında $p < 0.005$

Şekil 5. Paket/yıl olarak sigara tüketim miktarına göre fibrinojen (mg/dl) değerleri

High sensitif C-reaktif protein ortalamaları; kontrol grubu için 3.57 ± 2.86 mg/L, Grup 1 için 2.94 ± 2.60 mg/L, Grup 2 için 4.91 ± 4.02 mg/L olarak saptandı. Kontrol grubu ile Grup 1 ve Grup 2 arasında HsCRP değeri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı. Grup 1 ile Grup 2 arasında HsCRP değeri açısından istatistiksel anlamlı farklılık saptandı ($p < 0.005$). Çalışma gruplarının hs-CRP değerleri Şekil 6 da gösterilmiştir.



*: Sigara içmeyen ve sigara içen olguların karşılaştırılmasında $p < 0.05$

##: <10 paket/yıl sigara içenlerle, ≥ 10 paket/yıl sigara içen olguların karşılaştırılmasında $p < 0.005$

Şekil 6. Paket/yıl olarak sigara tüketim miktarına göre hs-CRP (mg/L) değerleri

Homosistein ortalamaları; kontrol grubu için 27.8 ± 16.8 umol/L, Grup 1 için 25.7 ± 15.3 umol/L, Grup 2 için 27.1 ± 18.4 umol/L olarak saptandı. Kontrol grubu ile Grup 1 ve Grup 2 arasında homosistein değeri açısından istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı. Grup 1 ile Grup 2 arasında homosistein değeri açısından istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı. Vitamin B12 ortalamaları; kontrol grubu için 329 ± 173 pg/ml, Grup 1 için 277 ± 101 pg/ml, Grup 2 için 303 ± 111 pg/ml olarak saptandı. Kontrol grubu ile Grup 1 ve Grup 2 arasında Vitamin B12 değeri açısından istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı. Grup 1 ile Grup 2 arasında Vitamin B12 değeri açısından istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı. Folik asit ortalamaları; kontrol grubu için 7.3 ± 3.5 ng/ml, Grup 1 için 6.9 ± 2.9 ng/ml, Grup 2 için 6.7 ± 2.7 ng/ml olarak saptandı. Kontrol grubu ile Grup 1 ve Grup 2 arasında folik asit değeri açısından istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı. Grup 1 ile Grup 2 arasında folik asit değeri açısından istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı. Demir ortalamaları; kontrol grubu için 99 ± 37 ug/dl, Grup 1 için 107 ± 44 ug/dl, Grup 2 için 103 ± 39 ug/dl olarak saptandı. Kontrol grubu ile Grup 1 ve Grup 2 arasında demir değeri açısından istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı. Grup 1 ile Grup 2 arasında demir değeri açısından istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı. TDBK ortalamaları; kontrol grubu için 309 ± 34 ug/dl, Grup 1 için 304 ± 32 ug/dl, Grup 2 için 303 ± 34 ug/dl olarak saptandı. Kontrol grubu ile Grup 1 ve Grup 2 arasında TDBK değeri açısından istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı. Grup 1 ile Grup 2 arasında TDBK değeri açısından istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı. Ferritin ortalamaları; kontrol grubu için 91.4 ± 73.6 ng/ml, Grup 1 için 88.6 ± 58.7 ng/ml, Grup 2 için 86 ± 42.8 ng/ml olarak saptandı. Kontrol grubu ile Grup 1 ve Grup 2 arasında ferritin değeri açısından istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı. Grup 1 ile Grup 2 arasında ferritin değeri açısından istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı. Sigara içilen toplam paket/yıla göre grupların laboratuvar verileri Tablo 7'de gösterilmiştir.

Tablo 7. Sigara içilen toplam paket/yıla göre oluşturulan gruplar arasında laboratuvar verilerinin karşılaştırılması

Değişken	Sigara İçmeyenler Kontrol Grubu (n=48)	<10 paket/yıl sigara içenler Grup 1 (n=45)	≥10paket/yılısigara içenler Grup 2 (n=89)
AKŞ (mg/dl)	92.4±7.7	87.6±6.3**	89.9±7.0
Ürik Asit (mg/dl)	5.48±1.07	5.15±1.09	5.03±0.87*
TG (mg/dl)	133±74	123±69	137±67
TK (mg/dl)	169±33	158±29	172±29\$
LDL (mg/dl)	102±30	94±24	106±26\$
HDL (mg/dl)	40.7±7.2	39.6±6.6	39.5±8.6
İnsülin (Uıu/ml)	9.07±6.61	7.89±6.35	7.97±7.30
HOMA-IR(mg/ıu)	2.12±1.68	1.74±1.51	1.77±1.61
Albumin (gr/dl)	4.36±0.24	4.32±0.19	4.20±0.27*,\$
sNa ⁺ (mEq/L)	138±4	137±3	138±3
sK ⁺ (mEq/L)	4.3±0.3	4.3±0.2	4.3±0.3
Üre (mg/dl)	30.4±6.6	28.6±5.9	29.0±6.7
Kreatinin (mg/dl)	0.99±0.09	0.94±0.11*	0.94±0.10*
UAE/UKrE(mg/gr)	62.6±65	79.8±140	85.7±130
UPE/UKrE(mg/mg)	9.53±4	12.2±19	11.1±6.1
GFH (ml/dk 1.73 m ²)	84±13	93±15**	89±15
Anjiotensin I (pmol/L)	97±72	98±78	90±63
Anjiotensin II (pmol/L)	19.1±10.5	22.2±11.6	22±10.7
Fibrinojen (mg/dl)	260±56	243±52	286±60*,\$\$
HsCRP (mg/L)	3.57±2.86	2.94±2.60	4.91±4.02*,\$\$
Homosistein (umol/L)	27.9±16.8	25.7±15.3	27.1±18.4
B12 Vitamini (pg/ml)	329±173	277±101	303±111
Folik Asit (ng/ml)	7.3±3.5	6.9±2.9	6.7±2.7
Demir (ug/dl)	99±37	107±44	102±39
TDBK (ug/dl)	309±34	304±32	303±34
Ferritin (ng/ml)	91.4±73.6	88.6±58.7	86.0±42.8

AKŞ: Açlık kan şekeri, TG: Trigliserid, TK: Total kolesterol, LDL: Düşük dansiteli lipoprotein, HDL: Yüksek dansiteli lipoprotein, sNa: Serum sodyum düzeyi, sK: Serum potasyum düzeyi, UAE/UKrE:Spot idrarda albumin atılımının kreatinin atılımına oranı, UPE/UKrE:Spot idrarda protein atılımının kreatinin atılımına oranı, GFH: Glomerüler filtrasyon hızı hsCRP: Yüksek duyarlıklı C-reaktif protein, TDBK: Total demir bağlama kapasitesi

Kontrol grubu: Sigara içmeyen 48 kişi , **Grup 1:** 1-9.99 paket/yıl sigara içen 45 kişi, **Grup 2:** ≥10paket/yıl sigara içen 89 kişi

Kontrol grubu ile diğer gruplar arasındaki değerlendirme; *: p<0.05, **: p<0.005

Grup 1 ile grup 2 arasındaki değerlendirme; \$: p<0.05, \$\$: p<0.005.

Sigara içilen toplam paket/yıl sayısına göre oluşturulan grupların tam kan sayımı verileri karşılaştırıldı. Lökosit ortalamaları; kontrol grubu için 5.90±1.2710³/ul, Grup 1 için 6.76±1.3710³/ul, Grup 2 için 7.15±1.8710³/ul olarak saptandı.Kontrol grubu ile Grup 1 ve Grup 2 arasında lökosit değeri açısından anlamlı farklılık saptandı (**p<0.005**).Grup 1 ile Grup

2 arasındalökosit değeri açısından istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı. Hemoglobinin ortalamaları; kontrol grubu için 14.9±1 gr/dl, Grup 1 için 15.1±0.8 gr/dl, Grup 2 için 15.1±0.9gr/dl olarak saptandı. Gruplar arasındahemoglobinin değeri açısından istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı. MCV ortalamaları; kontrol grubu için 88.6±4 f/l, Grup 1 için 90.8±4 f/l, Grup 2 için 91.2±5 f/l olarak saptandı.Kontrol grubu ile Grup 1 ve Grup 2 arasında MCV değeri açısından anlamlı farklılık saptandı (**sırasıyla p<0.05ve 0.005**). Grup 1 ile Grup 2 arasındaMCV değeri açısından istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı. Trombosit sayısı ortalamaları; kontrol grubu için 246±58 10³/ul, Grup 1 için 246±44 10³/ul, Grup 2 için 243±59 10³/ul olarak saptandı.Kontrol grubu ile Grup 1 ve Grup 2 arasında trombosit değeri açısından istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı. Grup 1 ile Grup 2 arasındatrombosit değeri açısından istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı. Gruplar arasındaMPV değeri açısından istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı. Sigara içilen toplam paket/yıla göre grupların tam kan sayımı verileri Tablo 8'de gösterilmiştir.

Tablo8.Sigara içilen toplam paket/yıla göre oluşturulan gruplar arasında tam kansayımıverilerinin karşılaştırılması

Değişken	Sigara İçmeyenler Kontrol Grubu (n=48)	<10 paket/yıl sigara içenler Grup 1 (n=45)	≥10 paket/yıl sigara içenler Grup 2 (n=89)
Lökosit Sayısı(10 ³ /ul)	5.90±1.27	6.76±1.37 **	7.15±1.87 **
Hemoglobin (gr/dl)	14.9±1	15.1±0.8	15.1±0.9
MCV (f/l)	88.6±4	90.8±3.6*	91.2±5 **
Trombosit Sayısı (10 ³ /ul)	246±58	246±44	243±59
MPV (f/L)	8.1±0.6	8.1±0.7	8.2±0.8

MCV: Ortalama eritrosit volümü, MPV: Ortalama trombosit volümü

Kontrol grubu: Sigara içmeyen 48 kişi , **Grup 1:** 1-9.99 paket/yıl sigara içen 45 kişi, **Grup 2:** ≥10paket/yıl sigara içen 89 kişi

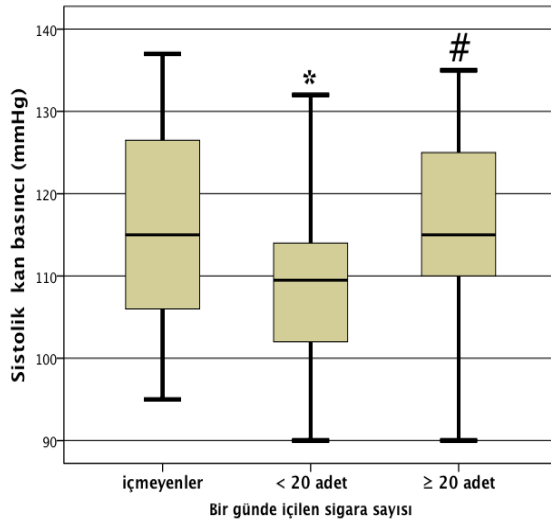
Kontrol grubu ile diğer gruplar arasındaki değerlendirme; *: p<0.05 , **: p<0.005

Grup 1 ile grup 2 arasındaki değerlendirme; §: p<0.05, §§: p<0.005

Sigara İçen Olguların, Günlük Sigara Tüketim Miktarlarına Göre Gruplandırılarak Demografik, Klinik ve Laboratuvar Verilerinin Karşılaştırılması

Sigara içenler kendi aralarında toplam içilen günlük sigara sayısına göre iki gruba ayrıldı. Grup 1; Günde 20 adetten az sigara kullanan 36 kişi, Grup 2; Günde 20 veya daha fazla adet sigara kullanan 98 kişiden oluşturuldu. Sigara içmeyen 48 kişiden de kontrol grubu oluşturularak istatistiksel değerlendirme yapıldı. Bir günde içilen sigara sayısına göre oluşturulan grupların klinik ve demografik verileri karşılaştırıldığında; kontrol grubu ile Grup

1 arasındaki istatistiksel değerlendirmede SKB ve DKB (**p değerleri ikisinde de <0.05**), kontrol grubu ile Grup 2 arasındaki istatistiksel değerlendirmede bel çevresi ve VKİ (**p değerleri ikisinde de <0.05**), Grup 1 ile Grup 2 arasındaki istatistiksel değerlendirmede SKB ve DKB (**p değerleri ikisinde de <0.05**) değerlerinde istatistiksel anlamlı farklılıklar saptandı. Grupların SKB değerleri Şekil 7’de gösterilmiştir. Bir günde içilen sigara sayısına göre oluşturulan grupların klinik ve demografik verileri Tablo 9’da gösterilmiştir.



*: Sigara içmeyen ve sigara içen olguların karşılaştırılmasında $p < 0.05$

#: <20 adet sigara içenlerle, ≥ 20 adet sigara içen olguların karşılaştırılmasında $p < 0.05$

Şekil 7. Günlük içilen sigara sayısına göre sistolik kan basıncı (mm Hg) değerleri

Tablo 9 Bir günde içilen sigara sayısına göre çalışma gruplarının demografik ve klinik verilerinin karşılaştırılması

Değişken	Sigara İçmeyenler Kontrol Grubu (n=48)	<20 adet/gün sigara içenler Grup 1 (n=36)	≥ 20 adet/gün sigara içenler Grup 2 (n=98)
Yaş (yıl)	33.6 \pm 9.6	31.9 \pm 7.7	34.7 \pm 8.4
Kilo (kg)	81.9 \pm 9.1	78.6 \pm 12.1	78.9 \pm 11.9
Bel çevresi (cm)	97.3 \pm 8.2	94.6 \pm 8.7	93.6 \pm 8.7*
VKİ (kg/m ²)	27.3 \pm 3.2	26.2 \pm 3.9	25.9 \pm 3.4*
SKB (mmHg)	116 \pm 12	110 \pm 11*	115 \pm 11 [§]
DKB (mmHg)	73 \pm 9	69 \pm 8*	73 \pm 8 [§]
NDS (atım/dk)	73.9 \pm 6.8	71.6 \pm 5.2	73.1 \pm 4.8
Sigara İçim Süresi (yıl)	-	14.6 \pm 7.8**	17.9 \pm 8.0** [§]
Günlük İçilen Sigara Sayısı (adet)	-	13.2 \pm 2.9**	24.8 \pm 8.4** ^{§§}
Sigara Kullanım Miktarı (paket/yıl)	-	9.17 \pm 5.03 **	18.1 \pm 9.2**

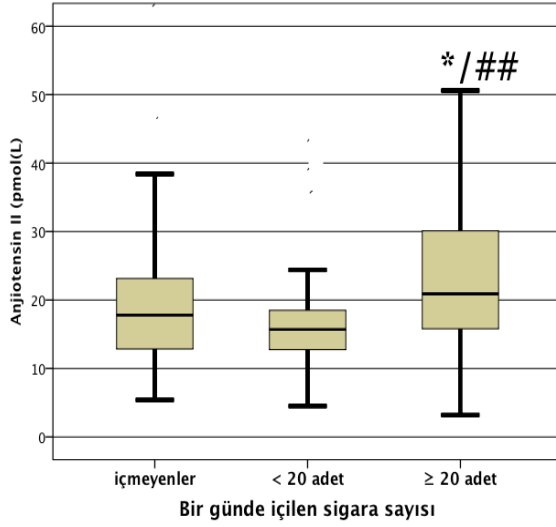
VKİ: Vücut kitle indeksi, **SKB:** Sistolik kan basıncı, **DKB:** Diastolik kan basıncı, **NDS:** Nabız dakika sayısı
Kontrol grubu ile diğer gruplar arasındaki değerlendirilmede; *: $p < 0.05$, **: $p < 0.005$
Grup 1 ile grup 2 arasındaki değerlendirilmede; [§]: $p < 0.05$, ^{§§}: $p < 0.005$

Bir günde içilen sigara sayısına göre oluşturulan grupların laboratuvar verileri karşılaştırıldığında; kontrol grubu ile Grup 1 arasındaki istatistiksel değerlendirmede Albumin ve GFH (p değerleri ikisinde de <0.05), kontrol grubu ile Grup 2 arasındaki istatistiksel değerlendirmede AKŞ, ürik asit, albumin, kreatinin, GFH ve anjiotensin II (p değerleri hepsinde <0.05), Grup 1 ile Grup 2 arasındaki istatistiksel değerlendirmede anjiotensin II (p<0.005) değerlerinde istatistiksel anlamlı farklılıklar saptandı. Bir günde içilen sigara sayısına göre oluşturulan grupların laboratuvar verileri Tablo 10'da gösterilmiştir. Grupların anjiotensin II düzeyleri Şekil 8 de gösterilmiştir.

Tablo 10. Bir günde içilen sigara sayısına göre çalışma gruplarının laboratuvar verilerinin karşılaştırılması

Değişken	Sigara İçmeyenler Kontrol Grubu (n=48)	<20 adet/gün sigara içenler Grup 1 (n=36)	≥20 adet/gün sigara içenler Grup 2 (n=98)
AKŞ (mg/dl)	92.4±7.7	90.1±7.1	88.8±6.8*
Ürik Asit (mg/dl)	5.48±1.08	5.19±1.12	5.03±0.88*
TG (mg/dl)	133±74	120±66	137±68
TK (mg/dl)	169±33	162±28	170±30
LDL (mg/dl)	102±30	99±22	103±27
HDL (mg/dl)	40.7±7.2	39.2±6.6	39.7±8.4
İnsülin (Uiu/ml)	9.07±6.61	7.96±5.45	7.94±7.48
HOMA-IR (mg/ıu)	2.13±1.69	1.79±1.31	1.75±1.67
Albumin (gr/dl)	4.36±0.24	4.24±0.29*	4.25±0.24*
sNa ⁺ (mEq/L)	138±4	137±4	138±3
sK ⁺ (mEq/L)	4.3±0.3	4.3±0.2	4.3±0.3
Üre (mg/dl)	30.4±6.6	28.7±7.2	28.9±6.1
Kreatinin (mg/dl)	0.99±0.09	0.94±0.11	0.94±0.10*
UAE/UKrE (mg/gr)	63±65	86±145	83±129
UPE/UKrE (mg/mg)	9.5±3.9	13.1±21.3	10.9±5.8
GFH (ml/dk 1.73 m ²)	84±13	92±17*	90±15*
Anjiotensin I (pmol/L)	97±72	93±66	93±70
Anjiotensin II (pmol/L)	19.1±10.5	17.2±8.0	23.8±11.4*,**
Fibrinojen (mg/dl)	260±56	265±74	274±55
HsCRP (mg/L)	3.57±2.86	4.18±3.89	4.28±3.67
Homosistein (umol/L)	27.9±16.8	27.4±15.5	26.3±18.1
B12 Vitamini (pg/ml)	329±173	281±104	300±109
Folik Asit (ng/ml)	7.3±3.5	6.3±2.3	6.9±2.9
Demir (ug/dl)	99±37	103±45	104±39
TDBK (ug/dl)	309±34	303±33	304±34
Ferritin (ng/ml)	91.4±73.6	87.5±61.8	86.7±43.1

AKŞ: Açlık kan şekeri, TG: Trigliserid, TK: Total kolesterol, LDL: Düşük dansiteli lipoprotein, HDL: Yüksek dansiteli lipoprotein, sNa: Serum sodyum düzeyi, sK: Serum potasyum düzeyi, UAE/UKrE: Spot idrarda albumin atılımının kreatinin atılımına oranı, UPE/UKrE: Spot idrarda protein atılımının kreatinin atılımına oranı, GFH: Glomerüler filtrasyon hızı, hsCRP: Yüksek duyarlılık C-reaktif protein, TDBK: Total demir bağlama kapasitesi. Kontrol grubu ile diğer gruplar arasındaki değerlendirmede; *: p<0.05, **: p<0.005. Grup 1 ile grup 2 arasındaki değerlendirmede; *: p<0.05, **: p<0.005

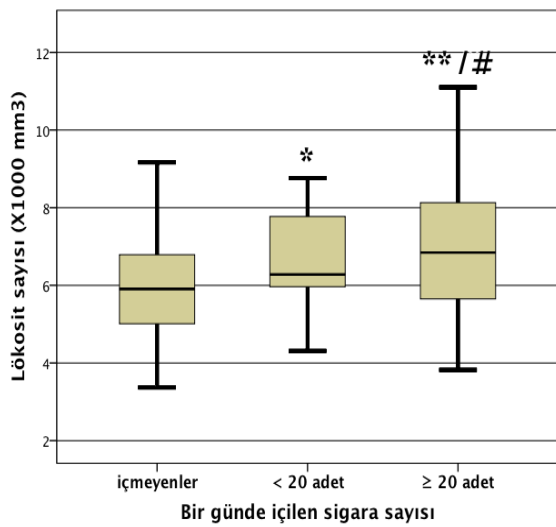


*: Sigara içmeyen ve sigara içen olguların karşılaştırılmasında $p < 0.05$

##: <20 adet sigara içenlerle, ≥ 20 adet sigara içen olguların karşılaştırılmasında $p < 0.005$

Şekil 8. Günlük içilen sigarasayısına göre anjiotensin II (pmol/L) değerleri

Bir günde içilen sigara sayısına göre oluşturulan grupların tam kan sayımı verileri karşılaştırıldığında; kontrol grubu ile Grup 1 arasındaki istatistiksel değerlendirmede lökosit ve MCV (**p değerleri ikisinde de < 0.05**), kontrol grubu ile Grup 2 arasındaki istatistiksel değerlendirmede lökosit ve MCV (**p değerleri ikisinde de < 0.005**), Grup 1 ile Grup 2 arasındaki istatistiksel değerlendirmede lökosit (**$p < 0.05$**) değerlerinde istatistiksel anlamlı farklılıklar saptandı. Grupların lökosit değerleri Şekil 9 da gösterilmiştir. Bir günde içilen sigara sayısına göre oluşturulan grupların tam kan sayımı verileri Tablo 11'de gösterilmiştir.



*: Sigara içmeyen ve sigara içen olguların karşılaştırılmasında $p < 0.05$

##: <20 adet sigara içenlerle, ≥ 20 adet sigara içen olguların karşılaştırılmasında $p < 0.005$

Şekil 9. Günlük içilen sigara sayısına göre lökositI (X1000 mm³) değerleri

Tablo 11. Bir günde içilen sigara sayısına göre çalışma gruplarının tam kan sayımı verilerinin karşılaştırılması

Değişken	Sigara İçmeyenler Kontrol Grubu (n=48)	<20 adet/gün sigara içenler Grup 1 (n=36)	≥20 adet/gün sigara içenler Grup 2 (n=98)
Lökosit Sayısı($10^3/\text{ul}$)	5.91±1.27	6.61±1.27 *	7.17±1.85 **,\$
Hemoglobin(gr/dl)	14.9±1.0	14.9±0.81	15.1±0.96
MCV(f/l)	88.6±3.98	90.6±4.02 *	91.2±4.72 **
Trombosit Sayısı($10^3/\text{ul}$)	246±58	255±49	240±56
MPV (f/L)	8.1±0.6	8.1±0.6	8.2±0.8

MCV: Ortalama eritrosit volümü, MPV: Ortalama trombosit volümü

Kontrol grubu ile diğer gruplar arasındaki değerlendirme; *: $p < 0.05$, **: $p < 0.005$

Grup 1 ile grup 2 arasındaki değerlendirme; \$: $p < 0.05$, \$\$: $p < 0.005$

Vücut Kitle İndeksi 18.5-25 kg/m^2 Olan Sigara İçen ve İçmeyen Olguların Demografik, Klinik ve Laboratuvar Verilerinin Karşılaştırılması

Vücut kitle indeksi 18.5-25 kg/m^2 olan olgular, sigara içip içmemelerine göre gruplara ayrıldı. Sigara içmeyen grup 15 kişi, içen grup 52 kişiden oluştu. Vücut kitle indeksi 18.5-25 kg/m^2 olup sigara içen ve içmeyen olguların klinik ve demografik verileri karşılaştırıldı. Sigara içmeyen grubun yaş ortalaması 27.1±5.6 yıl, içen grubun yaş ortalaması 32.9±9.8 yıl ve iki grup arasında yaş bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı (**$p=0.006$**). Sigara içmeyen grubun VKİ ortalaması 23.8±1.4 kg/m^2 , içen grubun VKİ ortalaması 22.6±1.9 kg/m^2 ve iki grup arasında VKİ bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı (**$p=0.022$**). Vücut kitle indeksi 18.5-25 kg/m^2 olup sigara içen ve içmeyen olguların klinik ve demografik verileri Tablo 12'de gösterilmiştir.

Tablo 12. Vücut kitle indeksi 18.5-25 kg/m^2 olan sigara içmeyen ve içen olguların demografik ve klinik verilerinin karşılaştırılması

Veriler	Sigara içmeyenler(n=15)	Sigara içenler (n=52)	p=
Yaş (yıl)	27.1±5.6	32.9±9.8	0.006
Bel çevresi (cm)	89±6	86±6	AD
VKİ (kg/m^2)	23.8±1.4	22.6±1.9	0.022
SKB (mmHg)	110±12	109±10	AD
DKB (mmHg)	71±8	68±8	AD
NDS (atım/dk)	73.4±7.3	70.5±4.7	AD

AD: Anlamlı değil, VKİ: Vücut kitle indeksi, SKB: Sistolik kan basıncı, DKB: Diastolik kan basıncı, NDS: Nabız dakika sayısı

Vücut kitle indeksi 18.5-25 kg/m² olup sigara içen ve içmeyen olguların laboratuvar verileri karşılaştırıldı. Sigara içmeyen grubun ürik asit ortalaması 5.51±0.83 mg/dl, içen grubun ürik asit ortalaması 4.73±0.85 mg/dl ve iki grup arasında ürik asit bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı (**p=0.002**). Sigara içmeyen grubun albumin ortalaması 4.41±0.22 gr/dl, içen grubun albumin ortalaması 4.25±0.26 gr/dl ve iki grup arasında albumin bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı (**p=0.028**). Sigara içmeyen grubun UPE/UKrE ortalaması 7.67±1.98 mg/mg, içen grubun UPE/UKrE ortalaması 10.63±5.17 mg/mg ve iki grup arasında UPE/UKrE bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı (**p=0.002**). Vücut kitle indeksi 18.5-25 kg/m² olup sigara içen ve içmeyen olguların laboratuvar verileri Tablo 13'de gösterilmiştir.

Tablo 13. Vücut kitle indeksi 18.5-25 kg/m² olan sigara içmeyen ve içen olguların laboratuvar verilerinin karşılaştırılması

Veriler	Sigara içmeyen (n=15)	Sigara İçen(n=52)	p=
AKŞ (mg/dl)	91.5±6.2	88.7±6.9	AD
Ürik asit (mg/dl)	5.51±0.83	4.73±0.85	0.002
Trigliserit (mg/dl)	98±41	103±46	AD
TK (mg/dl)	164±34	162±29	AD
LDL (mg/dl)	102±29	99±27	AD
HDL (mg/dl)	42.5±7.4	42.3±9.1	AD
İnsülin (Uıu/ml)	6.62±8.17	5.36±4.66	AD
HOMA-IR(mg/ıu)	1.56±2.09	1.17±1.00	AD
Albumin (gr/dl)	4.41±0.22	4.25±0.26	0.028
sNa ⁺ (mEq/L)	138±2	138±4	AD
sK ⁺ (mEq/L)	4.2±0.3	4.3±0.3	AD
Üre (mg/dl)	29.7±7.3	30.5±6.5	AD
Kreatinin (mg/dl)	0.98±0.12	0.94±0.11	AD
UAE/UKrE (mg/gr)	54±36	85±131	AD
UPE/UKrE (mg/mg)	7.67±1.98	10.63±5.17	0.002
GFH (ml/dk 1.73 m ²)	91±15	97±15	AD
Anjiotensin I(pmol/L)	94±54	85±69	AD
Anjiotensin II(pmol/L)	19.0±14.5	21.2±8.6	AD
Fibrinojen (mg/dl)	243±34	267±68	AD
HsCRP (mg/L)	2.16±1.85	3.45±3.46	AD
Homosistein(umol/L)	27.7±17.7	26.9±17.4	AD
VitaminB12 (pg/ml)	363±259	312±105	AD
Folik asit (ng/ml)	6.6±2.3	6.8±2.5	AD
Demir (ug/dl)	108±40	109±42	AD
TDBK (ug/dl)	310±29	299±33	AD
Ferritin (ng/ml)	62.8±41.9	87.6±7.4	AD

AD: Anlamlı değil, AKŞ: Açlık kan şekeri, TG: Trigliserid, TK: Total kolesterol, LDL: Düşük dansiteli lipoprotein, HDL: Yüksek dansiteli lipoprotein, sNa: Serum sodyum düzeyi, sK: Serum potasyum düzeyi, UAE/UKrE: Spot idrarda albumin atılımının kreatinin atılımına oranı, UPE/UKrE: Spot idrarda protein atılımının kreatinin atılımına oranı, GFH: Glomerüler filtrasyon hızı hsCRP: Yüksek duyarlılık C-reaktif protein, TDBK: Total demir bağlama kapasitesi.

Vücut kitle indeksi 18.5-25 kg/m² olup sigara içen ve içmeyen olguların tam kan sayımı verileri karşılaştırıldı. Sigara içmeyen grubun lökosit ortalaması 5.65±1.1910³/ul, içen grubun lökosit ortalaması 6.75±1.5010³/ul ve iki grup arasında lökosit bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı (**p=0.012**). Vücut kitle indeksi 18.5-25 kg/m² olup sigara içen ve içmeyen olguların tam kan sayımı verileri Tablo 14'de gösterilmiştir.

Tablo 14. Vücut kitle indeksi 18.5-25 kg/m² olan sigara içmeyen ve içen olguların tam kan sayımı verilerinin karşılaştırılması

Veriler	Sigara içmeyenler (n=15)	Sigara İçenler (n=52)	p=
Lökosit Sayısı(10 ³ /ul)	5.65±1.19	6.75±1.50	0.012
Eritrosit (10 ⁶ /ul)	5.00±0.37	4.89±0.35	AD
Hemoglobün (gr/dl)	15.1±1.1	14.8±0.9	AD
MCV (fl)	89±3	92±5	AD
Trombosit Sayısı(10 ³ /ul)	259±52	249±59	AD
MPV (fl)	8.0±0.6	8.1±0.6	AD

AD: Anlamlı değil, MCV: Ortalama eritrosit volümü, MPV: Ortalama trombosit volümü

Vücut kitle indeksi 25-30 kg/m² olan sigara içen ve içmeyen olguların demografik, klinik ve laboratuvar verilerinin karşılaştırılması

Vücut kitle indeksi 25-30kg/m² olan olgular, sigara içip içmemelerine göre gruplara ayrıldı. Sigara içmeyen grup 23 kişi, içen grup 65 kişiden oluştu. Vücut kitle indeksi 25-30 kg/m² olup sigara içen ve içmeyen olguların klinik ve demografik verileri karşılaştırıldı. Sigara içmeyen grubun bel çevresi ortalaması 99±6 cm, içen grubun bel çevresi ortalaması 97±5 cm ve iki grup arasında bel çevresi bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı (**p=0.041**). Vücut kitle indeksi 25-30 kg/m² olup sigara içen ve içmeyen olguların klinik ve demografik verileri Tablo 15'de gösterilmiştir.

Tablo 15 Vücut kitle indeksi 25-30 kg/m² olan sigara içmeyen ve içen olguların demografik ve klinik verilerinin karşılaştırılması

Veriler	Sigara içmeyen (n=23)	Sigara İçen (n=65)	p=
Yaş (yıl)	35.3±9.1	34.3±7.5	AD
Bel çevresi (cm)	99±6	97±5	0.041
VKİ (kg/m ²)	27.5±1.3	27.3±1.4	AD
SKB (mmHg)	117±12	116±11	AD
DKB (mmHg)	72±9	73±8	AD
NDS (atım/dk)	73.4±6.4	74.2±4.8	AD

AD: Anlamlı değil, VKİ: Vücut kitle indeksi, SKB: Sistolik kan basıncı, DKB: Diastolik kan basıncı, NDS: Nabız dakika sayısı

Vücut kitle indeksi 25-30 kg/m² olup sigara içen ve içmeyen olguların laboratuvar verileri karşılaştırıldı. Sigara içmeyen grubun üre ortalaması 30.9±6.5 mg/dl, içen grubun üre ortalaması 27.9±6.0 mg/dl ve iki grup arasında üre bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı (**p=0.049**). Sigara içmeyen grubun kreatinin ortalaması 0.99±0.09 mg/dl, içen grubun kreatinin ortalaması 0.93±0.09 mg/dl ve iki grup arasında kreatinin bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı (**p=0.032**). Vücut kitle indeksi 25-30 kg/m² olup sigara içen ve içmeyen olguların laboratuvar verileri Tablo 16'da gösterilmiştir.

Tablo16. Vücut kitle indeksi 25-30 kg/m² olan sigara içmeyen ve içen olguların laboratuvar verilerinin karşılaştırılması

Veriler	Sigara içmeyen (n=23)	Sigara içen (n=65)	p=
AKŞ (mg/dl)	92.6±8.6	89.8±7.1	AD
Ürik asit (mg/dl)	5.58±1.19	5.29±0.96	AD
TG (mg/dl)	139±76	145±74	AD
TK (mg/dl)	164±33	170±31	AD
LDL (mg/dl)	97±29	103±25	AD
HDL (mg/dl)	39.1±6.9	37.9±6.6	AD
İnsülin (Uiu/ml)	9.59±5.78	8.64±7.51	AD
HOMA-IR(mg/ıu)	2.26±1.53	1.94±1.71	AD
Albumin (gr/dl)	4.29±0.28	4.27±0.24	AD
sNa ⁺ (mEq/L)	137±4	138±3	AD
sK ⁺ (mEq/L)	4.3±0.3	4.3±0.3	AD
Üre (mg/dl)	30.9±6.5	27.9±6.0	0.049
Kreatinin (mg/dl)	0.99±0.09	0.93±0.09	0.032
UAE/UKrE(mg/gr)	58±69	84±146	AD
UPE/UKrE(mg/mg)	9.37±2.74	12.60±16.5	AD
GFH (ml/dk 1.73 m ²)	82±12	88±14	AD
Anjiotensin I(pmol/L)	93±86	98±71	AD
Anjiotensin II(pmol/L)	18.9±8.1	23.8±13.1	AD
Fibrinojen (mg/dl)	257±66	271±55	AD
HsCRP (mg/L)	3.54±2.58	4.48±3.53	AD
Homosistein(umol/L)	26.6±16.9	26.8±18.5	AD
VitaminB12 (pg/ml)	316±108	287±113	AD
Folik asit (ng/ml)	6.9±3	6.9±2.7	AD
Demir (ug/dl)	85±31	101±42	AD
TDBK (ug/dl)	305±37	306±35	AD
Ferritin (ng/ml)	101.1±91.6	85.8±50.6	AD

AD: Anlamlı değil, AKŞ: Açlık kan şekeri, TG: Trigliserid, TK: Total kolesterol, LDL: Düşük dansiteli lipoprotein, HDL: Yüksek dansiteli lipoprotein, sNa: Serum sodyum düzeyi, sK: Serum potasyum düzeyi, UAE/UKrE: Spot idrarda albumin atılımının kreatinin atılımına oranı, UPE/UKrE: Spot idrarda protein atılımının kreatinin atılımına oranı, GFH: Glomerüler filtrasyon hızı hsCRP: Yüksek duyarlılık C-reaktif protein, TDBK: Total demir bağlama kapasitesi

Vücut kitle indeksi 25-30 kg/m² olup sigara içen ve içmeyen olguların tam kan sayımı verileri karşılaştırıldı. Sigara içmeyen grubun lökosit ortalaması 5.76±1.3210³/ul, içen grubun lökosit ortalaması 7.15±1.9510³/ul ve iki grup arasında lökosit bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı (**p=0.003**). Sigara içmeyen grubun MCV ortalaması 88±5 f/l, içen grubun MCV ortalaması 90±5 f/l ve iki grup arasında MCV bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı (**p=0.021**). Vücut kitle indeksi 25-30 kg/m² olup sigara içen ve içmeyen olguların tam kan sayımı verileri Tablo 17'de gösterilmiştir.

Tablo 17. Vücut kitle indeksi 25-30 kg/m² olan sigara içmeyen ve içen olguların tam kan sayımı verilerinin karşılaştırılması

Veriler	Sigara içmeyen (n=23)	Sigara içen (n=65)	p=
Lökosit Sayısı (10 ³ /ul)	5.76±1.32	7.15±1.95	0.003
Hemoglobin (gr/dl)	14.7±1.1	15.1±0.9	AD
MCV(f/l)	88±5	90±5	0.021
Trombosit Sayısı(10 ³ /ul)	233±56	240±51	AD
MPV (f/l)	8.1±0.5	8.2±0.8	AD

AD: Anlamlı değil, MCV: Ortalama eritrosit volümü, MPV: Ortalama trombosit volümü

Vücut kitle indeksi >30 kg/m² olan sigara içen ve içmeyen olguların demografik, klinik ve laboratuvar verilerinin karşılaştırılması

Vücut kitle indeksi >30 kg/m² olan olgular, sigara içip içmemelerine göre gruplara ayrıldı. Sigara içmeyen grup 10 kişi, içen grup 17 kişiden oluştu. Vücut kitle indeksi >30 kg/m² olup sigara içen ve içmeyen olguların klinik ve demografik verileri karşılaştırıldı. Veriler arasında istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı. Vücut kitle indeksi >30 kg/m² olup sigara içen ve içmeyen olguların klinik ve demografik verileri Tablo 18'de gösterilmiştir.

Tablo 18. Vücut kitle indeksi > 30 kg/m² olan sigara içmeyen ve içen olguların demografik ve klinik verilerinin karşılaştırılması

Veriler	Sigara içmeyenler (n=10)	Sigara içenler (n=17)	p=
Yaş (yıl)	39.3±11.0	35.6±5.4	AD
Bel çevresi (cm)	105±5	106±5	AD
VKI (kg/m ²)	31.9±1.3	31.8±1.7	AD
SKB (mmHg)	123±11	116±9	AD
DKB (mmHg)	78±7	75±7	AD
NDS (atım/dk)	76±7.2	74±3.7	AD

AD: Anlamlı değil, VKI: Vücut kitle indeksi, SKB: Sistolik kan basıncı, DKB: Diastolik kan basıncı, NDS: Nabız dakika sayısı

Vücut kitle indeksi >30 kg/m² olup sigara içen ve içmeyen olguların laboratuvar verileri karşılaştırıldı. Sigara içmeyen grubun albumin ortalaması 4.45 ± 0.13 gr/dl, içen grubun albumin ortalaması 4.13 ± 0.27 gr/dl ve iki grup arasında albumin bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p < 0.001$). Sigara içmeyen grubun sNa⁺ ortalaması 141 ± 3 mEq/l, içen grubun sNa⁺ ortalaması 137 ± 2 mEq/l ve iki grup arasında sNa⁺ bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p < 0.001$). Vücut kitle indeksi >30 kg/m² olup sigara içen ve içmeyen olguların laboratuvar verileri Tablo 19'da gösterilmiştir.

Tablo 19. Vücut kitle indeksi > 30 kg/m² olan sigara içmeyen ve içen olguların laboratuvar verilerinin karşılaştırılması

Veriler	Sigara içmeyenler (n=10)	Sigara içenler (n=17)	p=
AKŞ (mg/dl)	93.3±7.8	87.8±6.1	AD
Ürik asit (mg/dl)	5.21±1.16	5.30±0.93	AD
TG (mg/dl)	170±89	172±63	AD
TK (mg/dl)	188±27	177±24	AD
LDL (mg/dl)	112±31	105±28	AD
HDL (mg/dl)	41.8±7.3	37.6±7.5	AD
İnsülin (Uiu/ml)	11.6±5.1	13.2±7.5	AD
HOMA-IR(mg/iu)	2.67±1.21	2.90±1.80	AD
Albumin (gr/dl)	4.45±0.13	4.13±0.27	<0.001
sNa ⁺ (mEq/L)	141±3	137±2	<0.001
sK ⁺ (mEq/L)	4.4±0.4	4.2±0.3	AD
Üre (mg/dl)	30.2±6.3	27.3±6.8	AD
Kreatinin (mg/dl)	0.99±0.07	0.98±0.11	AD
UAE/UKrE(mg/gr)	88±87	78±85	AD
UPE/UKrE(mg/mg)	12.7±6.3	9.59±4.24	AD
GFH (ml/dk 1.73 m ²)	79±10	79±12	AD
Anjiotensin I(pmol/L)	110±66	98±56	AD
Anjiotensin II(pmol/L)	19.9±9.6	17.9±7.2	AD
Fibrinojen (mg/dl)	290±50	288±58	AD
HsCRP (mg/L)	5.76±3.54	5.82±4.65	AD
Homosistein(umol/L)	31.1±16.7	25.4±13.2	AD
VitaminB12 (pg/ml)	308±141	271±96	AD
Folik asit (ng/ml)	9.2±5.5	6.4±3.4	AD
Demir (ug/dl)	114±34	97±25	AD
TDBK (ug/dl)	314±33	306±25	AD
Ferritin (ng/ml)	112.1±54.9	89.2±46.6	AD

AD: Anlamlı değil, AKŞ: Açlık kan şekeri, TG: Trigliserid, TK: Total kolesterol, LDL: Düşük dansiteli lipoprotein, HDL: Yüksek dansiteli lipoprotein, sNa: Serum sodyum düzeyi, sK: Serum potasyum düzeyi, UAE/UKrE: Spot idrarda albumin atılımının kreatinin atılımına oranı, UPE/UKrE: Spot idrarda protein atılımının kreatinin atılımına oranı, GFH: Glomerüler filtrasyon hızı hsCRP: Yüksek duyarlılık C-reaktif protein, TDBK: Total demir bağlama kapasitesi

Vücut kitle indeksi >30 kg/m² olup sigara içen ve içmeyen olguların tam kan sayımı verileri karşılaştırıldı. Veriler arasında istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı. Vücut kitle indeksi >30 kg/m² olup sigara içen ve içmeyen olguların tam kan sayımı verileri Tablo 20'de gösterilmiştir.

Tablo 20. Vücut kitle indeksi > 30 kg/m² olan sigara içmeyen ve içen olguların tam kan sayımı verilerinin karşılaştırılması

Veriler	Sigara içmeyenler (n=10)	Sigara içenler (n=17)	p=
Lökosit Sayısı (10 ³ /ul)	6.62±1.13	7.36±1.36	AD
Hemoglobin (gr/dl)	15.3±0.8	15.8±0.7	AD
MCV(f/l)	89±4	92±4	AD
Trombosit Sayısı (10 ³ /ul)	253±69	246±53	AD
MPV(f/l)	8.2±0.8	8.3±0.8	AD

AD: Anlamlı değil, MCV: Ortalama eritrosit volümü, MPV: Ortalama trombosit volümü.

Sigara Kullanımı İle Diğer Veriler Arasındaki Çoklu İlişkilerin Değerlendirilmesi

Sigara kullanımı ile diğer verilerin çoklu ilişkisi incelendiğinde sigara kullanımı ile MCV (r=0.284, p<0.001), lökosit (r=0.277, p<0.001), GFH (r=0.211, p=0.004) arasında pozitif ilişki, albumin (r=-0.222, p=0.003), kreatinin (r=-0.198, p=0.007), AKŞ (r=-0.188, p=0.011), bel çevresi (r=-0.173, p=0.020) ve ürik asit (r=-0.169, p=0.022) arasında negatif ilişki saptanmıştır. Sigara kullanımı ile diğer verilerin çoklu ilişkisi Tablo 21'de gösterilmiştir.

Tablo 21. Sigara kullanımı ile diğer verilerin çoklu ilişkisi

Veriler	İlişkili parametreler	r	p=*
Sigara kullanma	Ortalama Eritrosit Hacmi	0.284	<0.001
	Lökosit Sayısı	0.277	<0.001
	Albumin	-0.222	0.003
	Glomeruler Filtrasyon Hızı	0.211	0.004
	Kreatinin	-0.198	0.007
	AKŞ	-0.188	0.011
	Bel çevresi	-0.173	0.020
	Ürik Asit	-0.169	0.022

AKŞ: Açlık kan şekeri.

*=Veriler arası çoklu ilişki araştırılmasında parametrik verilerin her ikisi de normal dağılıma uygunsuzsa Pearson, nonparametrik veya normal dağılıma uygun olmayan parametrik veriler için Spearman korelasyon testi kullanıldı.

Sigara Kullanım Miktarı İle Diğer Veriler Arasındaki Çoklu İlişkilerin Değerlendirilmesi

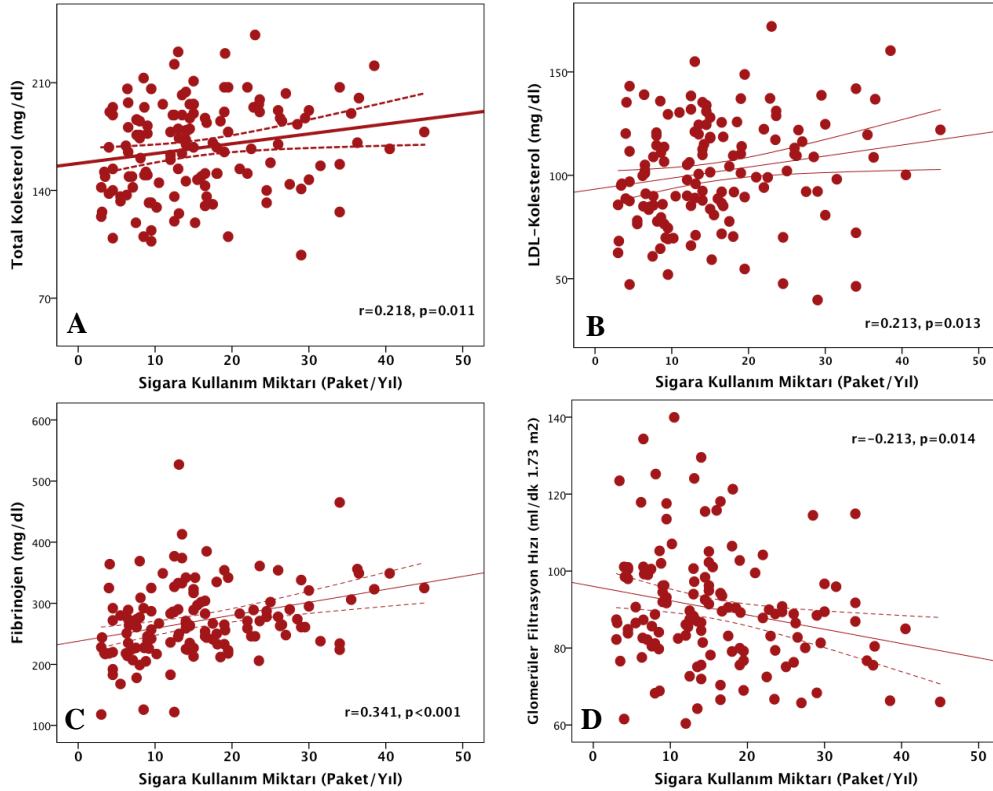
Sigara kullanım miktarı ile diğer verilerin çoklu ilişkisi incelendiğinde sigara kullanım miktarı ile fibrinojen ($r=0.341$, $p<0.001$) ve LDL ($r=0.213$, $p=0.013$) arasında pozitif ilişki, total kolesterol ($r=-0.218$, $p=0.011$), albumin ($r=-0.213$, $p=0.014$) ve GFH ($r=-0.191$, $p=0.027$) arasında ise negatif ilişki saptanmıştır. Sigara kullanım miktarı (paket/yıl) ile TK, LDL-kolesterol, fibrinojen ve GFH arasındaki ilişkiler Şekil 10 da gösterilmiştir. Sigara kullanım miktarı ile diğer verilerin çoklu ilişkisi Tablo 22'de gösterilmiştir.

Tablo 22. Sigara kullanım miktarı (paket/yıl) ile diğer verilerin çoklu ilişkisi

Veriler	İlişkili parametreler	r	p= *
Sigara Kullanım Miktarı (Paket/Yıl)	Fibrinojen	0.341	<0.001
	Total Kolesterol	0.218	0.011
	LDL-Kolesterol	0.213	0.013
	Albumin	-0.213	0.014
	Glomerüler Filtrasyon Hızı	-0.191	0.027

LDL: Düşük dansiteli lipoprotein.

*=Veriler arası çoklu ilişki araştırılmasında parametrik verilerin her ikisi de normal dağılıma uygunsuzsa Pearson, nonparametrik veya normal dağılıma uygun olmayan parametrik veriler için Spearman korelasyon testi kullanıldı.



Şekil 10. Sigara kullanım miktarı (paket/yıl) ile total kolesterol (mg/dl)(A), LDL-kolesterol (mg/dl)(B), fibrinojen (mg/dl)(C) ve glomerüler filtrasyon hızı (ml/dk 1.73 m²)(D) arasındaki doğrusal ilişkilerin grafiksel gösterimi

Sigara Kullanım Süresi (yıl) İle Diğer Veriler Arasındaki Çoklu İlişkilerin Değerlendirilmesi

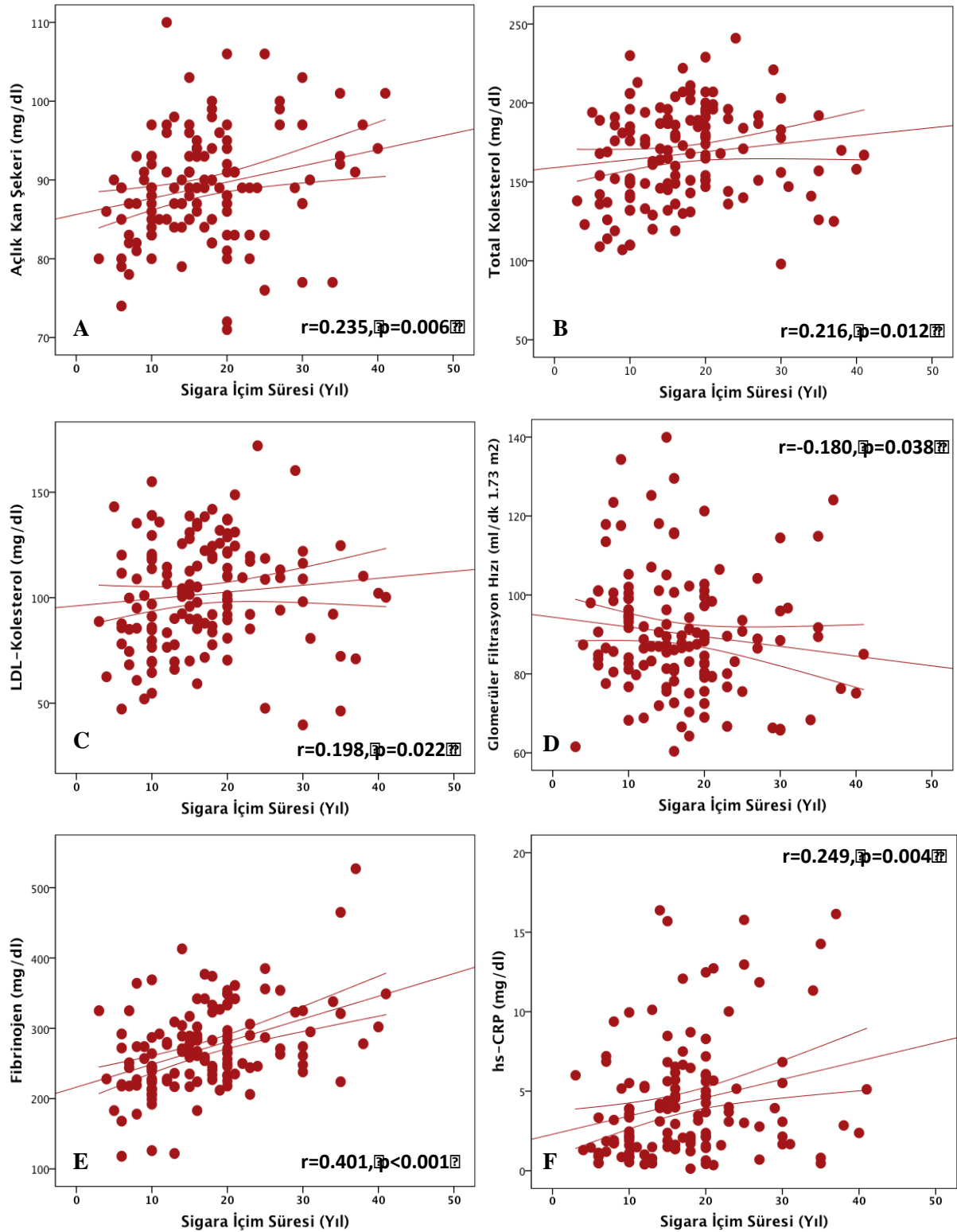
Sigara kullanım süresi ile diğer verilerin çoklu ilişkisi incelendiğinde, sigara kullanım süresi ile yaş ($r=0.888$, $p<0.001$), fibrinojen ($r=0.401$, $p<0.001$), hsCRP ($r=0.249$, $p=0.004$), AKŞ ($r=0.235$, $p=0.006$), total kolesterol ($r=0.216$, $p=0.012$) ve LDL ($r=0.198$, $p=0.022$) arasında pozitif ilişki, albumin ($r=-0.259$, $p=0.002$) ve GFH ($r=-0.180$, $p=0.038$) arasındaysa negatif ilişki saptanmıştır. Sigara içim süresi ile diğer verilerin ilişkileri Şekil 11'de gösterilmiştir. Sigara kullanım süresi ile diğer verilerin çoklu ilişkisi Tablo 23'de gösterilmiştir.

Tablo 23. Sigara içim süresi (yıl) ile diğer verilerin çoklu ilişkisi

Veriler	İlişkili parametreler	r	p=
Sigara Kullanım Süresi (Yıl)	Yaş	0.888	<0.001
	Fibrinojen	0.401	<0.001
	Albumin	-0.259	0.002
	hs-CRP	0.249	0.004
	Açlık Kan Şekeri	0.235	0.006
	Total Kolesterol	0.216	0.012
	LDL-Kolesterol	0.198	0.022
	Glomerüler Filtrasyon Hızı	-0.180	0.038

hsCRP: Yüksek duyarlılık C-reaktif protein **LDL:** Düşük dansiteli lipoprotein.

*=Veriler arası çoklu ilişki araştırılmasında parametrik verilerin her ikisi de normal dağılıma uygunsa Pearson, nonparametrik veya normal dağılıma uygun olmayan parametrik veriler için Spearman korelasyon testi kullanıldı



Şekil 11. Sigara içim süresi(yıl) ile açlık kan şekeri (mg/dl)(A), total kolesterol (mg/dl)(B), LDL-kolesterol (mg/dl)(C),glomerüler filtrasyon hızı (ml/dk 1.73 m²)(D), fibrinojen (mg/dl)(E) ve hs-CRP (mg/dl)(F) arasındaki doğrusal ilişkilerin grafiksel gösterimi

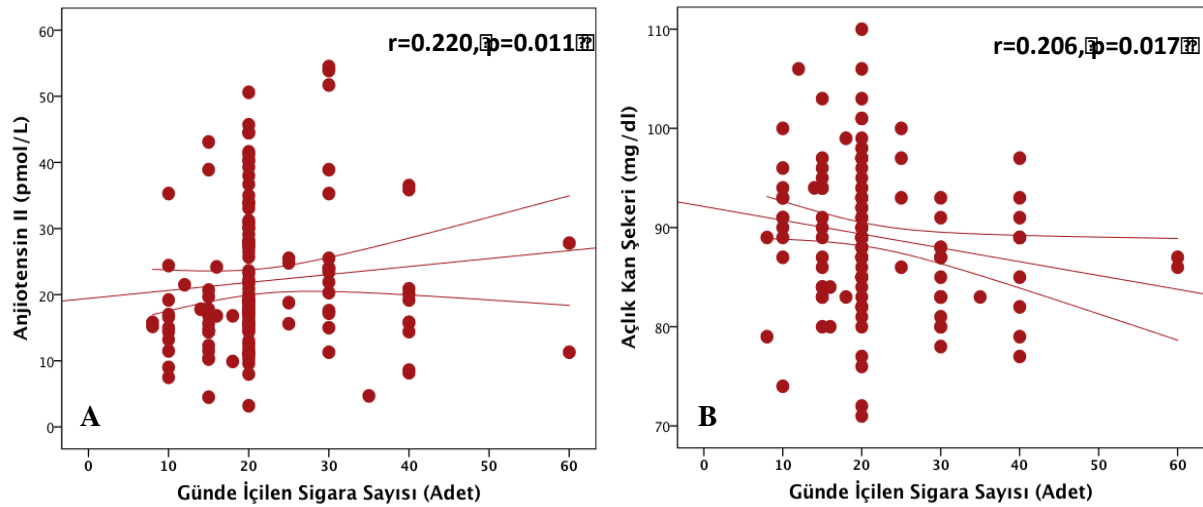
Bir Günde İçilen Sigara Sayısı (Adet) İle Diğer Veriler Arasındaki Çoklu İlişkilerin Değerlendirilmesi

Günlük içilen sigara sayısı ile diğer verilerin çoklu ilişkisi incelendiğinde, günlük içilen sigara sayısı ile anjiotensin -2 ($r=0.220$, $p=0.011$) arasında pozitif ilişki, AKŞ ($r=-0.206$, $p=0.017$) ile ise negatif ilişki saptanmıştır. Günlük içilen sigara sayısı ile anjiotensin II ve açlık kan şekeri arasındaki ilişki Şekil 12’de gösterilmiştir. Günlük içilen sigara sayısı ile diğer verilerin çoklu ilişkisi Tablo 24’de gösterilmiştir.

Tablo 24. Günlük içilen sigara sayısı(adet) ile diğer verilerin çoklu ilişkisi

Veriler	İlişkili parametreler	r	p=
Günlük sigara sayısı (adet)	Anjiotensin II	0.220	0.011
	Açlık Kan Şekeri	-0.206	0.017

*=Veriler arası çoklu ilişki araştırılmasında parametrik verilerin her ikisi de normal dağılıma uygunsa Pearson, nonparametrik veya normal dağılıma uygun olmayan parametrik veriler için Spearman korelasyon testi kullanıldı.



Şekil 12. Günlük içilen sigara sayısı (adet) ile anjiotensin II (pmol/l)(A) ve açlık kan şekeri (mg/dl)(B) arasındaki doğrusal ilişkilerin grafiksel gösterimi

TARTIŞMA

Oldukça yaygın olan sigara kullanım alışkanlığı, yol açtığı aterosklerotik kardiovasküler hastalıklar ve akciğer kanseri oluşumu ile gerek morbi-mortalitesi gerekse Dünya genelinde ortaya çıkardığı ekonomik yük nedeni ile günümüzün en önde gelen halk sağlığı sorunlarından biridir (2). Aktif veya pasif sigara maruziyeti, Dünya genelinde her yıl altı milyon ölüme yol açmaktadır. Bu bağlamda sigara alışkanlığı ile ilgili ölümleri %40'ı kardio-vasküler sistem hastalıklarına, %20'si akciğer kanserine, %20 kadarı ise obstriktif solunum yolu hastalıklarına bağlı olarak gelişmektedir (2,3).

Sigara-tütün ürünü kullanımının ateroskleroz oluşumunu kolaylaştırıcı rol oynadığı öne sürülmüştür (8,11,21). Ateroskleroz gelişiminde ilk aşama endotel disfonksiyonudur. Endotel disfonksiyonu, LDL-Kolesterol'ün subendotelyal alana geçişi ve oksidasyonunu hızlandırır (66,69). Okside lipidlerin salgılarını artırdığı kemotaktik faktörlerin etkisi ile hasarlı bölgeye göçen monositler aktive endotel hücrelerinin salgıladığı adezyon moleküllerine bağlanarak subendotelyal-intimal bölgelere göçerler (59,60). Monositler subendotelyal-intimal alandaki lipidleri fagosite ederek aterosklerotik plağın lipid çekirdeğini oluşturacak olan makrofajlara dönüşürler (66). Vasküler duvardaki inflamatuvar süreçler, aterosklerotik lezyonların oluşması ve progresyonunda önemli rol oynarlar (81). İnflamatuvar mediatörler ve sitokinlerin üretimi, vasküler düz kas hücrelerinin proliferasyonunu ve intima'ya göçünü kolaylaştırmanın yanı sıra elastin, kollajen gibi ekstrasellüler matriks proteinlerinin üretim ve birikimini artırır, böylece aterosklerotik plaklar büyür, fibrin kap oluşur (66,67,81). Süreç içinde fibrin kap zayıflar ve parçalanır, trombojenik dokular dolaşımdaki hücrelerle direkt temas etmeye başlar. Rüptüre olmuş plak üzerinde trombus oluşumu, inflamatuvar mediatörlerin salgılanımı artırarak aterosklerotik plağın giderek daha

da büyümesine yol açar böylece vasküler lümendeki daralma giderek artar (66,68). Plak rüptürünün en dramatik sonuçları miyokard infarktüsü, iskemik inme veya periferik dokularda ileri derecede iskemi gelişmesi şeklinde ortaya çıkar (158,159). Ateroskleroz gelişimini kolaylaştırıcı en önemli faktörlerden biridislipidemi-aterojenik lipid profilinin varlığıdır (160). Artmış LDL-Kolesterol düzeylerinin ateroskleroz gelişimini hızlandırdığı bilinmektedir (57,71). Ayrıca, trigliseridden zengin lipoproteinlerin, çok düşük dansiteli lipoproteinlerin (VLDL), şilomikronların artmış, HDL-Kolesterolün azalmış serum düzeylerinin ateroskleroz gelişimi ile ilişkisi bildirilmiştir (160,161).

Sigara kullanımının metabolik yapı ve lipid profiline etkisini araştırmayı amaçladığımız çalışmamızda; bilinen akut-kronik hastalığı olmayan, herhangi bir ilaç kullanmayan ve yaş ortalamaları yaklaşık 34 yıl gibi oldukça genç hastalardan oluşan sigara içen sağlıklı erkek olgularımızda, aynı özellikleri taşıyan sigara içmeyen sağlıklı erkek olgularımıza göre bel çevresi ve VKİ'nin anlamlı derecede düşük olduğunu belirledik. Üstelik gerek bel çevresi gerek VKİ, günde 20 adetten daha fazla sigara içen olgularda, günde 20' nin altında sigara içenlere göre daha düşük; veriler arası çoklu ilişki incelemesinde ise sigara kullanımı ile bel çevresi negatif doğrusal ilişkili bulunmuştur. Nikotin'in anoreksijenik etkileri gerek deneysel gerekse klinik çalışmalarda gösterilmiş, sigarayı bırakanların yaklaşık %70 kadarında, sigara kullandıkları döneme göre vücut ağırlıklarında artış olduğu gösterilmiştir (162). Organizmamızın enerji dengesi enerji alımı, bazal metabolizma hızı, adaptif termogenez ve lokomotor aktivite ile ilişkili olan enerji tüketimi ve tüketilen besinlerin besin içeriği arasındaki denge ile Şekillenmektedir. Bu anlamda hipotalamus enerji dengesinin module edildiği ana merkezdir. Hipotalamik arkuat nükleusta iştah artırıcı özellikte agouti-related protein (AgRP) ve neuropeptit Y (NPY); iştah kesici proopiomelanokortin (POMC) ve kokain/amfetamin-regulated transcript (CART) gibi moleküller sentezlenir (163). Hipotalamus bu nörotransmitterler yolu ile bir taraftan besin-enerji alımını öte yandan otonomik sinir sistemi aracılığı ile kahverengi yağ dokusunda enerji tüketimini, periferik glukoz ve lipid metabolizmasını kontrol eder (164,165). Tüm bu hipotalamik etkilerin en önemli mediatörü, besin alım azlığı-düşük enerji durumunda aktive olan AMP-activated protein kinase (AMPK) dır. AMPK aktifleştğinde mitokondrial yağ asidi oksidasyon ve hücre içi reaktif oksijen düzeylerini yeniden düzenleyerek tüm vücutta enerji tüketimini azaltır. Artmış AMPK aktivitesi asetil-CoA Karboksilaz'ın deaktivasyonu yolu ile de-novo lipogenezi ve yağ asidi biyosentezini inhibe eder (164). Nikotinin, nikotinik reseptörlere bağlanması, iyon pompalarını aktifleyerek hücre içi sodyum ve kalsiyum konsantrasyonlarının yükselmesine, sistemik katekolamin ve santral siniri sisteminde

dopamin, norepinefrin, serotonin, asetilkolin, glutamat, γ -aminobutiric asit gibi nörotransmitterlerin sentezinin artmasına yol açar. Sıçanlarda kronik nikotin maruziyetinin NPY sentezini ve ilişkili iştah artışını azalttığı, nikotinin kesilmesinin NPY ve AgRP sentezini artırdığı bu durumun sigarayı bırakma sonrası kilo alımına katkıda bulunduğu gösterilmiştir (166,167). Benzer şekilde nikotinin iştah azaltıcı POMC'in sentezini de artırdığı gözlenmiştir (168). Nikotin'in, ayrıca sempatik sinir sistemi aktivasyonu ve uncoupling protein 1 (UCP1) sentezini artırarak kahverengi yağ dokusunda enerji tüketimini artırıcı etkiler sergilediği de gösterilmiştir (169). Martinez de Morentin ve ark, nikotinin hipotalamik AMPK'ı inaktive ettiğini göstermişlerdir (170). Kroemer ve ark, nikotinin sağlıklı bireylerde geherin ve leptin etkinliğini artırmak yolu ile iştahı azattığını göstermişlerdir (171). Grandi ve ark, miyokard infarktüsü geçirdikten sonra sigarayı bırakan bireylerde yaklaşık dört kilograama kadar ulaşan kilo alımı olabileceğini, sigarayı bırakan olguların üçte bir kadarında kilo alımının beş kilogramı geçebileceğini göstermişlerdir (172). Sigara içen olgularımızın bel çevresi ve VKİ değerlerinin daha düşük bulunması ilk bakışta olumlu izlenim bırakırken; sigara içen olgularımızda, sigara içmeyenlere göre albumin, ürik asit ve kreatinin düzeylerini anlamlı düşük, B 12 vitamini, folik asit ve daha yüksek hs-CRP değerlerine sahip olmalarına rağmen ferritin düzeylerini düşük bulmuş olmamız, sigara kullanımının iştah kesici etkisinin sigara içen hastalarımızın daha kötü beslenmelerine yol açmış olduğunu düşündürmüştür.

Bulgularımız, sigara içen olgularımızda sigara içmeyenlere göre AKŞ ve ürik asit düzeylerinin anlamlı düşük olduğunu; iki grubun total kolesterol, trigliserit, LDL-Kolesterol, HDL-Kolesterol, insülin düzeyleri ve insülin duyarlıklarının ise birbirine benzer olduğunu göstermiştir. Bunun yanısıra, günde 20 adetten daha fazla sigara içenlerin AKŞ ve ürik asit düzeylerinin günde 20 den daha az sigara içenlere göre anlamlı düştüğünü saptadık. Verilerimiz ilk bakışta sigara kullanımının metabolik yapı üzerine en azından olumsuz etkisi olmadığını düşündürse de daha ayrıntılı değerlendirmede, sigara içen bireyler arasında paket/yıl olarak sigara kullanım miktarı arttıkça AKŞ, total kolesterol, LDL-Kolesterol düzeylerinin anlamlı yükseldiğini saptadık. Ayrıca günlük içilen sigara sayısı arttıkça özellikle trigliserit düzeyinde belirgin olmak üzere serum lipid düzeylerinde bozulma olduğunu gözledik. Veriler arası çoklu ilişkileri incelediğimizde, paket/ yıl olarak sigara kullanım miktarı arttıkça total kolesterol ve LDL-Kolesterol düzeylerinin; sigara kullanım süresi uzadıkça açlık kan şekeri, total kolesterol ve LDL-Kolesterol düzeylerinin arttığını gözlemledik. Günlük sigara tüketimi arttıkça kan şekeri ve ürik asit düzeylerinde gözlenen belirgin azalmanın nedeni nikotinin santral yolla iştahı azaltıcı, enerji tüketimini artırıcı

etkileri olabilir düşüncesindeyiz (166,172). Sigara kullanımının ilk yıllarında, iştah azaltıcı/enerji tüketimini artırıcı etkilerinin ön planda olması ile sigara kullanımından olumsuz etkilenmiyor gibi görülen metabolik yapının, sigara kullanımının süresi ve paket/yıl olarak miktarı arttıkça belirgin şekilde olumsuz etkilemeye başladığı ve aterosjenik bir eğilimin ortaya çıktığı görülmektedir. Sigara kullanımının, katekolamin salgılanmasını ve sempatik aktiviteyi artırıcı etkisi ile serbest yağ asidi düzeylerini artırarak lipoprotein metabolizmasında bozulmaya yol açtığı ve ateroskleroz gelişimini kolaylaştırdığı öne sürülmüştür (173). Öte yandan, sigara içen bireylerde trigliseridlerin metabolize edilmesinden sorumlu enzim olan lipoprotein lipaz'ın iskelet kasındaki aktivitesinin sigara içmeyen bireylere göre azalmış olduğu saptanmıştır (56). Lesitin kolesterol açıl-transferaz (LCAT) enzimi apoprotein A-1 varlığında serbest kolesterolün esterleştirilerek anti-aterojenik özellikte HDL-Kolesterol oluşumunu sağlar. Sağlıklı sigara içmeyen gönüllülerde sigara içiminden bir saat sonra LCAT aktivitesinin %44 azaldığı, sigara içiminden altı saat sonra bile enzim aktivitesinin sigara içilmemiş olan döneme göre %22 düşük olduğu gösterilmiştir (64). Craig ve ark, tarafından gerçekleştirilen geniş kapsamlı bir meta-analizin sonuçları, sigara içmeyenlere göre sigara içen bireylerin tümü istatistiksel anlamlık düzeyinde olmak üzere total kolesterol düzeylerinin %3, trigliserid düzeylerinin %9, VLDL-Kolesterol düzeylerinin %10.4 oranında yüksek; HDL kolesterol düzeylerinin %5.7 ve apolipoprotein düzeylerinin %4.2 düzeyinde düşük olduğunu; LDL-Kolesterol düzeylerini ise istatistiksel olarak anlamlı olmasa da %1.7 oranında yüksek olduğunu göstermiştir (61). Çalışmamızın sonuçlarına benzer şekilde, yine bu meta-analizde bir günde içilen sigara sayısı ile lipid profilindeki bozulmanın derecesi ilişkili bulunmuştur. Erem ve ark, ülkemizde gerçekleştirdikleri, yirmi yaş ve üzerindeki 2601'i kadın, 2208'i erkek toplam 4104 bireyde kan lipid düzeylerine etki eden faktörleri araştırdıkları geniş kapsamlı çalışmalarında, sigara tüketiminin dislipidemi gelişimini kolaylaştırdığını, ayrıca nedensellik ilişkisi araştırmasında sigara kullanımının HDL-Kolesterol düzeylerindeki azalma ve total kolesterol/HDL-Kolesterol oranındaki azalmanın bağımsız belirleyicisi olduğunu göstermişlerdir (174). Masullini ve ark, yaşları 35-65 arasında gelişen, diyabeti olmayan 2412 erkek bireyde, sigara kullanımının metabolik sendrom gelişimini 1.34 kat artırdığını, sigara içenlerde içmeyenlere göre trigliserid düzeylerinin anlamlı yüksek, HDL-Kolesterol düzeylerinin ise anlamlı düşük olduğunu; bulgularımıza benzer şekilde insülin düzeyleri ve insülin duyarlılığın sigara içen ve içmeyenler arasında anlamlı bir değişiklik göstermediği saptamışlardır (175). Venkatesan ve ark, tarafından gerçekleştirilen çalışmamızda olduğu gibi sadece erkek bireylerin alındığı, ortalama yaşları gerek sigara içen gerek sigara içmeyenlerde bizim olgularımıza göre beş yıl yaşlı olan sağlık bireylerde, sigara

içmeyenlere göre sigara içenlerin total kolesterol, LDL-Kolesterol ve VLDL-Kolesterol düzeylerinin yüksek, HDL-Kolesterol düzeylerinin düşük olduğunu; ayrıca içmeyenlere göre sigara içenlerin Total/HDL-Kolesterol, LDL/HDL-Kolesterol, non-HDL/HDL-Kolesterol oranı gibi aterojenik indekslerinin daha yüksek olduğunu belirlemişlerdir (176).

Sigara içen bireyleri VKİ'lerine göre gruplayıp değerlendirdiğimizde VKİ 18.5-<25 kg/m² olan sigara içenlerde 1.71 olan HOMA-IR değerinin VKİ 25-<30 kg/m² olan grupta 1.24'e, VKİ≥30 kg/m² olan sigara içenlerde ise 2.90'a yükseldiğini gözledik. Benzer şekilde sigara içen bireylerde VKİ arttıkça lipid profilinin belirgin şekilde bozulduğunu gözlemledik. Çalışma sonuçlarımıza benzer şekilde, Peeters ve ark., yaşları 30-49 yıl arasında değişen 3547 Framingham çalışması kohortu olgusunu inceledikleri çalışmalarında, obezite ile birlikte sigara kullanımının yaşam beklentisini önemli ölçüde azalttığını saptamışlardır (177). Bu çalışmada, sigara içmeyen ve normal kiloda olan hemcinslerine göre sigara içen obez kadınların yaşam beklentisinin 7.2 yıl, sigara içen obez erkeklerin yaşam beklentisinin 6.7 yıl azaldığını; sigara içen ve normal kiloda olan hemcinslerine göre ise sigara içen obez kadınların yaşam beklentisinin 13.3 yıl, sigara içen obez erkeklerin yaşam beklentisinin 6.7 yıl azaldığı gösterilmiştir (177). Benzer şekilde Freedman ve ark., 64.130 erkek ve 18.760 erkekten oluşan çalışma gruplarında, obezite ve sigara kullanım birlikteliğinin mortaliteyi belirgin şekilde artırdığını saptamışlardır (178). Bu çalışmanın sonuçları, tüm yaş ve cins grupları için obez olmayan ve sigara içmeyen bireylere göre, obez sigara kullananlarda tüm nedenlere bağlı mortalitenin 3.5-5 kat arttığı, kardiovasküler hastalıklara bağlı mortalite riskinin ise 65 yaş altı bireylerde 6-11 kata ulaştığını ortaya koymuştur (178).

Sigara kullanımının katekolamin, kortizol ve büyüme hormonu gibi anti-insülin hormon ve moleküllerin yapımını artırmak yolu ile insülin direnci gelişimine ve hiperinsülinemiye yol açabileceği öne sürülmüştür (179). Glukoz yüklemesine insülin yanıtının sigara içenlerde içmeyenlere göre daha yüksek olduğu, insülin direncinin sigara tüketim miktarı arttıkça daha belirginleştiği, sigara içen erkeklerde insülin duyarlılığını etkileyen diğer tüm faktörlerden bağımsız olarak sigara kullanımının insülin direnci gelişiminin bağımsız belirleyicisi olduğu, nikotin sakızlarının uzun süreli kullanımının da insülin direncini artırarak hiperinsülinemiye yol açtığı gösterilmiştir (179,180). Bizim çalışmamızda, sigara içmeyenlere göre sigara içen olgularımızda insülin ve insülin duyarlılığında anlamlı bir fark olmadığını, paket yıl olarak sigara tüketim miktarı ve günlük sigara tüketimin sayısının da insülin düzeylerini anlamlı etkilemediğini saptadık. Bizim bulgularımıza benzer şekilde, 2412 erkek bireyin incelendiği çalışmada sigara kullanımının aterojenik lipid profili oluşmasına yol açtığı, ancak insülin düzeyleri ve insülin duyarlılığın

sigara içen-içmeyenler arasında anlamlı bir değişiklik göstermediği saptanmıştır (175). Japon Halk Sağlığı Merkezi verileri kullanılarak 33.959 kadın ve 25.875 erkeğin verilerinin değerlendirildiği ve 10 yıl izlem süresi olan çalışmada; diyabet gelişim riskinin hiç sigara kullanmamış bireylere göre sigarayı bırakmış kadınlarda 2.84, sigarayı bırakmış erkeklerde 1.42 kat artışı gösterilmiştir. Sigarayı bırakanlar arasında, günde 25'den fazla sigara tüketenler ile, ailesinde diyabet anamnezi olanlarda yeni diyabet gelişim riskinin daha yüksek olduğu gösterilmiştir (181). Öte yandan, erkek sıçanlara kronik nikotin uygulamasının PI-3-kinaz, Akt and glycogen synthase kinase (GSK)-3 β phosphorylation artırdığı, cAMP response element-binding protein (CREB) fosforilasyonu azalttığı böylece vücut ağırlığını artırmanın ötesinde direkt olarak insülin duyarlılığını olumlu etkilediği gösterilmiştir (182). Ancak, sigara kullanımı-insülin duyarlılığı ilişkisi konusunda farklı bulgularda mevcuttur. Glukoz tolerans testi normal bulunan sağlıklı sigara kullanan erkeklerde, sigara kullanmayanlara göre retinol-bağlı protein-4 düzeylerinin ve insülin direncinin yüksek olduğu gösterilmiştir (183). Bu durum, sigara-tütün ürünü kullanımı insülin direnci ilişkisinin daha geniş kapsamlı çalışmalarla incelenmesinin gerekli olduğunu ortaya koymaktadır.

Çalışmamızda sigara içen ve içmeyen olgularımızın homosistein düzeyleri arasında belirgin bir fark saptamadık, ancak paket yıl olarak sigara kullanım süresi uzadıkça homosistein düzeylerinin istatistiksel anlamlılık düzeyinde olmamakla birlikte yükseldiğini gözlemledik. İstatistiksel anlamlılık oluşmamakla birlikte, sigara içen olgularımızın B12 vitamini ve folik asit düzeylerinin düşük olduğunu saptadık. Homosistein kükürt içeren bir aminoasittir. B6 vitamini bağımlı trans-sülfürasyon reaksiyonu ile önce sistatyon'a, sonrasında ise sistin'e dönüşebilir. Ayrıca, metilasyon ile yeniden metiyonine dönüşebilir. Remetilasyonu katalize eden enzim olan metiyonin sentaz, kofaktör olarak vitamin B12'yi kullanır. Vitamin B12 veya folat eksikliğinde homosisteinin metiyonine remetilasyonunda azalma olur, bu durumda homosistein düzeyleri yükselir. Geniş katılımlı, gözlemsel çalışmalarda, artmış homosistein düzeylerinin karotis arter intima-media kalınlığı artışı ve aterosklerotik hastalık gelişim riskinde artış ile ilişkisi saptanmıştır (184,185). Marszal ve ark, gerek aktif gerekse pasif sigara maruziyeti olanların folik asit düzeylerinin sigara içmeyenlere göre anlamlı düşük olduğunu, sigara içenlerde folat düzeylerindeki azalmanın homosistein düzeyindeki artış ile ilişkili olduğunu göstermişlerdir (186). Gerek aktif gerek pasif sigara içenlerde, sigara içmeyenlere göre homosistein düzeylerinin yüksek olduğu, sigarayı bırakanlarda homosistein düzeylerinin düştüğü gösterilmiştir (187,188,189). Sigara içen olgularımızdaki folik asit düşüklüğünün, paket/yıl olarak sigara tüketim miktarı fazla olgularımızdaki hafif homosistein artışında etkili olabileceği düşüncesindeyiz. Öte yandan,

çalışmamızda, sigara kullanımı ile homosistein arasındaki ilişkinin diğer çalışma sonuçlarına göre daha az belirgin olması, sigara içen olgularımızın görece daha genç yaşta olmalarına ve genetik farklılıklara bağlı olarak ortaya çıkmış olabilir.

Sigara içen olgularımızda içmeyen olgularımıza göre sistolik ve diyastolik kan basıncı değerlerinin daha düşük olduğunu saptadık. Nikotin içeren sakız çiğnenmesi ve sigara içimi ile kan basıncı ve nabız değerlerinin plazma norepinefrin düzeylerinde ve sempatik aktivitedeki artış ile ilişkili olarak yükseldiği gösterilmiştir. Akut nikotin alımının sempatik aktiviteyi artırıcı etkisi nikotin'in yarı ömrü sadece iki saat olduğu için geçicidir (15). Hastalarımızda, en az sekiz saatlik bir sigara içmeme döneminden sonra sabah aç karnına kan alındığı için sigaranın akut kan basıncı yükseltici etkisinin çalışma sonuçlarımıza yansımaması doğaldır. Diğer yandan, sigaranın en önemli metaboliti olan kotinin'in yarılanma ömrü nikotinden daha uzun ve yaklaşık 15-20 saattir. Kotinin'in, vasküler yatakta dilatasyona yol açtığı gösterilmiştir (16). Sigara içen olgularımızda, kan basıncının sigara içmeyen olgulara göre daha düşük olmasında kotinin etkili olmuş olabilir. Öte yandan, sigara içen olgularımız arasında, paket/yıl olarak sigara tüketim miktarı arttıkça bir miktar ve günde içilen sigara sayısı 20 adet ve üzerine çıktığında kan basıncı değerlerinin anlamlı derecede arttığını saptadık. Bu durum, tekrarlayan sempatik aktivite artışlarının yapısal vasküler hasar gelişimine yol açarak kotinin'in vazodilatör etkisinin sınırlanması ile ilişkili gelişmiş olabilir.

Sigara içmeyen olgularımıza göre sigara içen olgularımızda hafif artmış olan anjiyotensin II düzeylerinin, günde 20 den daha fazla sigara içen olgularımızda gerek sigara içmeyenlere gerekse günde 20 adetten daha az sigara içenlere göre ileri derecede anlamlı olarak artmış olduğunu gözlemledik. Ayrıca, veriler arası çoklu ilişki incelemesinde günlük içilen sigara adedi ile anjiyotensin II düzeyleri arasında pozitif doğrusal ilişki olduğunu belirledik. Bulgularımıza benzer şekilde, Laustiola ve ark, tarafından sigara kullanımının renin-anjiyotensin sistem aktivasyonuna etkilerinin araştırıldığı ve ikizlerden birinin sigara içip diğerinin içmediği 10 ikizin değerlendirildiği çalışmada, sigara içen dokuz ikizde içmeyen ikizine göre plazma renin aktivitesinin hem istirahatte, hem egzersiz sırasında sırasıyla %99 ve %84 oranında daha yüksek olduğu gözlenmiştir. Yine bu çalışmada, plazma aldosteron seviyesi istirahatte 7 ikizde, egzersizde ise 8 ikizde sigara içende içmeye oranla daha yüksek saptanmış, bu yüksekliğin istirahatte %23, egzersizde ise %40' ulaştığı saptanmıştır (190). Ljungberg ve ark, nikotin ve başta kotinin'in olmak üzere nikotin metabolitlerinin insan umbilikal kord veninden elde edilen endotel hücre kültüründe anjiyotensin dönüştürücü enzim aktivitesine etkisini inceledikleri çalışmada, sigara içimi sırasındakine eş

konsantrasyonlarda nikotin ve kotinin, kotinin-N-oxide, nikotin-1'-N-Oksit, narkotinin ve trans-3'-hidroksikotinin gibi metabolitlerinin hem anjotesin konverting enzim ekspresyonunu hemde aktivitesini artırdığı gözlemiştir (191). Lida ve ark, sıçanlarda sigara maruziyeti ve nikotin etkisi ile ortaya çıkan serebral kan akımı bozulmasının anjiotensin tip 1 reseptör blokeri uygulanması ile azaltıldığını saptamışlardır (192). Günde 20 den fazla sigara içen olgularımızdaki anlamlı yüksek anjiotensin II düzeyleri, anjiotensin II molekülünün bilinen en güçlü vazokonstriktör ajanlardan biri olması nedeni ile aynı grupta gözlediğimiz kan basıncı artışında önemli rol oynamış olabilir. Öte yandan, sigara kullanımının yol açtığı artmış anjiotensin II düzeylerinin profibrotik, prokoagulan, prooksidan, proinflamatuvar ve direkt aterojenik etkileri ile henüz çok genç yaşta olan hastalarımızın, geleceğe dönük morbi-mortalite riskini artıracaklarını düşünmekteyiz (132,138).

Aterosklerozun erken döneminde ortaya çıkan endotel aktivasyonu sonucu sentezlenen adezyon molekülleri inflamatuvar hücrelerin intimal bölgeye göçünü kolaylaştırır (59,67,193). Damar duvarında aterosklerotik lezyonların oluşumunda inflamatuvar süreçlerin önemli rol oynadığı bilinmektedir (59-67). Çalışmamızda sigara içen olgularımızda içmeyen olgularımıza göre fibrinojen ve hs-CRP düzeylerinin istatistiksel anlamlılık düzeyine ulaşmamakla birlikte yüksek olduğunu, özellikle hs-CRP düzeylerinde bu artışın %20 lere kadar ulaştığını gözlemledik. Ayrıca, sigara içen olgularımızın lökosit sayılarının içmeyenlerden anlamlı derecede yüksek olduğu saptadık. On paket yıldan daha uzun süre sigara içen hastalarımızın fibrinojen ve hs-CRP düzeylerinin gerek sigara içmeyenlerden, gerekse 10 paket/yıl dan daha az sigara içenlerden anlamlı olarak yüksek olduğunu, paket/yıl olarak sigara tüketim miktarı arttıkça sigara içenlerin lökosit sayısının daha da yükseldiğini, günde 20 adetten fazla sigara içenlerde lökosit sayısının gerek sigara içmeyenlerden gerekse günde 20 adetten daha az sigara içenlerden anlamlı yüksek olduğunu belirledik. Sigara'nın içeriğindeki kimyasalların fenolden zengin glikoproteinlerinin makrofajları uyarıp TNF- α , interlökin-1, interlökin-6 gibi inflamatuvar sitokinleri salgılatması ve karbonmonoksite bağlı hipoksiyle sistemik inflamasyona yol açabileceği, bu yolla lökositlerin kemik iliğinden sistemik dolaşıma geçişini artırabileceği; ayrıca kronik sigara içicilerinde gizli kalmış stomatit, diş eti iltihabı, kronik bronşit ya da üst solunum yolu iltihaplarının inflamatuvar belirteçlerin düzeylerinin artmasına yol açabileceği öne sürülmüştür (194). Çalışma bulgularımıza benzer şekilde Fluoris ve ark, aktif veya pasif sigara maruziyetinin akut faz proteinlerinin düzeyini ve lökosit, lenfosit ve granülosit sayılarını en az bir saat süreyle yükselttiğini saptamışlardır (195). Fernandez ve ark, yaşları 16-70 arasında değişen 59.392 kadın ve 163.459 erkekten oluşan geniş olgu serilerinde, sigara içiminin kadınlarda lökosit

sayısını mm^3 de 1300, erkeklerde ise 1000 artırdığını belirlemişlerdir (194). Ruggiereo ve ark, 1073 kadın ve 1721 erkekte oluşan olgu serilerinde lökosit sayısının kardiyovasküler ölümlerin bağımsız belirleyicisi olduğunu, lökosit sayısının mm^3 de 6000'in üzerinde olduğu olgularda kardiyovasküler mortalite riskinin belirgin arttığını saptamışlardır (196). CRP inflamasyon durumlarında sentezi artan akut faz proteindir. Solunum sisteminde sigara maruziyetinin yol açtığı inflamasyonunun sonucunda ortaya çıkan IL- β and IL-6 üretim artışının, gen ekspresyonunu sağlayarak karaciğerden hatta yağ dokusundan CRP üretimini artırdığı gösterilmiştir (89). CRP, trombositlerin agregasyon ve sekresyon kapasitesini, ayrıca monositlerin uyarımını artırarak prokoagülan doku faktörü sentezini artırmaktadır, tüm bu etkilerinin yanında, CRP yüksekliği endotel disfonksiyonun gelişimine de katkıda bulunmaktadır (92,93). Amerikan Kalp Derneği 3 mg/L'nin üzerindeki CRP değerlerinin varlığını, kardiyovasküler hastalık gelişimi açısından yüksek riskli durum olarak tanımlamıştır (197). Diğer bir akut faz reaktanı olan fibrinojen, ağırlıklı olarak karaciğerde ve az miktarda da trombositlerde sentezlenmektedir. Endotel hasarı sonrası trombositlerin hasarlı bölgeye yapışmasında fibrinojenin kolaylaştırıcı rol oynadığı saptanmıştır. Fibrinojen artışı, koroner arter hastalığında, akut koroner sendrom gelişmesinde önemli risk faktörlerinden biridir (125). Çalışmamızda, özellikle 10 paket/yıldan daha fazla sigara tüketenlerde ve günde 20 den fazla sigara içenlerde hs-CRP ve fibrinojen düzeylerini yüksek saptamış olmamız, tıpkı lökosit artışının düşündürdüğü gibi uzun süreli sigara kullanımının hastalarımızda sistemik bir inflamatuvar gelişimine yol açtığını düşündürmüştür. Bu bağlamda, akut sigara içiminin fibrinojen düzeylerini 9.4 mg/dl, hs-CRP düzeylerini 0.13 mg/dl yükselttiği belirlenmiştir (198). Çalışma bulgularımıza benzer şekilde Lowe ve ark, sigara inflamasyon ilişkisinin sigara kullanım dozuna bağlı olduğunu göstermişlerdir. Bu çalışmada, sigara kullanmayan yeni başlamış İngiliz erkek bireylerde 1.13 mg/dl olan CRP düzeylerinin, günde 1-14 adet sigara içenlerde 1.87 mg/L, günde 15-24 adet sigara içenlerde 2.32 mg/L ve nihayet günde 25 den fazla sigara içenlerde 2.05 mg/L ye yükseldiğini saptanmıştır (199). Tüm bu bulguların yanı sıra, çalışmamızda veriler arasındaki çoklu ilişkilerin değerlendirilmesinde; sigara kullanma durumu ile lökosit sayısının, paket/yıl olarak sigara tüketim miktarı ile fibrinojen düzeylerinin, yıl olarak sigara kullanım süresi ile hem fibrinojen hemde hs-CRP düzeylerinin pozitif ilişkili olduğunu saptamış olmamız, sigara kullanımının olgularımızda kronik inflamatuvar bir duruma yol açmış olduğu düşüncemizi desteklemekte, sigara kullanımının sonucu olan bu kronik inflamasyonun, anjiyotensin II artışı ile birlikte hastalarımızın ileriki yıllardaki kardiyovasküler risklerini daha da artırabileceği düşüncemizi güçlendirmektedir.

Çalışma verilerimiz, bizim olgularımızda sigara kullanımının demir dengesi üzerine

belirgin bir etkisi olmadığını, trombosit sayı ve indekslerinin sigara içiminden belirgin etkilenmediğini ortaya koymuştur. Çok belirgin olmamakla birlikte sigara içen olgularımızın serum ferritin düzeylerinin daha düşük olması, üstelik bu durumun hs-CRP düzeyi sigara içenlerde daha yüksek bulunmuşken ortaya çıkması, sigara içen olgularımızın ferritin düzeyindeki düşüklüğün sigaranın santral yolla yol açtığı iştah azalmasının sonucu gelişen beslenme bozukluğu ile ilişkili gelişmiş olabileceğini düşündürmektedir (166,168). Sigara içen olgularımızın ortalama eritrosit hacimlerinin daha büyük olması, paket/yıl olarak daha fazla sigara tüketen olgularımızda ve bir günde 20 adetten daha fazla sigara içenlerde eritrosit hacimlerinin daha büyük olmasının nedeni de sigara içen olgularımızda muhtemel iştah azlığı-beslenme bozukluğu sonucu ortaya çıkan ancak istatistiksel anlamlılığa ulaşmamış olan B12 vitamini ve folik asit düşüklüğü olabilir (166,168,171).

Sigara içmeyen olgularımıza göre sigara içen olgularımızın serum kreatinin düzeylerinin anlamlı düşük, glomerüler filtrasyon hızlarının ise anlamlı yüksek olduğunu saptadık. Sigara içen olgularımızın günlük idrarla albumin ve protein atılımlarının da istatistiksel anlamlılık düzeyine ulaşmamakla birlikte, sigara içmeyen olgularımıza göre sırasıyla %34 ve % 20 oranında daha fazla olduğunu belirledik. Sigara içen olgularımızdaki serum kreatinin düşüklüğü, sigara içen olgularımızdaki anlamlı serum albumin ve ürik asit düşüklüğü, ayrıca anlamlılık sınırına ulaşmasa da sigara içen olgularımızdaki daha düşük ferritin, B12 vitamini ve folik asit düzeyleri ile birlikte değerlendirildiğinde sigaranın iştah azaltıcı etkisi ile gelişen beslenme bozukluğuna bağlı olabilir (166,168). Glomerüler filtrasyon hızı, serum kreatinin değerinden farklı olarak nefronun mevcut toksinleri filtre etme yeteneğinin bir göstergesidir. Sigara içen olgularımızın glomerül filtrasyon hızının yüksek olmasında, artmış anjiotensin II düzeyleri sonucu ortaya çıkan hiperfiltrasyon etkili olmuş olabilir. Sigara içen olgularımızda, sistolik ve diyastolik kan basınçlarının yani sistemik dolaşımdaki basıncın daha düşük olmasına rağmen glomerüler filtrasyon hızının yüksek bulunması da bu görüşümüzü desteklemektedir. Anjiotensin II reseptörlerine bağlanmak yolu ile etkilerini sergiler. Glomerül efferent arteriol duvarı, nefronda anjiotensin tip I reseptörlerinin en yoğun olarak yerleştiği bölgedir. Anjiotensin II nin arttığı durumlarda, efferent arterioldeki belirgin vazokonstriksiyonla sistemik kan basıncı değerinden bağımsız olarak glomerüler basınç artar ve hiperfiltrasyon gelişir (136,200). Hastalarımızda saptadığımız idrarla albumin ve protein atılım artışında da, renin-anjiotensin sistem aktivasyonu sonucu ortaya çıkan hemodinamik etkilenme sorumlu olabilir. İdrarla albumin atılım artışı, ileride gelişebilecek renal fonksiyon bozukluğunun en önemli ön-

gödürücülerinden olup, RENAAL çalışmasının sonuçları tedavi ile idrar albumin atılımının % 50 azaltılmasının son dönem böbrek hastalığı gelişim riskini yaklaşık %45 azaltabileceğini ortaya koymuştur (200). Yoon ve ark, çalışmamıza aldığımız olgularımıza benzer şekilde, tanı konulmuş hastalığı veya ilaç kullanım öyküsü olmayan 35.288 bireyi değerlendirdikleri çalışmalarında sigara içmeyen olgulara göre sigara içen olgularında glomerüler filtrasyon hızını anlamlı yüksek bulmuşlardır. Yine bu çalışmada, sigara içenlerin protein atılımlarının içmeyenlerden anlamlı yüksek olduğu saptanmıştır (201). 10 paket/yıldan daha fazla sigara kullanımı olan olgularımızda, glomerüler filtrasyon hızının 10 paket yıldan az sigara kullanmış olan olgularımıza göre azalmış olması başlangıçta hemodinamik olan nefron etkilenmesinin sigara maruziyetinin süre ve şiddeti ile ilişkili olarak yapısal bozulmaya progrese olduğunu düşündürmektedir. Kronik ve aşırı sigara tüketiminin ortaya çıkardığı uzun yıllara yayılan ve süreklilik kazanan sempatik aktivasyonun böbrek kan akımını giderek daha bozması sonucu gelişen nefron iskemisi ve sürekli renin anjiyotensin aktivasyonunun kolaylaştırdığı artmış glomerulo-tübüler fibroz'un ortaya çıkardığı yapısal bozulmanın yıllar içinde hemodinamik bozulmanın önüne geçtiğini görülmektedir (202,203). Çalışmamızda veriler arasındaki çoklu ilişkilerin incelemesinde sigara içimi ile glomerüler filtrasyon hızının pozitif ilişkili olmasına karşın, paket/yıl olarak sigara tüketim miktarı artışı ve günlük içilen sigara adedi ile glomerüler filtrasyon hızının negatif ilişkili bulunmuş olması da, sigara kullanımının şiddet ve süresi arttıkça renal yapısal bozulmanın belirginleştiğini düşüncemizi desteklemektedir. Öte yandan sigaradaki ağır metallerin de nefron hasarı gelişimde rol aldığı, sigara içenlerin serum kurşun ve kadmiyum düzeyleri içmeyenlerden %30-50 daha yüksek olduğu, kronik kadmiyuma maruziyetinin IgA nefropatisinin progresyonunu hızlandırdığı bildirilmiştir (149) Yine IgA nefropatili olguların değerlendirildiği bir çalışmada sigara içmeyenlere göre 15 paket/yıl üzerinde sigara içen bireylerde renal hastalık progresyonunun beş kat hızlandığı gösterilmiştir (153). Kuzey Avrupa kökenli 455 Amerikalı'nın değerlendirildiği çalışmada sigara içenlerde glomerüler filtrasyon hızı azalmasının, içmeyenlere göre daha hızlı olduğu belirlenmiştir (204). Yoon ve ark, önceden mevcut renal fonksiyon bozukluğu olanlarda sigara kullanımının renal fonksiyonlardaki bozulmayı hızlandırdığı saptanmıştır (201).

Özetle bilinen bir hastalığı olmayan, herhangi bir ilaç kullanmayan, yaş ortalamaları 34 yıl gibi oldukça genç erkek olgularımızda, sigara kullanımının, paket/yıl olarak tüketilen sigara miktarı ve günlük tüketilen sigara sayısı ile ilişkili olarak lipid profilini aterosklerik yönde bozduğunu, nutrisyonel parametreleri olumsuz etkilediğini, inflamatuvar göstergeleri

ve anjiotensin II düzeylerini artırdığını gözlemledik. Sigara kullanımı ile obezite birlikteliğinin inflamatuvar göstergelerin düzeyini daha belirgin artırdığını saptadık. Benzer şekilde sigara kullanımının doz ve süre ile ilişkili olarak önceleri daha çok hemodinamik yolla, ama zaman içinde yapısal bozulma ile nefron yapı ve fonksiyonun bozduğunu belirledik. Bu durum, sigara kullanımının yaygın bir alışkanlık olduğu ülkemizde aterosklerotik hastalık gelişim riskinin, inme ve infarktüse bağlı morbi-mortalitenin azaltılabilmesi için sigara-tütün kullanımını özendirici her türlü faaliyetin ve pasif sigara maruziyetini engelleme yönündeki çabaların daha da artırılması; sigara-tütün ürünleri kullanımı ile savaşın daha organize ve kuvvetli şekilde sürdürülmesi gerektiğini ortaya koymaktadır.

SONUÇLAR

Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Nefroloji Bilim Dalı Kliniği'nde kesitsel ve kontrollü olarak gerçekleştirdiğimiz çalışmamıza; hiç sigara kullanmamış, bilinen akut-kronik hiçbir hastalığı olmayan, yaşları 19-54 yıl arasında değişen, VKİ değerleri 18.5-35 kg/m² ve GFH değerleri ≥ 60 ml/dk/1.73m² olan 48 sağlıklı erkek gönüllü ile en az üç yıldır sigara içmekte olan, bilinen akut-kronik hiçbir hastalığı olmayan, ilaç kullanmayan yaşları 19-54 yıl arasında değişen, VKİ değerleri 18.5-35 kg/m² ve GFH değerleri ≥ 60 ml/dk/1.73m² olan 134 sağlıklı erkek gönüllü alınarak sigara kullanımının metabolik yapı, renin-anjiyotensin sistem aktivasyonu, inflamasyon göstergeleri ve nefron fonksiyonlarına etkisi araştırıldı.

1. Yaş ortalamaları yaklaşık 34 yıl gibi oldukça genç hastalardan oluşan sigara içen olgularımızda, ortalama yaşları yine 34 yıl olan sigara içmeyen olgularımıza göre bel çevresi ve VKİ'nin anlamlı derecede düşük olduğunu belirledik. Sigara içen olgularımızdaki bel çevresi kısılalığı ve VKİ düşüklüğüne, AKŞ, albumin, ürik asit, kreatinin düzeylerindeki anlamlı düşüklüğün; B12 vitamini, folik asit ve ferritin düzeylerindeki düşüklüğün eşlik etmesi, sigaranın bu olguların iştahını azaltarak beslenme durumlarını bozduğunu düşündürmüştür.
2. Sigara içen olgularımızda sigara içmeyenlere göre AKŞ ve ürik asit düzeylerinin anlamlı düşük olduğunu; iki grubun total kolesterol, trigliserit, LDL-Kolesterol, HDL-Kolesterol, insülin düzeyleri ve insülin duyarlıklarının ise birbirine benzer olduğunu; paket/yıl olarak sigara kullanım miktarı arttıkça AKŞ, total kolesterol, LDL-Kolesterol düzeylerinin anlamlı yükseldiğini; ayrıca günlük içilen sigara sayısı arttıkça özellikle trigliserit düzeyinde belirgin artış olduğunu gözledik. Paket/

yıl olarak sigara kullanım miktarı artıkça total kolesterol ve LDL-Kolesterol düzeylerinin; sigara kullanım süresi uzadıkça açlık kan şekeri, total kolesterol ve LDL-Kolesterol düzeylerinin arttığını belirledik. Bu durum sigaranın tüketim miktarı ve süresi ile ilgili olarak metabolik yapıyı olumsuz etkilediğini düşündürmüştür.

3. Sigara içen bireyleri VKİ'lerine göre gruplayıp değerlendirdiğimizde daha kilolu olan olgularda, sigaranın metabolik yapı üzerindeki olumsuz etkilerinin arttığını gözlemledik.
4. Sigara içmeyen olgularımıza göre sigara içen olgularımızda hafif artmış olan anjiyotensin II düzeylerinin, günde 20 den daha fazla sigara içen olgularımızda gerek sigara içmeyenlere gerekse günde 20 adetten daha az sigara içenlere göre ileri derecede anlamlı olarak artmış olduğunu, günlük içilen sigara adedi ile anjiyotensin II düzeyleri arasında pozitif doğrusal ilişki olduğunu belirledik. Bu durum sigara içiminin renin-anjiyotensin sistemini aktive ettiğini düşündürmüştür.
5. Sigara içen olgularımızın lökosit sayılarının içmeyenlerden anlamlı derecede yüksek olduğu, on paket yıldan daha uzun süre sigara içen olgularımızın fibrinojen ve hs-CRP düzeylerinin gerek sigara içmeyenlerden gerekse on paket yıldan daha az sigara içenlerden yüksek olduğunu; günde 20 adetten fazla sigara içenlerde lökosit sayısının gerek sigara içmeyenlerden gerekse günde 20 adetten daha az sigara içenlerden anlamlı yüksek olduğunu; sigara kullanma durumu ile lökosit sayısının, paket/yıl olarak sigara tüketim miktarı ile fibrinojen düzeylerinin, yıl olarak sigara kullanım süresi ile hem fibrinojen hemde hs-CRP düzeylerinin pozitif ilişkili olduğunu belirledik. Tüm bu bulgular sigara kullanımının olgularımızda kronik inflamatuvar bir duruma yol açmış olduğu düşündürmüştür.
6. Sigara içen olgularımızın GFH değerlerinin anlamlı derecede, günlük idrarla albumin ve protein atılımlarının da istatistiksel anlamlılık düzeyine ulaşmamakla birlikte yüksek olduğunu saptadık. 10 paket/yıldan daha fazla sigara kullanımı olan olgularımızda, GFH değerinin daha az sigara kullanmış olan olgularımıza göre düşük bulduk. Bu durum, başlangıçta hemodinamik olan nefron etkilenmesinin sigara maruziyetinin süre ve şiddeti ile ilişkili olarak yapısal bozulmaya progrese olduğunu düşündürmektedir.

ÖZET

Sigara kullanımının metabolik yapıyı bozarak aterosklerotik hastalık gelişim riskini artırdığı öne sürülmüştür. Ancak, günümüze kadar gerçekleştirilen çalışmalarda, diyabet, hipertansiyon gibi eşlik eden hastalıklar ve ateroskleroz gelişimini etkileyen diğer risk faktörlerinin varlığının genellikle dışlamamış olması, sigaranın metabolik yapı-ateroskleroz üzerine bağımsız etkilerini belirlemeyi zorlaştırmaktadır. Bu nedenle, bilinen herhangi bir hastalığı olmayan sağlıklı erkek gönüllülerde sigara kullanımının metabolik yapı, renin-anjiyotensin sistemi, inflamasyon göstergeleri ve nefron fonksiyonuna etkisi araştırmayı amaçladık.

Sigara içen olgularımızın bel çevresi ($p=0.017$), VKİ ($p=0.035$), AKŞ ($p=0.007$), ürik asit ($p=0.013$), albumin ($p=0.003$), kreatinin ($p=0.007$) düzeyleri anlamlı düşük; GFH ($p=0.013$), lökosit ($p<0.001$) ve ortalama eritrosit hacimleri ($p<0.001$) yüksek bulundu. On paket/yıldan daha fazla sigara içen olgularımıza göre daha fazla sigara içen olgularımızın albumin düzeyleri ($p<0.05$) düşük, nabız sayısı ($p<0.005$), fibrinojen ($p<0.005$) ve hs-CRP ($p<0.005$) düzeyleri yüksek bulundu. Günde 20 adetten daha az sigara içen olgularımıza göre daha fazla sigara içen olgularımızın anjiyotensin II ($p<0.005$) ve lökosit sayıları ($p<0.05$) daha yüksek bulundu. Paket yıl olarak sigara tüketim miktarı ile fibrinojen ($r=0.341$), total kolesterol ($r=0.218$), LDL-kolesterol düzeyleri ($r=0.213$) pozitif; albumin($r=-0.213$) ve GFH ($r=-0.191$) düzeyleri negatif ilişkili bulundu.

Sonuçlarımız, bilinen bir hastalığı olmayan, yaş ortalamaları 34 yıl gibi oldukça genç erkek olgularımızda, sigara kullanımının, paket/yıl olarak tüketilen sigara miktarı ve günlük tüketilen sigara sayısı ile ilişkili olarak lipid profilini aterojenik yönde bozduğunu, nutrisyonel

parametreleri olumsuz etkilediğini, inflamatuvar göstergeleri ve anjiotensin II düzeylerini artırdığını, nefron fonksiyonlarını bozduğunu ortaya koymaktadır.

Anahtar Kelimeler: Sigara, nikotin, ateroskleroz, dislipidemi

THE CIGARETTES EFFECTS OF SERUM LIPID AND METHABOLIC STRUCTURE

SUMMARY

It has been suggested that smoking increases the risk of atherosclerosis by disturbing the metabolism. Comorbidities like diabetes and hypertension and other risk factors for atherosclerosis can't be excluded in recent studies. Thus it makes difficult to define independent effects of smoking on metabolic structure-atherosclerosis. For this reason, we proposed to search about the effects of cigarette smoking on metabolic structure, renin-angiotensin system, inflammatory markers and nephron function in healthy men.

In smoking cases waist circumference ($p=0.017$), BMI ($p=0.035$), fasting blood glucose ($p=0.007$), uric acid ($p=0.013$), albumin ($p=0.003$), creatinin ($p=0.007$) levels were found significantly low; GFR ($p=0.013$), leukocyte ($p<0.001$) and mean erythrocyte volume ($p<0.001$) levels were found significantly high. When we compared smokers less than ten pocket-years and more than ten pocket-years we found that in second group of cases albumin levels were low ($p <0.05$) and heart rate ($p<0.005$), fibrinogen ($p<0.005$) and hs-CRP ($p<0.005$) levels were significantly high. In cases smoking more than twenty cigarettes daily comparing to cases smoking less than twenty cigarettes daily angiotensin II ($p<0.005$), leukocyte ($p<0.05$) levels were found significantly high. Cigarette smoking based on pocket-years and fibrinogen ($r=0.341$) total cholesterol ($r=0.281$) LDL levels ($r=0.213$) are found to be positively related albumin ($r=-0.213$), GFR ($r=-0.191$) levels are found to be negatively related.

Our results showed that in our meanly thirty four years aged young healty men cases cigarettes smoking disturbs lipid profile, effects nutritional parameters negatively, increases inflammatory markers and angiotension II levels and disturbs nephron functions with related to cigarette consumption daily based on pocket-years.

Key words: Cigarette, nicotine, atherosclerosis, dyslipidemia

KAYNAKLAR

1. Grzybowski A. The history of antitobacco actions in the last 500 years. Part II. Medical actions. *Przegl Lek* 2006;63:1131-40.
2. Thom T, Haase N, Rosamond W, et al. Heart disease and stroke statistics-2006 update: a report from the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. *Circulation* 2006;113:85-151.
3. CREDIT Süleymanlar G. www.tsn.org.tr (Erişim tarihi: 10.07.2013).
4. Ambrose J.A, Barua R.S. The pathophysiology of cigarette smoking and cardiovascular disease. An update. *J Am Coll Cardiol* 2004;43:1731-7.
5. Jiloha R.C. Biological basis of tobacco addiction: Implications for smoking-cessation treatment. *Indian J Psychiatry* 2010;52:301-7.
6. Maliyandi V, Seller EM, Tyndale RF. Implications of CYP2A6 genetic variation for smoking behaviors and nicotine dependence. *Clin Pharmacol Ther* 2005;77:145-58.
7. Benowitz NL. Neurobiology of nicotine addiction: Implications for smoking cessation. *Am J Med* 2008;121:s3-10.
8. Njolstad I, Arnesen E, Lund-Larsen PG. Smoking, serum lipids, blood pressure and sex differences in myocardial infarction. *Circulation* 1996;93:450-6.
9. Heeringa J, Kors JA, Hofman A, van Rooij FJ, Witteman JC. Cigarette smoking and risk of atrial fibrillation: The Rotterdam Study. *Am Heart J* 2008;156:1163-9.
10. Suskin N, Sheth T, Negassa A, Yusuf S. Relationship of current and past smoking to mortality and morbidity in patients with left ventricular dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 2001;37:1677-82.
11. Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, Dans T, Avezum A, Lanas F et al. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet* 2004;364:937-52.
12. Cryer PE, Haymond MW, Santiago JV, Shah SD. Norepinephrine and epinephrine release and adrenergic mediation of smoking-associated hemodynamic and metabolic events. *N Engl J Med* 1976;295:573-7.
13. Narkiewicz K, van de Borne PJ, Hausberg M, Cooley RL, Winniford MD, Davison DE, et al. Cigarette smoking increases sympathetic outflow in humans. *Circulation* 1998;98:528-34.

14. Okamura T, Toda N. Mechanisms underlying nicotine-induced relaxation in dog saphenous arteries. *Eur J Pharmacol* 1994;263:85-91.
15. Narkiewicz K, Maraglino G, Biasion T, Rossi G, Sanzuol F, Palatini P. Interactive effect of cigarettes and coffee on daytime systolic blood pressure in patients with mild essential hypertension. HARVEST Study Grup (Italy). Hypertension Ambulatory Recording VEnetiaSTudy. *J Hypertens* 1995;13:965-70.
16. Benowitz NL, Sharp DS. Inverse relation between serum cotinine concentration and blood pressure in cigarette smokers. *Circulation* 1989;80:1309-12.
17. Kool MJ, Hoeks AP, Struijker Boudier HA, Reneman RS, Van Bortel LM. Short and longterm effects of smoking on arterial wall properties in habitual smokers. *J Am Coll Cardiol* 1993;22:1881-6.
18. Klein LW, Ambrose J, Pichard A, Holt J, Gorlin R, Teichholz LE. Acute coronary hemodynamic response to cigarette smoking in patients with coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 1984;3:879-86.
19. Quillen JE, Rossen JD, Oskarsson HJ, Minor RL Jr, Lopez AG, Winniford MD. Acute effect of cigarette smoking on the coronary circulation: Constriction of epicardial and resistance vessels. *J Am Coll Cardiol* 1993;22:642-7.
20. Winniford MD, Wheelan KR, Kremers MS, Ugolini V, van den Berg E Jr, Niggemann EH, et al. Smoking-induced coronary vasoconstriction in patients with atherosclerotic coronary artery disease: evidence for adrenergically mediated arteriolar changes in coronary artery tone. *Circulation* 1986;73:662-7.
21. Howard G, Wagenknecht LE, Burke GL, Diez-Roux A, Evans GW, McGovern P, et al. Cigarette Smoking and Progression of Atherosclerosis The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *JAMA* 1998;279:119-24.
22. Hartge M, Pharm B, Kintscher U, Unger T. Endothelial dysfunction and its role in diabetic vascular disease. *Endocrinol Metab Clin N Am* 35 551-60.
23. Davignon J, Ganz P. Role of endothelial dysfunction in atherosclerosis. *Circulation* 2004;109:27-32.
24. Schächinger V, Britten MB, Elsner M, Walter DH, Scharrer I, Zeiher AM. A positive family history of premature coronary artery disease is associated with impaired endothelium-dependent coronary artery blood flow regulation. *Circulation* 1999;100:1502-8.
25. Lieberman EH, Gerhard MD, Uehata A, Selwyn AP, Ganz P, Yeung AC, 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;78:1210-4.
26. Celermajer DS, Sorensen KE, Spiegelhalter DJ, Georgakopoulos D, Robinson J, Deanfield JE. Aging is associated with endothelial dysfunction in healthy men years before the age-related decline in women. *J Am Coll Cardiol* 1994;24:471-6.
27. Egashira K, Inou T, Hirooka Y, Kai H, Sugimachi M, Suzuki S, et al. Effects of age on endothelium-dependent vasodilation of resistance coronary artery by acetylcholine in humans. *Circulation* 1993;88:77-81.
28. Ghiadoni L, Donald AE, Cropley M, Mullen MJ, Oakley G, Taylor M, et al. Mental stress induces transient endothelial dysfunction in humans. *Circulation* 2000;102:2473-8.
29. Spieker LE, Hürlimann D, Ruschitzka F, Corti R, Enseleit F, Shaw S, et al. Mental stress induces prolonged endothelial dysfunction via endothelin-A receptors. *Circulation* 2002;105:2817-20.

30. Quyyumi AA, Dakak N, Andrews NP, Husain S, Arora S, Gilligan DM et al. Nitric oxide activity in the human coronary circulation. Impact of risk factors for coronary atherosclerosis. *J Clin Invest* 1995;95:1747-55.
31. Böger RH, Bode-Böger SM, Thiele W, Junker W, Alexander K, Frölich JC, et al. Biochemical evidence for impaired nitric oxide synthesis in patients with peripheral arterial occlusive disease. *Circulation* 1997;95:2068-74.
32. Diodati JG, Dakak N, Gilligan DM, Quyyumi AA. Effect of atherosclerosis on endothelium-dependent inhibition of platelet activation in humans. *Circulation* 1998;98:17-24.
33. Tiefenbacher CP, Bleeke T, Vahl C, Amann K, Vogt A, Kübler W. Endothelial dysfunction of coronary resistance arteries is improved by tetrahydrobiopterin in atherosclerosis. *Circulation* 2000;102:2172-9.
34. Böger RH, Bode-Böger SM, Szuba A, Tsao PS, Chan JR, Tangphao O, et al. Asymmetric dimethylarginine (ADMA): a novel risk factor for endothelial dysfunction: its role in hypercholesterolemia. *Circulation* 1998;98:1842-7.
35. Valkonen VP, Päivä H, Salonen JT, et al. Risk of acute coronary events and serum concentration of asymmetrical dimethylarginine. *Lancet* 2001;358:2127.
36. Ito A, Tsao PS, Adimoolam S, Kimoto M, Ogawa T, Cooke JP. Novel mechanism for endothelial dysfunction: dysregulation of dimethylarginine dimethylaminohydrolase. *Circulation* 1999;99:3092-5.
37. Mangin EL, Jr, Kugiyama K, Nguy JH, Kerns SA, Henry PD. Effects of lysolipids and oxidatively modified low density lipoprotein on endothelium-dependent relaxation of rabbit aorta. *Circ Res* 1993;72:161-6.
38. Vergnani L, Hatik S, Ricci F, Passaro A, Manzoli N, Zuliani G, et al. Effect of native and oxidized low-density lipoprotein on endothelial nitric oxide and superoxide production: key role of L-arginine availability. *Circulation* 2000;101:1261-6.
39. Kaye DM, Ahlers BA, Autelitano DJ, Chin-Dusting JP. In vivo and in vitro evidence for impaired arginine transport in human heart failure. *Circulation* 2000;102:2707-12.
40. Boulanger CM, Scoazec A, Ebrahimian T, Henry P, Mathieu E, Tedgui A, et al. Circulating microparticles from patients with myocardial infarction cause endothelial dysfunction. *Circulation* 2001;104:2649-52.
41. Liuba P, Karnani P, Pesonen E, Paakkari I, Forslid A, Johansson L, et al. Endothelial dysfunction after repeated *Chlamydia pneumoniae* infection in apolipoprotein E-knockout mice. *Circulation* 2000;102:1039-44.
42. Beckman JA, Thakore A, Kalinowski BH, Harris JR, Creager MA. Radiation therapy impairs endothelium-dependent vasodilation in humans. *J Am Coll Cardiol* 2001;37:761-5.
43. Chow AY, Chin C, Dahl G, Rosenthal DN. Anthracyclines cause endothelial injury in pediatric cancer patients: a pilot study. *J Clin Oncol* 2006;24:925-8.
44. Halliwell B, Gutteridge JM, Cross CE. Free radicals, antioxidants, and human disease: where are we now? *J Lab Clin Med* 1992;119:598-620.
45. Neunteufl T, Heher S, Kostner K, Mitulovic G, Lehr S, Khoschsorur G, et al. Contribution of Nicotine to Acute Endothelial Dysfunction in Long-Term Smokers. *J Am Coll Cardiol* 2002;39:251-6.
46. Nakamura S, Kimura M, Goto C, Noma K, Yoshizumi M, Chayama K, et al. Cigarette smoking abolishes ischemic preconditioning-induced augmentation of endothelium-dependent vasodilation. *Hypertension* 2009;53:674-81.

47. Carty CS, Soloway PD, Kayastha S, Bauer J, Marsan B, Ricotta JJ, et al. Nicotine and cotinine stimulate secretion of basic fibroblast growth factor and affect expression of matrix metalloproteinases in cultured human smooth muscle cells. *J Vasc Surg* 1996;24:927-34.
48. Stefanadis C, Vlachopoulos C, Tsiamis E, Diamantopoulos L, Toutouzas K, Giatrakos N et al. Unfavorable effects of passive smoking on aortic function in men. *Ann Intern Med.* 1998; 128: 426-34.
49. Fagerberg B, Bokemark L, Hulthe J. The metabolic syndrome, smoking and antibodies to oxidized LDL in 58-year-old clinically healthy men. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2001;11:227-35.
50. Linna MS, Ahotupa M, Irjala K, Pöllänen P, Huhtaniemi I, Mäkinen J, et al. Smoking and low serum testosterone associates with high concentration of oxidized LDL. *Ann Med* 2008;40:634-40.
51. Moriguchi EH, Fusegawa Y, Tamacchi H, Goto Y. Effects of smoking on HDL subfractions in myocardial infarction patients: effects on lecithin cholesterol acyl transferase and hepatic lipase. *Clin Chim Acta* 1990;195:139-43.
52. Facchini FS, Hollenback CB, Jeppesen J, Chen Y-D, Reaven GM. Insulin resistance and cigarette smoking. *Lancet* 1992;339:1128-30.
53. Benowitz NL. Pharmacologic aspects of cigarette smoking and nicotine addiction. *N Engl J Med* 1988;319:1318-30.
54. Chajek-Shaul T, Berry EM, Ziv E, Friedman G, Stein O, Scherer G, et al. Smoking depresses adipose lipoprotein lipase response to oral glucose. *Eur J Clin Invest* 1990;20:299-304.
55. Eliasson B, Attvall S, Taskinen M-R, Smith U. The insulin resistance syndrome in smokers is related to smoking habits. *Arterioscler Thromb* 1994;14:1946-50.
56. Freeman DJ, Caslake MJ, Griffin BA, Hinnie J, Tan CE, Watson TD, et al. The effect of smoking on post-heparin lipoprotein and hepatic lipase, cholesterol ester transfer protein and lecithin: cholesterol acyl transferase activities in human plasma. *Eur J Clin Invest* 1998;28:584-91.
57. Pittilo RM, Woolf N. Cigarette smoking as a risk factor for atherosclerosis. *J Smoking Related Dis* 1994;5:43-47.
58. Griffin BA, Freeman DJ, Tait GW, Thomson J, Caslake MJ, Packard CJ, et al. Role of plasma triglyceride in the regulation of plasma low density lipoprotein (LDL) subfractions: relative contribution of small dense LDL to coronary heart disease risk. *Atherosclerosis* 1994;106:241-53.
59. Killburn KH. Stop inhaling smoke: prevent coronary heart disease. *Arch Environ Health* 2003;58:68-73.
60. Joseph LW. Immunological response to oxidized LDL. *Atherosclerosis* 1997;131:9-11.
61. Craig WY, Palomaki GE, Haddow JE. Cigarette smoking and serum lipid and lipoprotein concentrations: an analysis of published data. *Br Med J* 1989;298:784-8.
62. Freeman DJ, Griffin BA, Murray E, Lindsay GM, Gaffney D, Packard CJ, 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;23:630-40.
63. Shennan NM, Seed NM, Wynn V. Variation in serum lipid and lipoprotein levels associated with changes in smoking behavior in nonobese Caucasian males. *Atherosclerosis* 1985;58:17-25.
64. McCall MR, van den Berg JJM, Kuypers FA, Tribble DL, Krauss RM, Knoff LJ, et al. Modification of LCAT activity and HDL structure: new links between cigarette smoke and coronary heart disease. *Arterioscler Thromb* 1994;14(2):248-53.

65. Azad K, Court S, Parkin JM, Laker MF, Alberti KG. Lipid levels in schoolchildren in North East England : effects of feeding and age. *Ann Clin Biochem* 1994;31:233-9.
66. Stary HC, Chandler AB, Dinsmore RE, Fuster V, Glagov S, Insull W Jr, 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, AmericanHeartAssociation. *Circulation* 1995;92:1355-74.
67. Stary HC, Chandler B, Glagov S, Guyton JR, Insull W Jr, Rosenfeld ME, et al. A definition of initial, fatty streak, and intermediate lesions of atherosclerosis: a report from theCommittee on Vascular Lesions ofthe Council on Arteriosclerosis, American HeartAssociation. *Circulation* 1994;89:2462-78.
68. van der Wal AC, Becker AE, van der Loos CM, Das PK. Site of intimal rupture or erosion of thrombosed coronary atherosclerotic plaques is characterized by an inflammatory process irrespective of the dominant plaque morphology. *Circulation* 1994;89:36-44.
69. Dai G, Kaazempur-Mofrad MR, Natarajan S, Zhang Y, Vaughn S, Blackman BR, et al. Distinct endothelial phenotypes evoked by arterial waveforms derived from atherosclerosis susceptible and resistant regions of human vasculature. *Proc Natl Acad Sci USA* 2004;101:14871-6.
70. Massberg S, Brand K, Gruner S, Page S, Müller E, Müller I, et al. A critical role of platelet adhesion in the initiation of atherosclerotic lesion formation. *J Exp Med* 2002;196:887-96.
71. Boring L, Gosling J, Cleary M, Charo IF. Decreased lesion formation in CCR2^{-/-} mice reveals a role for chemokines in the initiation of atherosclerosis. *Nature* 1998;394:894-7.
72. Gu L, Okada Y, Clinton SK, Gerard C, Sukhova GK, Libby P, et al. Absence of monocyte chemoattractant protein-1 reduces atherosclerosis in low density lipoprotein receptor-deficient mice. *Mol Cell* 1998;2:275-81.
73. Lesnik P, Haskell CA, Charo IF. Decreased atherosclerosis in CX3CR1^{-/-} mice reveals a role for fractalkine in atherogenesis. *J Clin Invest* 2003;111:333-40.
74. Veillard NR, Kwak B, Pelli G, Mulhaupt F, James RW, Proudfoot AE, et al. Antagonism of RANTES receptors reduces atherosclerotic plaque formation in mice. *Circ Res* 2004;94:253-61.
75. Lutters BC, Leeuwenburgh MA, Appeldoorn CC, Molenaar TJ, van Berkel TJ, Biessen EA. Blocking endothelial adhesion molecules: a potential therapeutic strategy to combat atherogenesis. *Curr Opin Lipidol* 2004;15:545-52.
76. Smith JD, Trogan E, Ginsberg M, Grigaux C, Tian J, Miyata M. Decreased atherosclerosis in mice deficient in both macrophage colony-stimulating factor (op) and apolipoprotein E. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1995;92:8264-8.
77. Peiser L, Mukhopadhyay S, Gordon S. Scavenger receptors in innate immunity. *Curr Opin Immunol* 2002;14:123-8.
78. Janeway CA Jr, Medzhitov R. Innate immunerecognition. *Annu Rev Immunol* 2002;20:197- 216.
79. Jones CB, Sane DC, Herrington DM. Matrix metalloproteinases: a review of their structure and role in acute coronary syndrome. *Cardiovasc Res* 2003;59:812-23.
80. Liu J, Sukhova GK, Sun JS, Xu WH, Libby P, Shi GP. Lysosomal cysteine proteases in atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2004;24:1359-66.
81. Wilhelmsen L, Svärdsudd K, Korsan-Bengtson K, Larsson B, Welin L, Tibblin G. Fibrinogen as a risk factor for stroke and myocardial infarction. *N Engl J Med* 1984;311:501-5.

82. Liuzzo G, Biasucci LM, Rebuffi AG, Gallimore JR, Caligiuri G, Lanza GA, et al. Plasma protein acute-phase response in unstable angina is not induced by ischemic injury. *Circulation* 1996;94:2373-80.
83. Lee DS, Larson MG, Lunetta KL, Dupuis J, Rong J, Keaney JF Jr et al. Clinical and genetic correlates of soluble P-selectin in the community. *J Thromb Haemost* 2008;6:20-31.
84. Carter AM, Anagnostopoulou K, Mansfield MW, Grant PJ. Soluble P-selectin levels, P-selectin polymorphisms and cardiovascular disease. *J Thromb Haemost* 2003;1:1718-23.
85. Ponthieux A, Herbeth B, Drosch S, Haddy N, Lambert D, Visvikis S. Biological determinants of serum ICAM-1, E-selectin, P-selectin and L-selectin levels in healthy subjects: the Stanislas study. *Atherosclerosis* 2004;172:299-308.
86. Blankeberg S, Rupprecht HJ, Bickel J, Peetz D, Hafner G, Tiret L, et al. Circulating cell adhesion molecules and death in patient with coronary artery disease. *Circulation* 2001;104:1336-42.
87. Rohde LE, Lee RT, Rivero J, Jamocochian M, Arroyo LH, Brigs W, et al. Circulating cell adhesion molecules are correlated with ultrasound-based assessment of carotid atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1998;18:1765-70.
88. Levitzky YS, Guo CY, Rong J, Larson MG, Walter RE, Keaney Jr JF, et al. Relation of smoking status to a panel of inflammatory markers: The Framingham offspring. *Atherosclerosis* 2008;201:217-24.
89. Yasojima K, Schwab C, McGeer EG, McGeer PL. Generation of CRP and Complement components in atherosclerotic plaques. *Am J Pathol.* 2001;158:1039-51.
90. Yasojima K. CRP and components in atherosclerotic plaques. *Am J Pathol.* 2002;155:1025-32.
91. Ouchi N, Kihara S, Funahashi T, Nakamura T, Nishida M, Kumada M et al. Reciprocal association of CRP with adiponectin in blood stream and adipose tissue. *Circ.* 2003 ;107 :671-4.
92. Yasojima K, Schwab C, McGeer EG, McGeer PL. Human neurons generate CRP and amyloid in Alzheimer disease. *Brain Res* 2000;887:809-15.
93. Taskinen S, Hyvönen M, Kovanen PT, Meri S, Pentikäinen MO. CRP binds to the 3β-OH group of Cholesterol in LDL particles. *Circ* 2005;329:1208-16.
94. Casscells W, Hathorn B, David M, Krabach T, Vaughn WK, McAllister HA. Thermal detection of cellular infiltrates in living atherosclerotic plaques. *Lancet* 1996;347:477-1451.
95. Devaraj S, Kumaresan PR, Jialal I. CRP on chemokine expression in human aortic endothelial cells. *J Mol Cell Cardiol* 2004;36:405-10.
96. Ridker PM. Clinical Application of CRP for cardiovascular disease detection and prevention. *Circ* 2003;107:363-9.
97. Di Napoli M, Papa F. ACE inh. use is associated with reduced plasma concentration of CRP in patient with first Ischemic stroke. *Stroke* 2003;34: 2922-9.
98. Solheim S, Arnesen H, Eikvar L, Hurlen M, Seljeflot I. Influence of Aspirin on inflammatory markers in patients after AMI. *Am J Cardiol* 2003;92:843-5.
99. Church TS, Barlow CE, Earnest CP, Kampert JB, Priest EL, Blair SN. Associations between cardiorespiratory fitness and CRP in men. *Arterioscler. Therapy. Vascular Biol* 2002;22:1869-76.
100. Wang TJ, Larson MG, Levy D, Benjamin EJ, Kupka MJ, Manning WJ et al. CRP is associated with epicardial coronary calcification in men and women. *Circ.* 2002;106:1189-91.
101. Airis MN et al. The impact of plasma levels of CRP, lipoprotein a, and homocysteine on the long term prognosis after successful coronary stenting. *J Am Coll. Cardiol.* 2002;40: 1375-1382.

102. Casl MT et al. Serum amyloid A prt. In patients with Acute Myocardial infarction *Ann Clin Biochem*1995;32: 196-200.
103. Morrow DA1, Rifai N, Antman EM, Weiner DL, McCabe CH, Cannon CP et al.CRP is a potent predictor of mortality after MI. *JAm Card.*1998;31:1460-65.
104. Ridker PM, Buring JE, Cook NR, Rifai Net al. CRP the metabolic syndrome and risk of incident cardiovascular events;an 8- years follow up *Circ* 2003;107:391-7.
105. Zalokar JB, Richard JL, Claude JR. Leukocyte count, smoking and myocardial infarction. *New Engl J Med* 1981;304:465-8.
106. Chignard M, Balloy V, Renesto P. Leukocyte elastase mediated release of von Willebrand factor, soluble thrombomodulin and percutaneous oxygen in peripheral atherosclerosis. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 1996;12:218-21.
107. Blann AD, McCollum CN. Adverse influence of cigarette smoking on the endothelium.*Thromb Haemost* 1993;70:707-11.
108. Demerath E, Towne B, Blangero J, Siervogel RM. The relationship of soluble ICAM-1,VCAM-1, P-selectin and E- selectin to cardiovascular disease risk factors in healty men andvomen. *Annals of Human Biology* 2001;28:664-678.
109. Stone PCW, Ficher AC, Rainger G:E, Nash GB. Neutrophil capture by selectins onendothelial cells exposed to cigarette smoke. *BBCR* 2002;295:1150-5.
110. Andrew G, Boston and Lori Lathiop: Hyperhomocysteinemia in end stage renal disease.*Kidney Int* 1997;22:10-20.
111. Kang SS, Zhou J, Wong PWK, Kowalisyn J, Strokosch G. Intermediate homocysteinemia: a termolabile variant of methylenetetrahydrofolate reductase. *Am JHum Genet* 1988, 43: 414-421.
112. Stabler SP, Marcell PD, Podell ER, Allen RH, Savage DG, Lindenbaum J. Elevations of total homocysteine in the serum of patients with cobalamin or folate deficiency detected by capillary gas chromatographymass spectrometry. *J Clin Invest* 1988, 81: 466-474.
113. Arnesen E, Refsum HM, Bonaa KH: Serum total homocysteine and coronary heart disease. *İnt J Epidemiol* 1995;24:704-709.
114. Berwanger CL, Jeremy JY, Stansby GD. Homocysteine and vascular disease. *Br J Surg* 1995, 82: 726-731.
115. Tokgözoğlu SL, Alikashifoğlu M, Atalar E. (1999) Homosistein ve MTHFR genotipinin koroner arter hastalığı risk ve yaygınlığının belirlenmesindeki önemi. *Türk Kardiyol Dern Arş.* 27, 598-603.*Turk J Biochem*, 2006; 31 ;175–181.
116. Aksoy M, Öç M, Aksoy ŞN, Koldaş M, Mihmanlı MB, Yazıcıoğlu MV, Gürsürer M, Emre A, Er A, Öz İ, Ersek B. (2000) Bir Türk kohortunda plazma homosistein, folat ve B12 vitamini düzeyinin koroner arter hastalığı risk faktörü olarak önemi. *Türk Kardiyol Dern Arş.* 28, 481-8.
117. Lang D, Hussain SA, Lewis MJ. Homocysteine inhibits endothelium-dependent relaxation in isolated aortic rings. *Br J Pharmacol* 1997, 120:145.
118. Stamler JS, Osborne JA, Jaraki O, Rabbani LE, Mullins M, Singel D, Loscalzo J. Adverse vascular effects of homocysteine are modulated by endothelium-derivedrelaxing factor and related oxides of nitrogen. *J Clin Invest.* 1993;91: 308-8.
119. Kato I, Dnistrian AM, Schwartz M, Toniolo P, Koenig K, Shore RE, Zeleniuch-Jacquotte A, Akhmedkhanov A, Riboli E. (1999) Epidemiologic correlates of serum folate and homocysteine levels among users and non-users of vitamin supplement. *Int J Vitam Res.* 69, 322-9.

120. Nygard O, Vollset SE, Refsum HM. (1995) Total homocysteine and cardiovascular risk profile. The Hordaland Homocysteine Study. *JAMA*. 274,1526-33.
121. Piyathilake CJ, Macaluso M, Hine RJ, Richards EW, Krumdieck CL. (1994) Local and systemic effects of cigarette smoking on folate and vitamin B-12. *Am J Clin Nutr*. 60, 559-566.
122. Green MS, Jucha E, Luz Y. Blood pressure in smokers and nonsmokers: Epidemiologic findings. *Am Heart J* 1986;111(5):932-40.
123. Orth SR, Viedt C, Ritz E: Adverse effects of smoking in the renal patient. *Tohoku J Exp Med* 2001;194:1-15.
124. Halimi JM, Philippon C, Mimran A. Contrasting renal effects of nicotine in smokers and nonsmokers. *Nephrol Dial Transplant* 1998;13:940-44.
125. Orth SR: Smoking and the kidney. *J Am Soc Nephrol* 2002;13:1663-72.
126. Timmermans PBMWM, Chiu AT, Herblin WF, et al. Angiotensin II receptor subtypes. *Am J Hypertens* 1992;5:406-10.
127. Lopez-Farre A, de Miguel LS, Monton M, et al. Angiotensin II AT1 receptor antagonists and platelet activation. *Nephrol Dial Transplant* 2001;16:45-9.
128. Kim JA, Berliner JA, Nadler JL. Angiotensin II increases monocyte binding to endothelial cells. *Biochem Biophys Res Commun* 1996; 27: 58-63.
129. Brown NJ, Agirbasli M, Vaughan DE. Comparative effect of angiotensin-converting enzyme inhibition and angiotensin II type 1 receptor antagonism on plasma fibrinolytic balance in humans. *Hypertension* 1999; 34: 285-90.
130. Kuba A, Fukuda N, Soma M, Izumi Y, Kanmatsuse K. Inhibitory effect of an angiotensin type 1 receptor antagonist on growth of vascular Dr. Sedat Üstündag ve Ark. Primer Hipertansiyonda Trandolapril Ve Losartan Tedavisinin Vasküler Ve Metabolik Etkileri smooth muscle cells from spontaneously hypertensive rats. *J Cardiovasc Pharmacol* 1996;27:58-63.
131. Keidar S, Kaplan M, Aviram M. Angiotensin II modified LDL is taken up by macrophages via the scavenger receptor, leading to cellular cholesterol accumulation. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1996;16: 97-105.
132. Chen SA, Chang MA, Chiang BN, et al. Electromechanical effects of angiotensin in human atrial tissues. *J Mol Cell Cardiol* 1991;23:483-93.
133. Morevec CS, Schluchter MD, Paranandi L, et al. Inotropic effects of angiotensin II on human cardiac muscle in vitro. *Circulation* 1990; 82:1973-84.
134. Katz AM. Angiotensin II: hemodynamic regulator or growth factor? *J Mol Cell Cardiol* 1990;22:739-42.
135. Ogihara T, Tomoichiro A, Ando K, et al. Angiotensin II-induced insulin resistance is associated with enhanced insulin signaling. *Hypertension* 2002;40:872-9.
136. Denton KM, Fennesy PA, Alcorn D, Anderson WP. Morphometric analysis of the actions of angiotensin II on renal arterioles and glomeruli. *Am J Physiol* 1992;262:367-72.
137. Rigat B, Hubert C, Alhenc-Gelas F, Cambien F, Corvol P, Soubrier F. An insertion/deletion polymorphism in the angiotensin I-converting enzyme gene accounting for half the variance of serum enzyme levels. *J Clin Invest* 1990;86:1343-6.
138. Harrison DG. Endothelial function and oxidant stress. *Clin Cardiol* 1997;20:2-7.
139. Rieder MJ, Taylor SL, Clark AG, Nickerson DA. Sequence variation in the human angiotensin converting enzyme. *Nat Genet* 1999;22:59-62.

140. Marian AJ, Yu Q, Workman R, Greve G, Roberts R. Angiotensin converting enzyme polymorphism in hypertrophic cardiomyopathy and sudden cardiac death. *Lancet* 1993;342:1085-6.
141. Butler R, Morris AD, Struthers AD. Angiotensin-converting enzyme gene polymorphism and cardiovascular disease. *Clin Sci* 1997;93:391-400.
142. Alvarez R, Reguero JR, Batalla A, Iglesias-Cubero G, Cortina A, Alvarez V, et al. Angiotensin-converting enzyme and angiotensin II receptor 1 polymorphisms: association with early coronary disease. *Cardiovasc Res* 1998;40: 375-9.
143. Alvarez R, Terrados N, Ortolano R, Iglesias-Cubero G, Reguero JR, Batalla A, et al. Genetic variation in the rennin-angiotensin system and athletic performance. *Eur J Appl Physiol* 2000; 82: 117-120.
144. Agerholm-Larsen B, Nordestgaard BG, Tybjaerg- Hansen A. ACE gene polymorphism in cardiovascular disease: meta-analyses of small and large studies in whites. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000; 20: 484- 92.
145. Soubrier F, Hubert C, Testut P, Nadaud S, Alhenc- Gelas F, Corvol P. Molecular biology of the angiotensin I converting enzyme, I: biochemistry and structure of the gene. *J Hypertens* 1993; 11: 471-6.
146. Halimi JM, Giraudeau B, Vol S, Caces E, Nivet H, Lebranchu Y et al. Effects of current smoking and smoking discontinuation on renal function and proteinuria in the general population. *Kidney Int* 2000;58:1285-92.
147. Goetz FC, Jacobs DR Jr, Chavers B, Roel J, Yelle M, Sprafka JM. Risk factors for kidney damage in the adult population of Wadena, Minnesota. A prospective study. *Am J Epidemiol* 1997;145:91-102.
148. Pinto-Sietsma SJ, Mulder J, Janssen WM, Hillege HL, de Zeeuw D, de Jong PE. Smoking is related to albuminuria and abnormal renal function in nondiabetic persons. *Ann Intern Med* 2000;133:585-91.
149. Wachtell K, Olsen MH, Dahlof B, Devereux RB, Kjeldsen SE, Nieminen MS, et al. Microalbuminuria in hypertensive patients with electrocardiographic left ventricular hypertrophy: The LIFE Study. *J Hypertens* 2002;20:405-12.
150. Christiansen JS. Cigarette smoking and prevalence of microangiopathy in juvenile-onset insulin-dependent diabetes mellitus. *Diabetes Care* 1978;1:146-9.
151. Chuahirun T, Khanna A, Kimball K, Wesson DE. Cigarette smoking and increased urine albumin excretion are interrelated predictors of nephropathy progression in type 2 diabetes. *Am J Kidney Dis* 2003;41:13-21.
152. Perna A, Iordache BE, Bettinaglio P, Ruggerenti P, Noris M, Galbusera A et al. Caprioli J, Rubis N, Gritti D, Fassi A, Remuzzi G: DD ACE genotype and smoking cluster with high normal albuminuria: A cross-sectional analysis in 1209 normo-albuminuric type 2 diabetics enrolled in the Bergamo Nephrologic Diabetes Complications Trial (BENEDICT)[Abstract]. *J Am Soc Nephrol* 2001;12:154A.
153. Orth SR, Stöckmann A, Conrath C, Ritz E, Ferro M, Kreuzer W, et al. Smoking as a risk factor for end-stage renal failure in men with primary renal disease. *Kidney Int* 1998;54:926-31.
154. Stengel B, Couchoud C, Cenee S, Hemon D. Age, blood pressure and smoking effects on chronic renal failure in primary glomerular nephropathies. *Kidney Int* 2000;57:2519-26.
155. Baggio B, Budakovic A, Casara D, Gambaro G, Saladini G, Piccoli A, et al. Renal involvement in subjects with peripheral atherosclerosis. *J Nephrol* 2001;14:286-92.

156. Auerbach O, Hammond EC, Garfinkel L: Thickening of walls of arterioles and small arteries in relation to age and smoking habits. *N Engl J Med* 1968;278:980-4.
157. Auerbach O, Carter HW, Garfinkel L, Hammond EC. Cigarette smoking and coronary artery disease. A macroscopic and microscopic study. *Chest* 1976;70:697-705.
158. Kruth HS. Lipoprotein cholesterol and atherosclerosis. *Curr Mol Med* 2001: 633–53
159. Croce K, Libby P. Intertwining of thrombosis and inflammation in atherosclerosis. *Curr Opin Hematol* 2007;55–61
160. Austin MA, King M-C, Vranizan KM, Krauss RM. Atherogenic lipoprotein phenotype: a proposed genetic marker for coronary heart disease risk. *Circulation*. 1990;82:495-506.
161. Scandinavian Simvastatin Survival Study Group. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet*. 1994;344:1383-9.
162. Seeley RJ, Sandoval DA. Neuroscience: weight loss through smoking. *Nature* 2011;475:176–7.
163. Elmquist JK, Coppari R, Balthasar N, Ichinose M, Lowell BB. Identifying hypothalamic pathways controlling food intake, body weight, and glucose homeostasis. *J Comp Neurol* 2005;493:63–71.
164. Xue B, Pulinilkunnit T, Murano I, et al. Neuronal protein tyrosine phosphatase 1B deficiency results in inhibition of hypothalamic AMPK and isoform-specific activation of AMPK in peripheral tissues. *Mol Cell Biol* 2009;29:4563-73.
165. Nogueiras R, Wiedmer P, Perez-Tilve D, et al. The central melanocortin system directly controls peripheral lipid metabolism. *J Clin Invest* 2007;117:3475-88.
166. Jang MH, Shin MC, Kim KH, et al. Nicotine administration decreases neuropeptide Y expression and increases leptin receptor expression in the hypothalamus of food-deprived rats. *Brain Res* 2003;964:311-5.
167. Bishop C, Parker GC, Coscina DV. Nicotine and its withdrawal alter feeding induced by paraventricular hypothalamic injections of neuropeptide Y in Sprague-Dawley rats. *Psychopharmacology (Berl)* 2002;162:265-72.
168. Hur YN, Hong GH, Choi SH, Shin KH, Chun BG. High fat diet altered the mechanism of energy homeostasis induced by nicotine and withdrawal in C57BL/6 mice.
169. Mano-Otagiri A, Iwasaki-Sekino A, Ohata H, Arai K, Shibasaki T. Nicotine suppresses energy storage through activation of sympathetic outflow to brown adipose tissue via corticotropin-releasing factor type 1 receptor. *Neurosci Lett* 2009;455:26–29
170. Martínez de Morentin PB1, Whittle AJ, Fernø J, Nogueiras R, Diéguez C, Vidal-Puig A, López M. Nicotine induces negative energy balance through hypothalamic AMP-activated protein kinase. *Diabetes*. 2012; 61:807-17
171. Kroemer NB1, Wuttig F, Bidlingmaier M, Zimmermann US, Smolka MN. Nicotine enhances modulation of food-cue reactivity by leptin and ghrelin in the ventromedial prefrontal cortex. *Addict Biol*. 2014. doi: 10.1111/adb.12167.
172. Grandi SM1, Filion KB2, Gervais A3, et al. Weight change in patients attempting to quit smoking post-myocardial infarction. *Am J Med*. 127:641-9.
173. Kong C, Nimmo L, Elatrozy T, Anyaoku V, Hughes C, Robinson S, Richmond W, Elkeles RS. Smoking is associated with increased hepatic lipase activity, insulin resistance, dyslipidaemia and early atherosclerosis in Type 2 diabetes. *Atherosclerosis*. 2001 156:373-8.

174. Erem C, Hacıhasanoğlu A, Deger O, Kocak M, Topbas M. Prevalence of dyslipidemia and associated risk factors among Turkish adults: Trabzon lipid study. *Endocrine*. 2008; 34:36-51.
175. Masulli M1, Riccardi G, Galasso R, Vaccaro O. Relationship between smoking habits and the features of the metabolic syndrome in a non-diabetic population. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2006;16:364-70.
176. Venkatesan A, Hemalatha A, Bobby Z, Selveraj N, Sathiyapriya V. Effects of smoking on lipid profile and lipid peroxidation in normal subjects. *Indian J physiol phamacol* 2006;50:273-8.
177. Peeters A, Barendregt JJ, Willekens F, Mackenbach JP, Al Mamun A, Bonneux L; NEDCOM, the Netherlands Epidemiology and Demography Compression of Morbidity Research Group. Obesity in adulthood and its consequences for life expectancy: a life-table analysis. *Ann Intern Med*. 2003;138:24-32.
178. Freedman DM, Sigurdson AJ, Rajaraman P, Doody MM, Linet MS, Ron E. The mortality risk of smoking and obesity combined. *Am J Prev Med*. 2006;31:355-62.
179. Eliasson B1, Attvall S, Taskinen MR, Smith U. The insulin resistance syndrome in smokers is related to smoking habits. *Arterioscler Thromb*. 1994;14:1946-50.
180. Eliasson B, Taskinen MR, Smith U. Long-term use of nicotine gum is associated with hyperinsulinemia and insulin resistance. *Circulation*. 1;94:878-81
181. Oba S, Noda M, Waki K, Nanri A, Kato M, Takahashi Y, Poudel-Tandukar K, Matsushita Y, Inoue M, Mizoue T, Tsugane S; Japan Public Health Center-Based Prospective Study Group. Smoking cessation increases short-term risk of type 2 diabetes irrespective of weight gain: the Japan Public Health Center-Based Prospective Study. *PLoS One*. 2012;7(2):e17061.
182. Vu CU, Siddiqui JA, Wadensweiler P, Gayen JR, Avolio E, Bandyopadhyay GK, Biswas N, Chi NW, O'Connor DT, Mahata SK. Nicotinic acetylcholine receptors in glucose homeostasis: the acute hyperglycemic and chronic insulin-sensitive effects of nicotine. suggest dual opposing roles of the receptors in male mice. *Endocrinology*. 2014;155:3793-805.
183. Gao S, Wang YH, Li M. Cigarette smoking increases levels of retinol-binding protein-4 in healthy men with normal glucose tolerance. *Chin Med J (Engl)*. 2012;125:1686-9.
184. Hisachi Adachi, Yuji Hirai, Yoshihisa Fujiura, Hidehiro Matsuoka, Akira Satoh, Tsutomu Imaizumi. Plasma homocysteine levels and atherosclerosis in Japan. *Stroke* 2002;33:2177-81.
185. Schaffer A, Verdoia M1, Casetti E1, Marino P1, Suryapranata H2, De Luca G3; Novara Atherosclerosis Study Group (NAS). Relationship between homocysteine and coronary artery disease. Results from a large prospective cohort study. *Thromb Res*. 2014;134:288-93.
186. Marszał ML, Makarowski R, Hinc S, Kłos M, Czarnowski W. [Hiperhomocysteinemia in active and passive smokers and the levels of folate and vitamin B6 in plasma]. *Przegl Lek*.2008;65(10):486-90.
187. O'Callaghan P, Meleady R, Fitzgerald T, Graham I. Smoking and plazma homocysteine. *European Heart Journal* 2002;23:1580-6.
188. Targher G, Bertolini L, Zenari L, Cacciatori V, Muggeo M, Faccini G, Zoppini G. Cigarette smoking and plasma homocysteine levels in young adults with type 1 diabetes. *Diabetes care* 2000;23:524-8.
189. Stein JH, Bushara M, Bushara K, McBride PE, Jorenby DE, Fiore MC. Smoking cessation, but not smoking reduction, reduces plasma homocysteine levels. *Clin.Cardiol*.2002;25:23-6.

190. Laustiola KE, Lassila R, Nurmi AK. Enhanced activation of the renin-angiotensin-aldosterone system in chronic cigarette smokers: A study of monozygotic twin pairs discordant for smoking. *Clin pharmacol ther* 1988;44:426-30.
191. Ljungberg LU, Persson K. Effect of nicotine and nicotine metabolites on angiotensin-converting enzyme in human endothelial cells. *Endothelium*. 2008;15(5-6):239-45.
192. Lida H, Iida M, Takenaka M, Fujiwara H, Dohi S. Angiotensin II type 1 (AT1)-receptor blocker prevents impairment of endothelium-dependent cerebral vasodilation by acute cigarette smoking in rats. *Life Sci*. 2006;78(12):1310-6.
193. Rosenfeld ME. Inflammation and atherosclerosis: Direct versus indirect mechanisms. *Curr Opin Pharmacol* 2013;13:154-60.
194. Fernández JA, Prats JM, Artero JV, Mora AC, Fariñas AV, Espinal A, Méndez JA. Systemic inflammation in 222.841 healthy employed smokers and nonsmokers: white blood cell count and relationship to spirometry. *Tob Induc Dis*. 2012;10:7.
195. Flouris AD, Poulianiti KP, Chorti MS, Jamurtas AZ, Kouretas D, Owolabi EO, Tzatzarakis MN, Tsatsakis AM, Koutedakis Y. Acute effects of electronic and tobacco cigarette smoking on complete blood count. *Food Chem Toxicol*. 2012;50:3600-3.
196. Ruggiero C, Metter EJ, Cherubini A, Maggio M, Sen R, Najjar SS, Windham GB, Ble A, Senin U, Ferrucci L. White blood cell count and mortality in the Baltimore Longitudinal Study of Aging. *J Am Coll Cardiol*. 2007 8;49:1841-50.
197. Lowe GD, Pepys MB. C-reactive protein and cardiovascular disease: weighing the evidence. *Curr Atheroscler Rep*. 2006;8:421–8.
198. van Dijk WD, Akkermans R, Heijdra Y, Weel Cv, Schermer TR, Scheepers PT, Lenders JW. The acute effect of cigarette smoking on the high-sensitivity CRP and fibrinogen biomarkers in chronic obstructive pulmonary disease patient. *Biomark Med*. 2013;7:211-9.
199. Lowe GDO, Yarnell JWG, Rumley A, et al. C-reactive protein, fibrin D-dimer, and incident ischemic heart disease in the speedwell study – are inflammation and fibrin turnover linked in pathogenesis? *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2001;21:603–10.
200. de Zeeuw D, Remuzzi G, Parving H-H, et al. Proteinuria, a target for renoprotection in patients with type 2 diabetic nephropathy: Lessons from RENAAL. *Kidney Int* 2004;65:2309–20.
201. Yoon HJ, Park M, Yoon H, Son KY, Cho B, Kim S. The differential effect of cigarette smoking on glomerular filtration rate and proteinuria in an apparently healthy population. *Hypertens Res*. 2009;32:214-9.
202. Navar LG. Intrarenal renin-angiotensin system in regulation of glomerular function. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2014;23:38-45.
203. Ritz E, Benck U, Orth SR. Acute effects of cigarette smoking on renal hemodynamics *Contrib Nephrol* 1998;9:1798-804.
204. Ross R. The pathogenesis of atherosclerosis: a perspective for the 1990s. *Nature* 1993;362:801-9.

EKLER

Ek 2

GİRİŞİMSEL OLMAYAN KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU Edirne, Türkiye

ARAŞTIRMA BAŞVURUSU ONAYBAŞVURU BİLGİLERİ	PROTOKOL KODU	TÜTF-GOKAEK 2012/110				
	PROTOKOL ADI	Sigaranın Lipid Profili ve Metabolik Yapıya Etkisi				
	SORUMLU ARAŞTIRICI ÜN VANI / ADI	Prof. Dr. Saniye ŞEN				
	ARAŞTIRMA MERKEZİ					
	DESTEKLEYİCİ					
	ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	<input checked="" type="checkbox"/> Tek Merkez <input type="checkbox"/> Ulusal	<input type="checkbox"/> Çok Merkez <input type="checkbox"/> Uluslararası			
KARAR BİLGİLERİ	Karar No: 11/ 12					Tarih: 18.04.2012
	Üniversitemiz Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Prof. Dr. Saniye ŞEN'in sorumluluğunda yapılması planlanan ve yukarıda başvuru bilgileri verilen Araş. Gör. Dr. Erkan NARLI'nın tez çalışmasının araştırma başvuru dosyası ve ilgili belgeler araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş, araştırmaya ilişkin giderlerin gönüllüye ve/veya bağlı bulunduğu sosyal güvenlik kurumuna ödetilmediği koşullarda gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel standartlar açısından sakınca bulunmadığına mevcudun oy birliği ile karar verilmiştir.					
ETİK KURUL BİLGİLERİ						
ÇALIŞMA ESASI	Helsinki Bildirgesi, İyi Klinik Uygulamalar Kılavuzu, TÜTF-GOKAEK Yönergesi					
ÜYELER						
Ünvan/Ad/ Soyadı	Uzmanlık Dalı	Kurumu	Cinsiyeti	İlişki(*)	Katılım (**)	İmza
Prof. Dr. Ç. Hakan KARADAĞ Başkan	Tıbbi Farmakoloji	T.Ü.T.F. Farmakoloji A.D.	E	E <input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	<i>İznil</i>
Doç. Dr. Hasan ÜMİT Başkan Yardımcısı	İç Hastalıkları	T.Ü.T.F İç Hastalıkları A.D.	E	E <input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	<i>İznil</i>
Doç. Dr. Ülfet VATANSEVER ÖZBEK Üye	Çocuk Sağ. ve Hast.	T.Ü.T.F Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları A.D.	K	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	<i>İznil</i>
Yrd. Doç. Dr. F. Nesrin TURAN Üye	Biyoistatistik	T.Ü.T.F. Biyoistatistik A. D.	K	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	<i>İznil</i>
Yrd. Doç. Dr. Hilmi TOZKIR Üye	Tıbbi Biyoloji	T.Ü.T.F. Tıbbi Biyoloji A.D.	E	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	<i>İznil</i>
Yrd. Doç. Dr. Esin KARLIKAYA Üye	Tıp Tarihi ve Etik	T.Ü.T.F. Tıp Tarihi ve Etik A.D.	K	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	<i>İznil</i>
Doç. Dr. Tunç KUTOĞLU Üye	Anatomi	T.Ü.T.F. Anatomi A.D.	E	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	<i>İznil</i>
Doç. Dr. Sedat ÜSTÜNDAĞ Üye	İç Hastalıkları	T.Ü.T.F. İç Hastalıkları A.D.	E	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	<i>İznil</i>
Doç. Dr. Burcu TOKUÇ Üye	Halk Sağlığı	T.Ü.T.F. Halk Sağlığı A.D.	K	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	<i>İznil</i>
Doç. Dr. Petek BALKANLI KAPLAN Üye	Kadın Hastalıkları ve Doğum	T.Ü.T.F. Kadın Hastalıkları ve Doğum A.D.	K	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	<i>İznil</i>
Yrd. Doç. Dr. Rugül KÖSE ÇINAR Üye	Ruh Sağlığı ve Hastalıkları	T.Ü.T.F. Ruh Sağ. ve Haş. A.D.	K	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	<i>İznil</i>
Prof. Dr. Recep YAĞIZ Üye	Kulak, Burun ve Boğaz Hastalıkları	T.Ü.T.F. K.B.B. Hast. A.D.	E	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	<i>İznil</i>
Yrd. Doç. Dr. Atakan SEZER Üye	Genel Cerrahi	T.Ü.T.F. Genel Cerrahi A.D.	E	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	<i>İznil</i>
Doç. Dr. Berkan DEMİRAL Üye		T.Ü. İktisadi ve İdari Bilimler Fakültesi	E	E <input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	<i>İznil</i>
Avukat Gülden ATILLA ÖZTÜRK Üye		T.Ü. Rektörlüğü	K	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	<i>İznil</i>

*Araştırma ile ilişki
**Toplantıda Bulunma

Prof. Dr. Tunc EGE
Değerli

Ek 3

BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU

Bir araştırma projesine davet edilmektesiniz. Bu araştırmanın yürütülmesi, Trakya Üniversitesi Girişimsel olmayan klinik araştırmalar Etik Kurulu'nun 18/04/2012 tarih ve 2012/110 sayılı kararı ile onaylanmıştır.

Araştırmaya katılmaya karar vermeden önce araştırmanın neden ve nasıl yapılacağını anlamanız çok önemlidir.

Araştırmaya katılım tamamen gönüllülük ilkesine bağlı olup katılmayı reddetmeniz herhangi bir cezaya ya da elde edilecek herhangi bir yararın kaybedilmesine kesinlikle yol açmayacaktır.

Aynı şekilde araştırmaya katılmayı kabul ettikten sonra da araştırmanın herhangi bir yerinde hiçbir neden göstermeksizin herhangi bir zarar ya da elde edilmesi beklenen bir yarar kaybına yol açmadan araştırmadan çekilebilirsiniz.

Araştırma kapsamında yapılan işlemlerin mali giderleri araştırmacılar ya da destekleyici (TÜBAB) tarafından karşılanacak olup size ya da sosyal güvenlik kurumunuza hiçbir mali yük getirmeyecektir.

Aşağıdaki bilgileri dikkatlice okuyun ve araştırmaya katılmak isteyip istemediğinize karar vermek için lütfen biraz düşünün. Açık olmayan bir bölüm varsa ya da daha ayrıntılı bilgiye ihtiyaç duyuyorsanız ya da araştırmaya katılmaya gönüllü oluktan sonra soracağınız sorular varsa 0546 469 5220 numaralı cep telefonundan Dr. Erkan Narlı'ya başvurabilirsiniz.

1. Araştırmayla İlgili Bilgiler:

- a. **Araştırmanın bilimsel adı:** Sigaranın lipid profili ve metabolik yapıya etkisinin araştırılması
- b. **Araştırmanın anlaşılabilir basit adı:** Sigaranın yağ göstergeleri ve vücudun mekanizmalarına etkisi
- c. **Sorumlu Araştırmacının adı ve görev yeri:** Prof. Dr. Saniye Şen T.Ü.T.F. İç Hastalıkları Anabilim Dalı Nefroloji Bilim Dalı , Araştırma Görevlisi Dr. Erkan Narlı T.Ü.T.F. İç Hastalıkları Anabilim Dalı
- d. **Araştırmanın içeriği:** Sigara içen hastaların kan ve idrar numuneleri alınarak kan numunelerinden ateroskleroz etkisi olan çeşitli maddelerin serum düzeylerine, idrar numunelerinden ise sigaranın böbrekler üzerine olan etkisi araştırılacaktır.
- e. **Araştırmanın amacı:**Bu çalışmada, sigara içimi ile oluşan lipid profili ve metabolik yapı ile renal fonksiyonel değişimlerinin derecesini ve renin-anjiyotensin-aldosteron mekanizmasının sigara içim süresi ve dozu ile ilişkisini ve birbirleri üzerine olan etkilerini ve bozulma evrelerinin sigara içme dozu ve süresi ile ilişkisini belirlemeyi amaçladık.
- f. **Araştırmanın niteliği (Klinik, Laboratuvar, Epidemiyolojik - Tez çalışması vb....):** Klinik ve laboratuvar tez çalışması
- g. **Araştırmanın başlama tarihi ve öngörülen süresi:** 16/04/2012 ---- 12 AY
- h. **Araştırmaya katılması beklenen gönüllü sayısı:** 50 kontrol, 150 sigara içen , toplam 200 olgu
- i. **Katılımcının araştırmaya dahil edilme nedeni:** 19-50 yaş arası olması, erkek cinsiyetinde olması, akut veya kronik hastalığının olmaması, herhangi bir nedenle düzenli ilaç kullanım öyküsünün olmaması, kontrol grubuna dahil edilme de sigara kullanmaması, sigara grubuna dahil edilmede ise sigara içiyor olması

- j. **Araştırmada uygulanacak yöntemler:** Olgulardan kan ve idrar örneği alınarak laboratuvar şartlarında çalışılacaktır.
2. **Uygulama Sırasında Karşılaşılabileceğiniz Riskler ve Rahatsızlıklar:** Yapacağımız çalışmada sadece olguların kan ve idrar örnekleri kullanılacağından çalışmaya alınan olgulara herhangi bir risk getirmeyecektir. Ancak damara girilerek kan alınacağından damarda patlama (zedelenme), kan tutması olanlarda bayılma riski vardır.
3. **Gönüllü İçin Araştırmadan Beklenen Yarar:** Kronik sigara kullanan kişilerde günlük sigara tüketim sayısı ve paket/yıl tüketim süresi göz önüne alınarak sigaranın zararlı etkilerinin mekanizmasına daha gerçekçi bir yaklaşımla sigaranın bırakıldığı evrelerden, geri iyileşme konusunda öngörü sağlayabilecek sonuçlar elde edilerek sigaranın bırakılmasına katkıda bulunacağımızı düşünmekteyiz.
4. **Araştırmaya Seçenek Olan Diğer Girişimler:**
5. **Zararların Tazmini ve Araştırma Konusundaki Diğer Soruların Cevaplandırılması:**
- a. Araştırmanın yürütülmesi sırasında olası yan etkiler, riskler ve zararlar ile bir hasta olarak hakları konusunda bilgi almak için bağlantı kurulacak kişinin adı-soyadı, ünvanı, görev yeri ve telefon numarası. Araş.Gör. Dr. Erkan NARLI T.Ü.T.F. İç Hastalıkları Anabilim Dalı 0546 469 5220
6. **Araştırma Giderleri ve Bütçesi:**
7. **Gönüllülük, Çalışmayı Reddetme ve Çalışmadan Çekilme Hakkı, Çalışmadan Çıkarılma:**
8. **Kimlik bilgilerinin ve elde edilen verilerin gizliliği nasıl sağlanacak?** Hastaların isim ve soyisim baş harfleri ve protokol numaraları kullanılacak. Kimlik bilgileri kullanılmayacak.
9. **Araştırma sonunda gönüllülere bilgi verilecek mi?** Gönüllünün bilgi almayı istemesi halinde bilgi verilecektir.

GÖNÜLLÜNÜN ÇALIŞMAYA KATILMA ONAYI

Yukarıda açıkça tanımlanan çalışmanın ne amaçla, kimler tarafından ve nasıl gerçekleştirileceği anlayabileceğim bir ifade ile bana anlatıldı.

Bu araştırmadan elde edilen bilgilerin bana ve başka insanlara sağlayacağı yararlar bana anlatıldı.

Araştırma sırasında meydana gelebilecek riskler ve rahatsızlıklar bana anlayabileceğim bir dille anlatıldı.

Araştırma sırasında oluşabilecek zarar durumunda gerçekleştirilecek işlemler bana anlatıldı.

Araştırmanın yürütülmesi sırasında olası yan etkiler, riskler ve zararlar ve haklarım konusunda 24 saat bilgi alabileceğim bir yetkilinin adı ve telefonu bana verildi.

Araştırma kapsamındaki bütün muayene, tetkik ve testler ile tıbbi bakım hizmetleri için benden ya da bağlı bulunduğum sosyal güvenlik kuruluşundan hiçbir ücret istenmeyeceği bana anlatıldı.

Araştırmaya hiçbir baskı ve zorlama altında olmaksızın gönüllü olarak katılıyorum.

Araştırmaya katılmayı reddetme hakkına sahip olduğum bana bildirildi.

Sorumlu araştırmacı / hekime haber vermek kaydıyla, hiçbir gerekçe göstermeksizin istediğim anda bu çalışmadan çekilebileceğimin bilincindeyim.

Bu çalışmaya katılmayı reddetmem ya da sonradan çekilmem halinde hiçbir sorumluluk altına girmediyimi ve bu durumun şimdi ya da gelecekte gereksinim duyduğum tıbbi bakımı hiçbir biçimde etkilemeyeceğini biliyorum.

Çalışmanın yürütücüsü olan araştırmacı / hekim ya da destekleyen kuruluş, çalışma programının gereklerini yerine getirmedeki ihmali nedeniyle, benim onayımı almadan beni çalışma kapsamından çıkarabilir.

Çalışmanın sonuçları bilimsel toplantılar ya da yayınlarda sunulabilir. Ancak, bu tür durumlarda kimliğim kesin olarak gizli tutulacaktır.

Yukarıda yer alan ve araştırmadan önce gönüllüye verilmesi gereken bilgileri gösteren Gönüllü Bilgilendirme Formu adlı metni kendi anadilimde okudum.

Bu bilgilerin içeriği ve anlamı, yazılı ve sözlü olarak açıklandı.

Aklıma gelen bütün soruları sorma olanağı tanındı ve sorularıma doyurucu cevaplar aldım.

Bu koşullarla, söz konusu araştırmaya hiçbir baskı ve zorlama olmaksızın gönüllü olarak katılmayı kabul ediyorum.

Bu metnin imzalı bir kopyasını aldım.

Gönüllünün; (El yazısı ile)

Adı- Soyadı:

İmzası:

Adresi (varsa telefon ve/veya fax numarası):

.....

.....

Tarih:

Velayet ya da vesayet altında bulunanlar için; (El yazısı ile)

Veli ya da Vasinin Adı- Soyadı:

İmzası:

Adresi (varsa telefon ve/veya fax numarası):

.....

.....

Tarih:

Açıklamaları Yapan Araştırmacının Adı- Soyadı: (El yazısı ile)

İmzası:

Tarih: