

T.C.
NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ
MERAM TIP FAKÜLTESİ
GÖĞÜS HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**HAYVAN MODELİNDE, ELEKTRONİK SİGARA BUHARI VE SİGARA
DUMANININ PULMONER TOKSİK ETKİLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

DR.HALİMENUR ÇELİK

UZMANLIK TEZİ

KONYA,2020



T.C.
NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ
MERAM TIP FAKÜLTESİ
GÖĞÜS HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**HAYVAN MODELİNDE, ELEKTRONİK SİGARA BUHARI VE SİGARA
DUMANININ PULMONER TOKSİK ETKİLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

DR.HALİMENUR ÇELİK

UZMANLIK TEZİ

Danışman:PROF.DR.TURGUT TEKE

KONYA,2020

TEŞEKKÜR

Asistanlık eğitimim boyunca bilgi ve tecrübelerinden faydalandığım Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı öğretim üyeleri; Sn. Prof. Dr. Adil Zamani, Doç. Dr. Şebnem Yosunkaya, Dr. Öğr. Üyesi Soner Demirbaş, Dr. Öğr. Üyesi Celalettin Korkmaz, Dr. Öğr. Üyesi Hülya Vatansev'e,

Tezimin hazırlık aşamasında, en başında beni heyecanlandıran, bilgi ve tecrübesiyle bana her türlü desteği sağlayan, değerli hocam Sn. Prof. Dr. Turgut Teke'ye,

Tezimin geliştirilmesinde, fikir ve yönlendirmeleri için, biyokimyasal çalışmalarda Sn. Dr. Öğr. Üyesi İbrahim Kılınç'a ve patolojik çalışmalarda Sn. Doç. Dr. Pembe Oltulu'ya,

Tez sürecinde, imkanlarından faydalandığım, KONÜDAM Deneysel Tıp Uygulama ve Araştırma Merkezi'ne, KONÜDAM Müdürü ve Yerel Etik Kurul Başkanı Sn. Prof. Dr. Selim Kutlu'ya ve diğer etik kurul üyelerine, tüm KONÜDAM personeline,

Asistanlığım boyunca, beraber çalıştığım, bir ekip ruhuyla, bu güzel mesleğe anlam katan başta Uzm. Dr. Ece Hatice Şenay ve Dr. İrmak Türker olmak üzere tüm asistan arkadaşlarım, hemşirelerimiz, sekreterlerimiz ve sağlık personellerimize,

Beni bugünlere getiren, maddi ve manevi desteğini esirgemeyen değerli aileme,

Sonsuz teşekkürlerimi sunmayı bir borç bilirim.

Dr. Halimenur Çelik (Konya, 2020)

ÖZET

Hayvan Modelinde, Elektronik Sigara Buharı ve Sigara Dumanının Pulmoner Toksik Etkilerinin Değerlendirilmesi

Dr. Halimenur Çelik, Uzmanlık Tezi, Konya 2020

Amaç: Özellikle genç yaş grubu dahil olmak üzere, elektronik sigara kullanımının ve tütün sigaraya göre daha az pulmoner toksik olduğu yanlış bilgisinin kamuoyunda yaygınlaşması, elektronik sigara(E-sigara) kullanımının toplumda normal bir davranış olarak kabul görmesi, hali hazırda bilinmektedir. Ancak bilinenin aksine anket çalışmaları, hayvan deneyleri, bildirilen olgu sunumları ve olgu serileri, nadir insan çalışmaları, E-sigaraların tütün sigaralar kadar zararlı olduğunu göstermektedir. Ancak bu çalışmaların hiçbirinde elektronik sigara buharının pulmoner toksik etkilerinin, elektronik sigara likitlerinin bileşiminde bulunan propilen glikol(PG), vegetable gliserin(VG), çeşitli aromalar ve isteğe göre seçilen düzeyde nikotin komponentlerinden hangisine/hangilerine bağlı olduğu açıkça ortaya konulmamıştır. Yine, tütün sigaradan farklı olarak E-sigaranın çalışma mekanizması gereği ısınma sonucu oluşan sigara buharının toksik etkilerinin tütün sigaralarda yanma sonucu oluşan sigara dumanının toksik etkileriyle benzer veya farklı olup olmadığı kesin olarak bilinmemektedir.

Deneysel olarak planlanmış bu çalışmada, öncelikli olarak E-sigara buharının sıçanların akciğer bronş ve alveol epiteli üzerindeki potansiyel histopatolojik etkilerinin ve ayrıca akciğer parankim dokusu ve serumda inflamatuvar ve oksidatif stres etkilerinin, tütün sigara dumanıyla karşılaştırılmalı olarak değerlendirilmesi; ikinci olarak da bu olası toksik etkiler üzerinde E-sigara komponentlerinin (PG, VG, aroma vericiler ve nikotin) rollerinin araştırılması amaçlanmıştır.

Yöntem: Çalışmaya alınan, Wistar albino ırkına ait, 5 aydan büyük, 60 adet dişi sıçan, altı eşit gruba ayrılarak incelenmiştir. İlk 4 gruptaki sıçanlar 6 hafta boyunca, haftanın 5 günü, günde iki kez ve 2 saat/gün E-sigaranın değişik komponentlerinin buharına maruz bırakıldılar. Birinci grup; yalnızca VG/PG içeren E-sigara buharına, ikinci grup; VG/PG ve nikotin içeren E-sigara buharına, üçüncü grup; VG/PG ve aroma içeren E-sigara buharına, dördüncü grup ise; VG/PG, aroma ve nikotin içeren E-sigara buharına maruz kaldı. Beşinci grup, tütün sigara dumanına maruz kalan grup olup bu gruptaki sıçanlar da 6 hafta süreyle

haftanın 5 günü, günde iki kez ve 2 saat/gün tütün sigara dumanına maruz bırakıldı. Kontrol grubundaki sıçanlar ise çalışma sürecinde diğerleri ile benzer şartlarda tutulup herhangi bir kimyasal veya fiziksel uyarana maruz bırakılmadılar. Tütün sigara olarak nikotin değeri 1 mg/adet olandan seçildi. E-sigarada nikotin oranı, 12 mg/ml olarak kullanıldı. Çalışmada, sıçanlar tüm vücut buhar/dumanına maruz kaldılar.

6 haftanın sonunda, sıçanlar anestezi altında, önce biyokimya için kardiyak kan alma işlemi yapılması ardından sakrifiye edilerek uygun doku örnekleri alındı.

Histopatolojik değerlendirme, çift kör uzman bir patolog tarafından yapıldı. Amfizem oranı, santral hava yollarında inflamasyon ve mevcut inflamatuvar hücreler, interstisyel alanda inflamasyon ve sorumlu inflamatuvar hücreler, metaplazi, hiperplazi gibi atipik değişiklikler, peribronşial lenfoid hiperplazi ve alveoler makrofaj yoğunluğu açısından değerlendirildi. Ayrıca oilred boyama ile alveoler lipid yüklü makrofaj yoğunluğu, lipid yük indexi ve bir alveoldeki ortalama lipid yüklü makrofaj sayısı açısından değerlendirildi ve sonuçlar skorlanarak kaydedildi.

Biyokimyasal değerlendirmede, kanlarının santrifüjüyle elde edilen plazma örneklerinde, rat IL-6 ve rat IL-10, Total Antioksidan Seviyesi(TAS) ve Total Oksidan Seviyesi(TOS) ve sıçanların diğer akciğer doku örneklerinde doku spesifik IL-6, IL-10, Total Antioksidan Seviyesi(TAS) ve Total Oksidan Seviyesi(TOS) analizleri yapılarak sonuçlar kaydedildi.

Çalışma sonunda elde edilen veriler istatistiksel değerlendirme ile analiz edildi.

Bulgular:Çalışmamızda, sigara grubunda, kontrol grubuna göre, plazma IL-6(p=0,021) ve doku IL-6(p<0,001), TOS(p<0,001), OSİ(p<0,001) değerleri istatistiki olarak anlamlı şekilde artarken, doku TAS(p<0,001) düzeyi anlamlı olarak daha düşüktü. Kontrole göre, PG/VG+aroma+nikotin içeren E-likit bulunan E-sigara grubunda, doku düzeyinde IL-10 düzeyi (p=0,016) anlamlı olarak daha yüksek olarak tespit edilmişken, doku TAS(p=0,029) ve doku TOS(p<0,001) düzeyleri anlamlı olarak daha düşük olarak ölçüldü. Bu iki değer oranı olan oksidatif stres indeksindeki artış ise anlamlıydı(p=0,001).

Likit içeriğinde PG/VG+aroma+nikotin bulunan E-sigara grubu ile sigara grubunun karşılaştırmalı sonuçlarına göre, sigara grubunda, plazma IL-6(p=0,05) ve doku IL-6(p<0,001) seviyeleri ile doku TOS(total oksidan durum)(p<0,001) ve doku OSİ (oksidatif stres indeksi)(p<0,001)düzeyleri anlamlı olarak daha yüksek olarak ölçülürken, doku IL-

10 seviyesi ise daha düşük olarak tespit edilmiştir($p<0,001$). Bu sonuçlarla sigara grubu, en çok inflamatuvar yanıt oluşturan ve oksidatif stresi en çok artıran grup olarak değerlendirildi.

Çalışmamızda, PG/VG buharı inhale eden grupta, kontrole göre, doku IL-10($p=0,007$) düzeyinde anlamlı artış, doku TOS($p<0,001$) düzeyinde anlamlı şekilde düşüş tespit ettik. Patolojik değerlendirmede ise, PG/VG grubunda, santral hava yollarında inflamasyon($p=0,029$) ve alveoler makrofaj yoğunluğunda($p=0,002$) kontrole göre, anlamlı artışlar olduğunu ortaya çıkardık.

Likit içeriğindeki PG/VG'ye aroma eklendiğinde, kontrole göre, doku IL-10 ($p=0,029$) seviyesinde anlamlı artış ile antiinflamatuvar bir etki gözlerken, histopatolojik olarak kontrole göre, amfizem oranı($p=0,005$), santral hava yollarında inflamasyon($p=0,007$), interstisyel alanda inflamasyon ($p=0,022$) ve alveoler makrofaj yoğunluğunda($p=0,007$) anlamlı artış ile pulmoner toksik bir etki tespit ettik.

Bizim çalışmamızda, likit içeriğindeki PG/VG'ye nikotin eklendiğinde, kontrole göre, bu grupta, doku TOS($p=0,047$)ve doku OSI($p<0,001$) anlamlı olarak daha yüksek tespit edilirken, doku TAS($p<0,0019$) değeri anlamlı olarak daha düşük olarak saptandı. Kontrol grubuna göre, 1 alveoldeki lipit yüklü makrofaj sayısında($p=0,002$), lipit yüklü makrofaj yüzdesi($p=0,003$), lipit yük indeksinde($p=0,012$), amfizem oranında($p=0,003$), santral hava yollarındaki inflamasyon yüzdesinde($p=0,013$) ve alveoler makrofaj yoğunluğunda da($p=0,001$) bu grupta anlamlı artışlar tespit edildi.

Kontrole göre, PG/VG+aroma+nikotin içeren E-likit bulunan E-sigara grubunda doku düzeyinde IL-10 düzeyi ($p=0,016$) anlamlı olarak daha yüksek olarak tespit edilmişken, doku TOS($p<0,001$) düzeyleri anlamlı olarak daha düşük olarak ölçüldü. Ancak histopatolojik düzeyde, kontrole kıyasla, lipit yüklü makrofaj yüzdesi($p<0,001$), lipit yük indeksi($p<0,001$), bir alveoldeki ortalama lipit yüklü makrofaj sayısı($p<0,001$), amfizem oranı($p=0,003$), santral hava yollarında($p=0,003$) ve interstisyel alanda inflamasyon yüzdesi($p=0,012$) ve alveolar makrofaj yoğunluğu($p=0,008$) istatistiki anlamlı olarak artmış olarak tespit edildi.

PG/VG+nikotin içeren E-likit buharına maruz bırakılan 2.grupta, 4.gruba(PG/VG+aroma+nikotin) göre, doku IL-10($p<0,001$) düzeyi anlamlı olarak daha

düşük olarak saptanırken, doku TOS değeri($p<0,001$) anlamlı olarak daha yüksek olarak değerlendirildi.

PG/VG+aroma+nikotin grubunda, kontrole kıyasla, lipit yüklü makrofaj yüzdesi($p<0,001$), lipit yük indeksi($p=0,001$), bir alveoldeki ortalama lipit yüklü makrofaj sayısı($p<0,001$), amfizem oranı($p=0,003$), santral hava yollarında($p=0,003$) ve interstisyel alanda inflamasyon yüzdesi($p=0,012$) ve alveolar makrofaj yoğunluğu($p=0,008$) istatistiki anlamlı olarak artmış olarak tespit edildi.

Sigara grubunda ise, kontrole kıyasla, amfizem oranı($p=0,003$) ve santral hava yollarındaki inflamasyon yüzdesi($p=0,004$) değerlendirildiğinde, sigara grubunda istatistiksel olarak anlamlı artış görüldü. PG/VG+aroma+nikotin grubu, sigara grubuyla kıyaslandığında, lipit yüklü makrofaj yüzde($p=0,008$), sayısında($p=0,004$) ve lipit yük indeksinde($p=0,003$) grup 4'te anlamlı olarak artış tespit edildi.

PG/VG grubunda, kontrole göre, santral hava yollarında inflamasyon($p=0,029$) ve alveoler makrofaj yoğunluğunda($p=0,002$) anlamlı artışlar tespit edildi. 1.grupta, PG/VG+nikotin içeren gruba göre, lipit yüklü makrofaj yüzdesi($p<0,001$), 1 alveoldeki ortalama lipit yüklü makrofaj sayısı($p<0,001$), lipit yük indeksi($p<0,001$) anlamlı olarak daha düşük olarak saptandı. PG/VG grubunda, PG/VG+aroma içeren gruba göre, lipit yük indeksi($p=0,046$) anlamlı olarak daha düşükken, alveoler makrofaj yoğunluğu(p değeri= $0,009$) değerleri anlamlı olarak daha yüksek olarak tespit edildi. PG/VG grubunda, PG/VG+aroma+nikotin içeren gruba göre, lipit yüklü makrofaj sayısı($p<0,001$), lipit yüklü makrofaj yüzdesi($p<0,001$), lipit yük indeksi($p<0,001$) seviyeleri ve amfizem oranı($p=0,032$) anlamlı olarak daha düşük tespit edildi.

PG/VG+nikotin inhale eden grupta, kontrol grubuna göre, 1 alveoldeki lipit yüklü makrofaj sayısında($p=0,002$), lipit yüklü makrofaj yüzdesi($p=0,003$), lipit yük indeksinde($p=0,012$), amfizem oranında($p=0,003$), santral hava yollarındaki inflamasyon yüzdesinde($p=0,013$) ve alveoler makrofaj yoğunluğunda($p=0,001$) anlamlı olarak yükseklik tespit edildi. PG/VG+nikotin içeren grupta, PG/VG+aroma içeren gruba göre, 1 alveoldeki lipit yüklü makrofaj sayısı($p=0,002$), lipit yük indeksi($p=0,015$), lipit yüklü makrofaj yüzdesi($p=0,004$) ve alveoler makrofaj yoğunluğu($p=0,014$) anlamlı olarak daha yüksek olarak tespit edildi.

PG/VG+aroma içeren grupta, kontrole göre, amfizem oranı(p=0,005), santral hava yollarında inflamasyon yüzdesi(p=0,007), interstisyel alanda inflamasyon yüzdesi(p=0,022) ve alveoler makrofaj yoğunluğu yüzdesinde(p=0,007) anlamlı olarak artış tespit edildi. PG/VG+aroma içeren grupta, PG/VG+aroma+nikotin içeren gruba göre, 1 alveoldeki lipit yüklü makrofaj sayısı(p<0,001), lipit yüklü makrofaj yüzdesi(p<0,001), lipit yük indeksi(p<0,001) anlamlı olarak daha düşük olarak tespit edildi.

PG/VG+aroma+nikotin grupta, kontrole göre, 1 alveoldeki ortalama lipit yüklü makrofaj sayısı(p<0,001), lipit yüklü makrofaj yüzdesi(p<0,001), lipit yük indeksi(p<0,001), amfizem oranı(p=0,003), santral hava yollarında inflamasyon yüzdesi(p=0,004) anlamlı olarak yüksek bulundu.

E-likit bileşenlerini değerlendirdiğimiz bu çalışmamızın analizi sonucunda, prooksidan ve proinflamatuvar etkinin sebebinin likit içeriğindeki nikotinin olduğunu, aromanın nikotin etkisini potansiyelize etmediğini, aksine, bir mekanizma ile antiinflamatuvar ve antioksidan tarafa doğru nikotin etkisini azaltabileceğini düşünmekteyiz. Ancak histopatolojik düzeyde, aromanın da, amfizem, santral hava yollarında inflamasyon, interstisyel alanda inflamasyon ve alveoler makrofaj yoğunluğunda anlamlı artışlara neden olduğunu tespit ettik.

Sonuç:Biyokimyasal sonuçlarımıza göre; asıl prooksidan ve proinflamatuvar etkinin sebebinin likit içeriğindeki nikotinin olduğu, aromanın nikotin etkisini potansiyelize etmediği, tersine bir mekanizma ile antiinflamatuvar ve antioksidan tarafa doğru nikotin etkisini azaltabileceği tespit edildi. Patolojik değerlendirmelerimiz ışığında ise; oil red boyama ile değerlendirilen makrofaj yüzdesi, lipit yük indeksi, bir alveoldeki ortalama lipit yüklü makrofaj sayısındaki ve hematoksilin&eosin boyama ile değerlendirilen, amfizem oranı, santral hava yollarında ve interstisyel alanda inflamasyon yüzdesi, peribronşial lenfoid hiperplazi ve alveolar makrofaj yoğunluğu gibi parametrelerde anlamlı değişikliklere nikotinin yol açtığı düşünülmüştür.

Anahtar kelimeler:E-sigara, tütün, sigara, inflamasyon, oksidasyon, lipit yüklü makrofaj, amfizem, atipi

Abstract

Evaluation of Pulmonary Toxic Effects of Electronic Cigarette Vapor and Cigarette Smoke in an Animal Model

Dr. Halimnur Çelik, Dissertation, Konya 2020

Objective: It is already known that electronic cigarette use and tobacco cigarette are less pulmonary toxic, especially in the younger age group, that the use of electronic cigarettes (E-cigarettes) is accepted as a normal behavior in the public. However, contrary to what is known, survey studies, animal experiments, reported case reports and case series, rare human studies show that E-cigarettes are as harmful as tobacco cigarettes. However, none of these studies clearly revealed which pulmonary toxic effects of electronic cigarette vapor, propylene glycol (PG), vegetable glycerin (VG), various flavors and optionally selected levels of nicotine components in the composition of electronic cigarette liquids. Again, unlike tobacco cigarettes, it is not known exactly whether the toxic effects of cigarette vapors resulting from warming are similar or different from the toxic effects of cigarette smoke caused by combustion in tobacco cigarettes.

In this experimentally planned study, the evaluation of the potential histopathological effects of E-cigarette vapor on the lung bronchus and alveolar epithelium of rats as well as the effects of inflammatory and oxidative stress in lung parenchymal tissue and serum compared to tobacco cigarette smoke; Secondly, it is aimed to investigate the roles of E-cigarette components (PG, VG, flavors and nicotine) on these possible toxic effects.

Method: 60 female rats of Wistar albino race, more than 5 months old, included in the study were divided into six equal groups. The rats in the first 4 groups were exposed to the vapors of different components of the E-cigarette for 6 weeks, 5 days a week, twice a day and 2 hours / day. The first group; to the E-cigarette vapor containing only VG / PG, the second group; E-cigarette vapor containing VG / PG and nicotine, third group; E-cigarette vapor containing VG / PG and aroma is the fourth group; VG / PG was exposed to E-cigarette vapor containing aroma and nicotine. The fifth group was exposed to tobacco cigarette smoke, and the rats in this group were exposed to tobacco cigarette smoke 5 days a week, twice daily and 2 hours / day for 6 weeks. Rats in the control group, on the other hand, were not exposed to any chemical or physical stimuli during the study period under similar conditions. Tobacco cigarettes were selected from nicotine value of 1 mg / piece.

The nicotine ratio in E-cigarette was used as 12 mg / ml. In the study, rats were exposed to whole body vapors / fumes.

At the end of 6 weeks, rats under anesthesia, cardiac blood collection for biochemistry, then sacrificed and appropriate tissue samples were taken.

Histopathological evaluation was performed by a double-blind specialist pathologist. The rate of emphysema, inflammation in the central airways and existing inflammatory cells, inflammation in the interstitial area and responsible inflammatory cells, metaplasia, hyperplasia such as atypical changes, peribronchial lymphoid hyperplasia and alveolar macrophage density were evaluated. In addition, oil red staining was evaluated in terms of alveolar lipid-laden macrophage density, lipid load index and the average number of lipid-laden macrophages in an alveolar, and the results were recorded.

Results: In our study, compared to the control group, plasma IL-6 ($p=0.021$) and tissue IL-6 ($p<0.001$), TOS ($p<0.001$), OSI ($p<0.001$) values were statistically significant in the smoking group. while increasing tissue TAS ($p<0.001$) level was significantly lower. In the E-cigarette group with PG / VG + flavor + nicotine containing E-liquid compared to the control, IL-10 level ($p=0.016$) at tissue level was found to be significantly higher, while tissue TAS ($p=0.029$) and tissue TOS ($p<0.001$) levels were measured significantly lower. The increase in the oxidative stress index, the ratio of these two values, was significant ($p=0.001$).

According to the comparative results of the E-cigarette group with PG / VG + aroma + nicotine in liquid content and the cigarette group, in the cigarette group, tissue levels of plasma IL-6 ($p=0.05$) and tissue IL-6 ($p<0.001$) TOS (total oxidant status) ($p<0.001$) and tissue OSI (oxidative stress index) ($p<0.001$) levels were measured significantly higher, while tissue IL-10 level was found to be lower ($p<0.001$). With these results, the smoking group was evaluated as the group that produced the most inflammatory response and increased the oxidative stress the most.

In our study, we found a significant increase in the tissue IL-10 ($p=0.007$) level and a significant decrease in the tissue TOS ($p<0.001$) level in the PG / VG vapor group, compared to the control. In the pathological evaluation, we found significant increases in inflammation in the central airways ($p=0.029$) and alveolar macrophage density ($p=0.002$) in the PG / VG group compared to the control.

When flavor is added to PG / VG in the liquid content, tissue has an anti-inflammatory effect with a significant increase in IL-10 ($p=0.029$) compared to the control, while histopathologically, emphysema rate ($p=0.005$), inflammation in central airways ($p=0.007$), inflammation in the interstitial area ($p=0.022$) and a significant increase in alveolar macrophage density ($p=0.007$), and a pulmonary toxic effect.

In our study, when nicotine was added to PG / VG in liquid content, tissue TOS ($p=0.047$) and tissue OSI ($p<0.001$) were found to be significantly higher in this group compared to the control, while tissue TAS ($p<0.0019$) value was found to be significantly lower. According to the control group, the number of lipid loaded macrophages in 1 alveoli ($p=0.002$), the percentage of lipid loaded macrophages ($p=0.003$), the lipid load index ($p=0.012$), the emphysema rate ($p=0.003$), Significant increases were found in the percentage of inflammation ($p=0.013$) and alveolar macrophage density ($p=0.001$) in this group.

The tissue level of IL-10 ($p=0.016$) was found to be significantly higher in the E-cigarette group containing PG / VG, aroma, nicotine containing E-liquid compared to the control, while tissue TOS ($p<0.001$) levels were found to be significantly higher. measured as lower. However, at the histopathological level, compared to control, the percentage of lipid-loaded macrophages ($p<0.001$), lipid load index ($p=0.001$), the average number of lipid-loaded macrophages in an alveoli ($p<0.001$), emphysema rate ($p=0.003$), percentage of inflammation in central airways ($p=0.003$) and interstitial area ($p=0.012$) and alveolar macrophage density ($p=0.008$) were found to be statistically significantly increased.

In the 2nd group exposed to PG / VG + nicotine containing e-liquid vapor, tissue IL-10 ($p<0.001$) level was found to be significantly lower than the 4th group (PG / VG + aroma + nicotine), while tissue TOS value ($p<0.001$) was considered to be significantly higher.

Percentage of lipid-loaded macrophages ($p<0.001$), lipid load index ($p=0.001$), average number of lipid-loaded macrophages in an alveoli ($p<0.001$), emphysema in PG / VG + aroma + nicotine group compared to control ratio ($p=0.003$), percentage of inflammation in the central airways ($p=0.003$) and the interstitial area ($p=0.012$) and alveolar macrophage density ($p=0.008$) were found to be statistically significantly increased.

In the smoking group, when the emphysema rate ($p=0.003$) and the percentage of inflammation in the central airways ($p=0.004$) were evaluated, a statistically significant increase was observed in the smoking group. When the PG / VG + aroma + nicotine group was compared to the cigarette group, a significant increase in lipid-loaded macrophage percentage ($p=0.008$), number ($p=0.004$) and lipid load index ($p=0.003$) was found in group 4.

Significant increases in inflammation in the central airways ($p=0.029$) and alveolar macrophage density ($p=0.002$) were detected in the PG / VG group compared to control. In group 1, compared to the PG / VG + nicotine containing group, the percentage of lipid-loaded macrophages ($p<0.001$, the average number of lipid loaded macrophages in 1 alveoli ($p<0.001$), lipid load index ($p<0.001$) was significant. In the PG / VG group, lipid load index ($p=0.046$) was significantly lower than the PG / VG + aroma group, while alveolar macrophage density ($p=0.009$) values were found to be significantly higher. In the PG / VG group, the number of lipid loaded macrophages (p value: <0.001), percentage of lipid loaded macrophages ($p<0.001$), lipid load index ($p<0.001$) compared to the PG / VG + aroma + nicotine group.) and emphysema rate ($p=0.032$) were significantly lower.

In the PG / VG + nicotine inhaler group, compared to the control group, the number of lipid-loaded macrophages in 1 alveoli ($p=0.002$), the percentage of lipid-loaded macrophages ($p=0.003$), the lipid load index ($p=0.012$), the emphysema rate ($p=0.003$), percentage of inflammation in central airways ($p=0.013$) and alveolar macrophage density ($p=0.001$) were found to be significantly higher. In the group containing PG / VG + nicotine, the number of lipid-loaded macrophages in 1 alveoli ($p=0.002$), lipid load index ($p=0.015$), percentage of lipid-loaded macrophages ($p=0.004$) compared to the group containing PG / VG + aroma. and alveolar macrophage density ($p=0.014$) were found to be significantly higher.

In the group containing PG / VG + aroma, compared to control, the rate of emphysema ($p=0.005$), the percentage of inflammation in the central airways ($p=0.007$), the percentage of inflammation in the interstitial area ($p=0.022$), and the percentage of alveolar macrophage density ($p=0.007$) significant increase was detected. In the group containing PG / VG + aroma, compared to the group containing PG / VG + aroma + nicotine, the number of lipid-loaded macrophages in 1 alveoli ($p<0.001$), percentage of lipid loaded macrophages ($p<0.001$), lipid load index ($p<0.001$) was found to be significantly lower.

Average number of lipid loaded macrophages in 1 alveoli ($p < 0.001$), percentage of lipid loaded macrophages ($p < 0.001$), lipid load index ($p < 0.001$) in the PG / VG + aroma + nicotine group, Emphysema rate ($p = 0.003$), percentage of inflammation in central airways ($p = 0.004$) were found to be significantly higher.

As a result of the analysis of our study in which we evaluated the e-liquid components, we think that the reason for the pro-oxidant and pro-inflammatory effect is the nicotine in the liquid content, that the aroma does not potentialize the nicotine effect, on the contrary, it can reduce the effect of nicotine towards the anti-inflammatory and antioxidant side with a mechanism. However, at the histopathological level, we found that the aroma caused significant increases in emphysema, inflammation in the central airways, inflammation in the interstitial area and alveolar macrophage density.

Conclusion: According to our biochemical results; it was determined that the main propoxy and proinflammatory effect was caused by nicotine in the liquid content, the aroma did not potentially potentiate the nicotine effect, and by a reverse mechanism it could reduce the nicotine effect towards the anti-inflammatory and antioxidant side. In the light of our pathological evaluations; Changes in parameters such as macrophage percentage evaluated by oil red staining, lipid load index, average lipid-laden macrophage count in an alveol, and the rate of inflammation in the central airways and interstitial space, significant changes in the concentration of peribronchial lymphoid hyperplasia and alveolar macrophage. It was thought to have opened.

Keywords: E-cigarette, tobacco, cigarette, inflammation, oxidation, lipid-laden macrophage, emphysema, atypia

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
1. GİRİŞ ve AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
1.1 Tütün ve Tütün Dumanının Pulmoner Toksik Etkileri.....	3
1.2. ELEKTRONİK SİGARALAR ve PULMONER TOKSİK ETKİLERİ.....	10
1.2.1.Genel Özellikler	10
1.2.2.Elektronik Sigaranın Yapısı.....	10
1.2.3.E-Likitlerin İçerikleri.....	15
1.2.4.E-Sigaranın Toksik Etkileri.....	25
1.2.5.Sigara ile İlişkili Akciğer Hasarı(EVALİ).....	30
3. MATERYAL ve METOD.....	35
4. İSTATİSTİKSEL DEĞERLENDİRME.....	39
5. SONUÇ.....	40
5.1.Biyokimyasal Sonuçlar.....	40
5.2.Patolojik Sonuçlar.....	46
6. TARTIŞMA.....	54
7. KAYNAKLAR.....	62

TABLolar DİZİNİ

1. Tablo 2.1.1: Tütün dumanında kanserojenlerin IARC (Uluslararası Kanser Araştırmaları Ajansı) değerlendirmeleri
2. Tablo 2.2.3.1:E-sigara Buharının İçeriği: Karboniller, VOC'ler, Hidrokarbonlar ve PAH'lar, Diğerleri
3. Tablo 2.2.3.2: İnsan Deneysel Çalışmalarında Gözlenen Etkiler
4. Tablo 2.2.3.3: E-Sigara ve Konvansiyonel Sigara Dumanındaki Karsinojen Maddeler
5. Tablo 2.2.3.4:E-Sigara Bileşenleri ve E-likitlerde Bulunan Organik Bileşikler ile İlişkisi
6. Tablo 2.2.4.1:E-sigaranın Sağlık İlişkili Etkileri
7. Tablo 2.2.4.2:E-sigara İlişkili Pulmoner Hastalıklar
8. Tablo 3.1:Maruziyetlerine Göre Ratların Çalışma Gruplarına Dağılımı
9. Tablo 5.1.1:Sigara, E-Sigara ve Kontrol Gruplarının Biyokimyasal Sonuçları
10. Tablo 5.1.2:Sigara, E-Sigara ve Kontrol Gruplarının Biyokimyasal Sonuçlarının İstatistiksel Olarak Karşılaştırılması (p değerleri)
11. Tablo 5.1.3. Likit İçeriğine Göre E-Sigara Alt Gruplarının ve Kontrol Grubunun Biyokimyasal Sonuçları
12. Tablo 5.1.4. Likit İçeriğine Göre E-Sigara Gruplarının ve Kontrol Grubunun Biyokimyasal Sonuçlarının İstatistiksel Olarak Karşılaştırılması (p değerleri)
13. Tablo 5.2.1 E-Sigara, Sigara ve Kontrol Gruplarının Sito-histopatolojik Sonuçları
14. Tablo 5.2.2 Sigara, E-Sigara ve Kontrol Gruplarının Sito-histopatolojik Sonuçlarının İstatistiksel Olarak Karşılaştırılması (p değerleri)
15. Tablo 5.2.3. Likit İçeriğine Göre E-Sigara Alt Gruplarının ve Kontrol Grubunun Sito-histopatolojik Sonuçları
16. Tablo 5.2.4. Likit İçeriğine Göre E-Sigara Gruplarının ve Kontrol Grubunun Sito-histopatolojik Sonuçlarının İstatistiksel Olarak Karşılaştırılması (p değerleri)

ŞEKİLLER DİZİNİ

- 1.Şekil 1.2.2. Oksidanlar ve Akciğer Epitelinde Mitojenle Aktifleştirilmiş Protein Kinazlarla Sinyal Kaskatları
2. Şekil 2.1.2 Field'in Karsinogenesis Teorisi
3. Şekil 2.2.2.1 Çeşitli E-sigara Ürünleri
4. Şekil 2.2.2.2 Bir E-sigara Cihazının Bileşenleri
5. Şekil 2.2.2.3 Juul Pod Cihazı
6. Şekil 2.2.2.4 IQOS Cihazı ve Glo Cihazı
7. Şekil2.2.5.1: Diffüz Alveoler Akciğer Hasarı Olan 17 Yaşında Bir Erkek Hastanın Göğüs Radyografileri ve Yüksek Çözünürlüklü Bilgisayarlı Tomografi Görüntülemeleri
8. Şekil 3.1 Sıçanların E-sigara Buharı ve Sigara Dumanına Maruz Bırakıldığı Pleksi-glass Kafeslerden Bir Görüntü
9. Şekil 3.2Çalışma Düzeninden Bir Görüntü
10. Şekil 5.1.1. Biyokimyasal Sonuçların E-sigara, Sigara ve Kontrol Grubundaki Dağılımları
11. Şekil 5.1.2. Biyokimyasal Sonuçların Likit İçeriğine Göre E-Sigara Gruplarında ve Kontrol Grubunda Dağılımı
12. Şekil 5.2.1 Sito-histopatolojik Sonuçların E-sigara, Sigara ve Kontrol Grubundaki Dağılımı
13. Şekil 5.2.2. Sito-histopatolojik Sonuçların Likit İçeriğine Göre E-sigara Alt Gruplarında ve Kontrol Grubunda Dağılımı

SİMGELER VE KISALTMALAR

ARDS: Akut erişkin solunum yetmezliği sendromu

BAL: Bronkoalveoler lavaj

BT: Bilgisayarlı tomografi

CALU-3: En çok kullanılan solunum yolu ile uygulanan ilaç absorpsiyon hücre kültürü modeli

CBD: Kannabidiol

CDC: ABD hastalık kontrol ve korunma merkezi

CO: Karbonmonoksit

CXCL-8: Kemokin ligand-8

DİP: Deskuamatif interstisyel pnömoni

EGF: Epidermal büyüme faktörü

EGFR: Epidermal büyüme faktör reseptörü

E-likit:Elektronik sigaraların tank kısımlarına doldurulan, ayarlanabilen oranlarda nikotin, çeşitli tatlandırıcılar ve çözücü olarak propilen glikol ve bitkisel gliserin içeren sıvı

ENSS: Elektronik nikotin sağlayan sistemler

EPA: Çevre koruma ajansı

E-sigara:Elektronik sigara

EVALI: E-sigara ilişkili akciğer hasarı

FDA: Amerikan gıda ilaç dairesi

GRAS: Genellikle güvenli olarak tanınan katkı maddesi

HIV: İnsan immün yetmezlik virüsü

K3EDTA: Tripotasyum etilendiamin tetra asetikasit

KOAH: Kronik obstrüktif akciğer hastalığı

LDH: Laktat dehidrogenaz

LDL: Düşük dansiteli lipoprotein

IARC: Uluslararası kanser araştırmaları ajansı

IQOS: I quit ordinary smoking, tütün sigarayı bıraktırma amacıyla piyasaya sürölmüş bir çeşit E-sigara cihazı

IL-6: İnterlökin 6

IL-10: İnterlökin 10

İPF: İdiopatik pulmoner fibrozis

NACHR: Nikotinik asetilkolin reseptörü

NNN: Nitrosonornikotin

NNK: Nitrozometilaminol-3 piridil bütanon

PAH: Polisiklik aromatik hidrokarbonlar

PCR: Polimeraz zincir reaksiyonu

PG: Propilen glikol

PLHH: Pulmoner langerhans hücreli histiositozis

RDA: Rebuildable dripping (damlama)

RTA: Rebuildable-yeniden doldurulabilir, parçalanıp birleştirilebilir

TAS: Total antioksidan durum

THC: Tetrahidrokanabinol

TNF-alfa: Tümör nekroz faktör alfa

TOS: Total oksidan durum

OSI: Oksidatif stres indeksi

WHO: Dünya sağlık örgütü

VG: Vejetabl gliserin

VOC: Uçucu organik bileşikler

1-GİRİŞ VE AMAÇ

Elektronik sigaralar(E-sigara), başlangıçta, standart bir tütün sigarayla olan fiziksel benzerliğinden dolayı, sigara bırakmaya yardımcı olarak pazarlanmış olsa da, E-sigara kullanımı aynı zamanda E-sigara pazarının önemli bir bölümünü oluşturan, hiç sigara içmeyenler arasında da popülerlik kazanmaktadır. Üretici firmalar tarafından E-sigaralar, yanmayan, kül, koku ve duman oluşturmeyen gelişmiş teknoloji ürünü olarak pazarlanmaktadır. Ayrıca, sigara içiminin yasak olduğu alanlarda içilebilmesiyle kişiye alan ve özgürlük yarattığı düşünülmektedir. Bu durum, E-sigaraların sosyal kabulüne yol açmıştır. Özellikle genç nüfusta, içerisindeki aromalar E-sigaraların geleneksel sigaralardan daha az zararlı olduğu hatta daha havalı olduğu düşüncesinin doğurmakta ve E-sigaralar daha çekici hale gelmektedir. Ergenler arasında sigara kullanımının iki katına çıkması, E-sigaraların, gelişmekte olan bir halk sağlığı sorunu olduğunu ortaya çıkarmıştır. Ülkemizde, elektronik sigaralar ve bunların parçaları ve likitlerinin satışı resmi olmadığı için birlikte, kullanımlarının ne derece yaygınlaştığı bilinmemektedir.

E-sigaralar, basitçe üç parçadan oluşur; e-likitin bulunduğu tank, e-likitin buhar haline gelmesini sağlayan atomizer ve atomizerin çalışması için bir lityum iyon pil. Pilden kaynaklanan akım, atomizerde bulunan ince bir telden geçerken, öncesinde E-sigara cihazında kişinin tercihine göre ayarlanabilen voltaj ve watt'a bağlı olarak ısı oluşturur. Bu ısı ile e-likit, içeriğindeki çözücülerin yardımıyla da buhar haline gelir. E-sigaralarda kullanılan en yaygın nikotin çözücülerini, vegetable gliserin (VG) ve propilen glikoldür(PG). E-sigara likitlerinde VG/PG oranları, aroma içeriği veya nikotin oranı da kullanıcı tarafından belirlenebilir. Günümüzde E-sigara buharının, puf başına 7×10^{-11} serbest radikal içerdiği belirlenmiştir. E-sigara buharı analizlerinde, asetaldehit, formaldehit, acrolein, aseton, nitrozaminler, ağır metaller, karboniller, uçucu organik bileşikler ve polisiklik aromatik hidrokarbonlar dahil olmak üzere potansiyel toksik veya kanserojen olabilecek birçok farklı kimyasal tanımlanmıştır. Bu bileşik düzeylerinin, genel olarak tütün dumanından daha düşük olduğu bildirilmesine rağmen, bu maddelerin toksite seviyelerinin, pilin ürettiği ısı(350 dereceleri bulan) ve/veya voltaj nedeniyle buharlaşmadan sonra arttığı tespit edilmiştir.

Literatürde, elektronik sigaraların potansiyel etkilerini değerlendirilen az sayıda gerçek yaşam çalışması bulunmakla birlikte, bu alanda daha çok hayvan deneyi ve hücre kültürü çalışmaları vardır. Mevcut vaka sunumlarında, elektronik sigaraların insanlarda akut-

subakut hipersensitivite pnömonisi, lipoid pnömoni, akut eozinofilik pnömoni, plevral efüzyon, akut-subakut inhalasyon toksitesi, bronşiolitis obliterans ve KOAH ile ilişkili olduğu bildirilmiştir. Hayvan deneylerinde, E-sigara buharı inhalasyonu sonrası, akciğerde periferik vaskülaritede azalma, hava yollarında genişleme gibi amfizematöz değişiklikler ile havayolu hiperreaktivitesinde artış, distal havayollarında genişleme, müsin salgı üretiminde artış ve lipid yüklü makrofaj infiltrasyonunda artış gibi histopatolojik değişiklikler ve inflamatuvar sitokin düzeyi ve inflamatuvar hücre sayılarında anlamlı artışlar tespit edilmiştir.

Mevcut literatürler, E-sigara likit içeriğindeki nikotinin pulmoner etkileri üzerine yoğunlaşmaktayken, PG, VG ve aromaların oluşturabileceği toksik etkiyi ve likitin buharlaşma sürecinde, bu maddelerin nikotinin akciğer üzerine olan etkilerini potansiyelize edip etmeyeceğini değerlendirmemektedir. Ayrıca, E-sigara bahsedilen etkilerini, tütün sigarayla karşılaştıran literatür sayısı yetersizdir.

Deneyel olarak planlanmış bu çalışmada, öncelikli olarak E-sigara buharının sıçanların akciğer bronş ve alveol epiteli üzerindeki potansiyel histopatolojik etkilerinin ve ayrıca akciğer parankim dokusu ve serumunda inflamatuvar ve oksidatif stres etkilerinin, tütün sigara dumanıyla karşılaştırılmalı olarak değerlendirilmesi; ikinci olarak da bu olası toksik etkiler üzerinde E-sigara komponentlerinin (PG, VG, aroma vericiler ve nikotin) rollerinin araştırılması amaçlanmıştır. Histopatolojik değerlendirme, çift kör uzman bir patolog tarafından yapıldı. Amfizem oranı, santral hava yollarında inflamasyon ve mevcut inflamatuvar hücreler, interstisyel alanda inflamasyon ve sorumlu inflamatuvar hücreler, metaplazi, hiperplazi gibi atipik değişiklikler, peribronşial lenfoid hiperplazi ve alveoler makrofaj yoğunluğu açısından değerlendirildi. Ayrıca oil red boya ile alveoler lipid yüklü makrofaj yoğunluğu, lipid yük indexi ve bir alveoldeki ortalama lipid yüklü makrofaj sayısı açısından değerlendirildi ve sonuçlar skorlanarak kaydedildi. Biyokimyasal değerlendirmede, kanlarının santrifüjüyle elde edilen plazma örneklerinde, rat IL-6 ve rat IL-10, Total Antioksidan Seviyesi(TAS) ve Total Oksidan Seviyesi(TOS) ve sıçanların diğer akciğer doku örneklerinde doku spesifik IL-6, IL-10, Total Antioksidan Seviyesi(TAS) ve Total Oksidan Seviyesi(TOS) analizleri yapılarak sonuçlar kaydedildi.

2-GENEL BİLGİLER

2.1.Tütün ve Tütün Dumanının Pulmoner Toksik Etkileri

Tütün dumanı, sigara içenlere anlık memnuniyet sağlayan ve uzun süreli kullanımında tolerans ve bağımlılığa yol açan güçlü bir merkezi sinir sistemi uyarıcısı olan nikotin almanın geleneksel bir yoludur.

Nikotin Salıveren Sistemler:

1. **Dumanlı Tütün Ürünleri:**Sigara, pipo, puro, kreteks, bidi, nargile, elektronik sigara, ısıtılan nikotin ürünleri
2. **Dumansız Tütün Ürünleri:**
 - Ağızdan kullanılanlar: Çiğneme tütünü, snus, maraş otu, eriyebilen tütün ürünleri
 - Burundan kullanılanlar: Snuff, enfiye, nikotin inhaler

Kreteks, karanfil ve tütünün harmanlanmasıyla elde edilen, Endonezya'ya özgü, bidi, tütün ile doldurulmuş ince, Hindistan'a özgü bir tütün ürünüdür. Üst dudak altına bir parça yerleştirilerek tüketilen ve gençler arasında kullanımı gittikçe artan snus ise, İskandinav ülkelerinde yıllardır kullanılan dumansız bir tütün ürünüdür. Maraş otu veya ağızotu (*Nicotiana rustica* L.), Kahramanmaraş, Gaziantep ve Osmaniye çevresinde fazlaca tiryakisi bulunan bir tütün çeşidi olarak değerlendirilmektedir. *Nicotiana rustica*'nın nikotin oranı çok yüksektir. Genellikle alt dudak ve yanak ile dişler arasına sıkıştırılarak "emmek suretiyle" tüketilir. Kullanarlarda ağız, gırtlak ve mide kanseri sıklıkla görülmektedir(Aslan 2016). Ne yazık ki, nikotine ek olarak sigara dumanı, tütünün yanması sırasında üretilen çok sayıda kanserojen maddeyi içerir. Son 50 yılda,tütün dumanı, insanlarda akciğer kanserlerinin önde gelen nedenini oluşturmaktadır(Foulds 2003, WHO 2007, Aral 2013, Liea 2016).

Akciğer kanserinin %94'ünün nedeni tütün dumanına maruziyettir. Tüm kanserlere bağlı ölümlerin %30'undan, akciğer kanserine bağlı ölümlerin ise%87'sinden sigara sorumludur. Akciğer kanserlerinin erkeklerde %86'sı, kadınlarda %49'u sigarayla ilişkilidir. Sigara içen kişilerde, içmeyenlere göre akciğer kanser riski, 20-30 kat daha yüksek görülmektedir(Dela Cruz 2011).Ülkemizde akciğer kanseri hastalarında sigara içme oranının %91,5 olduğu saptanmıştır(Göksel 2008).

Akciğer kanseri gelişme riski, sigara içme süresi ve günlük içilen sigara miktarı ile korelidir. Yıl bazında sigara içme süresi, günlük içilen sigara adedinden çok daha değerlidir. Aynı zamanda sigaraya başlama yaşı da anlamlıdır. Pasif sigara maruziyeti ve düşük doz da olsa sigara içilmesi de akciğer kanseri riskini artırmaktadır.

Tütün dumanının, 7000 toksik kimyasal ve 81 karsinojen madde içerdiği bilinmektedir. Tütün doğal haliyle de kanserojen bir maddedir. Tütün yapraklarında nitritler, aminler, protein ve alkaloidlerden köken alan karsinojenik nitrozaminler, nitrosonornikotin (NNN), nitrozometilamino-1-3 piridil bütanon (NNK) tespit edilmiştir (Schuller 1998, Hymowitz 2005, Kay 2006, Öztuna 2008, Hecht 1999).

Tablo 2.1.1: Tütün dumanında kanserojenlerin IARC (Uluslararası Kanser Araştırmaları Ajansı) değerlendirmeleri

İARC				
(Uluslararası Kanser Araştırmaları Ajansı)				
KARSİNOJEN	MİKTAR	HAYVANLARDA	İNSANLARDA	İARC GRUBU
POLİSİKLIK AROMATİK HİDROKARBONLAR				
Benzo(a)anthracene	20-70 ng	Yeterli		2A
Benzo(b)fluoranthene	4-22 ng	Yeterli		2B
Benzo(j)fluoranthene	6-21 ng	Yeterli		2B
Benzo(k)fluoranthene	6-12 ng	Yeterli		2B
Benzopyrene	8,5-17,6 ng	Yeterli	Kısıtlı	1
Dibenzanthracene	4 ng	Yeterli		2A
Dibenzo(a,i)pyrene	1,7-3,2 ng	Yeterli		2B
Dibenzo(a,e)pyrene		Yeterli		2B
İndenopyrene	4-20 ng	Yeterli		2B
5-Metilchrysene	0,6 ng	Yeterli		2B
HETEROSİKLIK BİLEŞİKLER				
Furan	20-40 mcg	Yeterli		2B
Dibenz(a,h)acridin	0,1 ng	Yeterli		2B
Dibenz(a,j)acridin	10 ng	Yeterli		2B

Dibenzokarbazol	0,7 ng	Yeterli		2B
Benzofuran		Yeterli		2B
N-NİTROZAMİNLER				
N-nitrosodimetilamin	0,1-180 ng	Yeterli		2A
N-nitrosoetilmetilamin	13 ng	Yeterli		2B
N-nitrosodietilamin	25 ng	Yeterli		2A
N-nitrosopyrolidin	1,5-110 ng	Yeterli		2B
N-nitrosopiperidin	9 ng	Yeterli		2B
N-nitrosodietanolamin	36 ng	Yeterli		2B
N-nitrosonornicotin	154-196 ng	Yeterli	Kısıtlı	1
4-metilnitramino-1-3 pyridil	110-133 ng	Yeterli	Kısıtlı	1
1-butanon				
AROMATİK AMİNLER				
2-Toluidin	30-200 ng	Yeterli	Kısıtlı	2A
2-6 Dimetilanelin	4-50 ng	Yeterli		2B
2-Naptilamin	1-22 ng	Yeterli	Yeterli	1
4-Aminobifenil	2-5 ng	Yeterli	Yeterli	1
HETEROSİKLİK AROMATİK AMİNLER				
2 Amino 9 prido 2-3 b-indol	25-260 ng	Yeterli		2B
2 Amino 3 metil 9 prido 2-3 b-indol	2-37 ng	Yeterli		2B
2 Amino 3 metilimidazol (4-5f) quilon	0,3 ng	Yeterli		2A
3 Amino 1-4 dimetil 5 H prido 4-3 b indol	0,3-0,5 ng	Yeterli		2B

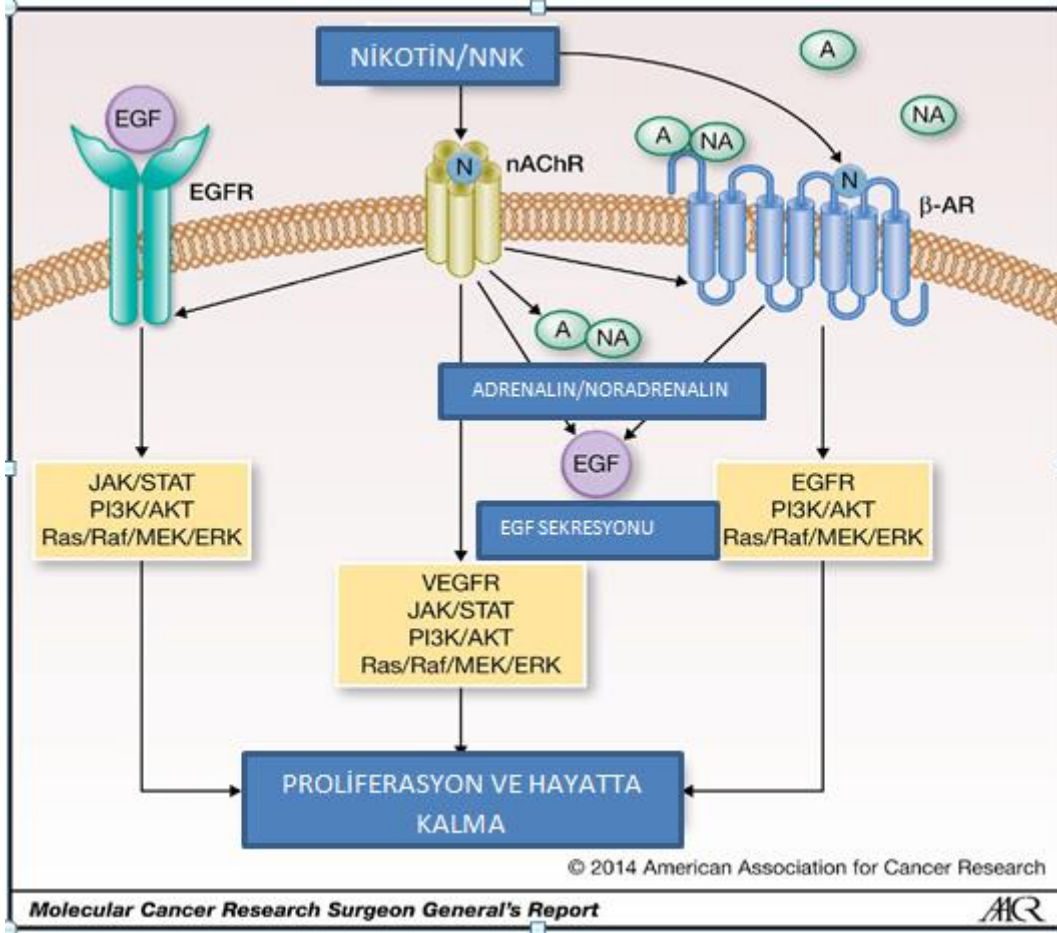
3 Amino 1 metil 5H pyrido4-3 b indol	0,8-1,1 ng	Yeterli		2B
2 Amino 6 metilpyridol (1-2 - 3'-2') imidazol	0,37-0,89 ng	Yeterli		2B
2 Aminodipiridol (1-2-3'-2') imidazol	0,25-0,88	Yeterli		2B
2 Amino 1 metil 6 phenilimidazol 4-5 b pyridine	11-23 ng	Yeterli		2B
ALDEHİTLER				
Formaldehit	10,3-25 ng	Yeterli	Yeterli	1
Asetaldehit	770-864 ng	Yeterli		2B
FENOLİK BİLEŞİKLER				
Katekol	59-81 ng	Yeterli		2B
Kafeik asit	<3 ng	Yeterli		2B
VOLATİL HİDROKARBONLAR				
1-3 Butadin	20-40 ng	Yeterli	Kısıtlı	2A
İsopren	450-1000 ng	Yeterli		2B
Benzen	12-50 ng	Yeterli	Yeterli	1
NİTROHİDROKARBON				
Nitromethan	0,5-0,6 ng	Yeterli		2B
2-Nitropropan	0,7-1,2 ng	Yeterli		2B
Nitrobenzen	25 mcg	Yeterli		2B
ÇEŞİTLİ ORGANİK BİLEŞİKLER				
Asetamid	38-56 mcg	Yeterli		2B
Akrilamid		Yeterli		2A
Akilonitril	3-15 mcg	Yeterli		2B
Vinil klorid	11-15 ng	Yeterli	Yeterli	1
1-1 Dimetil hidrazin		Yeterli		2B
Etilen oksit	7 mcg	Yeterli	Kısıtlı	1
Propilen oksit	0-100 ng	Yeterli		2B

Ürethan	20-39 ng	Yeterli		2B
METALLER VE İNORGANİK BİLEŞİKLER				
Arsenik	40-120 ng	Yeterli	Yeterli	1
Berilyum	0-5 ng	Yeterli	Yeterli	1
Nikel	600 ng	Yeterli	Yeterli	1
Kromyum	4-70 ng	Yeterli	Yeterli	1
Kadmiyum	41-62 ng	Yeterli	Yeterli	1
Kurşun	34-85 ng	Yeterli	Kısıtlı	2A
Kobalt	0,13-0,20 ng	Yeterli		2B
Hidrazin	24-43 ng	Yeterli		2B
Radyoizotop polonyum-210	0,03-1,0 picocurie	Yeterli		1

Tütünün kendisi dışında, işlenmesi-yanması sırasında da polisiklik aromatik hidrokarbonlar(PAH) ortaya çıkarmaktadır.Tütün bitkisi, radyoaktif elementleri toprak (polonyum-210) ve havadan (radon-222) absorbe eder.Bu radyoaktif mineraller tütün yapraklarının yüzeyinde birikirler.Ayrıca, kadmiyum, krom, arsenik, civa, kurşun ve nikel de tütün içerisindeki diğer ağır metaller olarak karşımıza çıkmaktadır.Bu maddelerden özellikle PAH ve nitrozamin metabolitleri, guanin ve adenin baz bölgelerinden DNA'ya kovalent bağlar ile bağlanır (DNA'nın bu hali DNA-adducts: artık DNA olarak adlandırılır). Böylece, malign fenotipe dönüşümün ilk basamağı gerçekleştirilmiş olur.Sigara, onkogenleri aktive ve kanser baskılayıcı genleri süprese etmektedir. Bununla birlikte, onkogen veya tümör baskılayıcı gen sisteminde 10-20 arasında mutasyon meydana getirdiği ve buna bağlı olarak akciğer kanserine sebep olduğutespit edilmiştir.

Tütün dumanındaki kanserojen bileşenler,nAChR reseptörü üzerinden β -AR ve EGFR(epidermal büyüme faktör reseptörü) gibi hücre yüzeyi reseptörlerini aktive ederek, tümör teşvik edici sinyalleme kaskadlarını uyarır.Ek olarak, NNK (Nitrozometilamino1-3 piridil bütanon)veya nAChR reseptörleri üzerinden, EGFR'leri aktive ederek EGF(epidermal büyüme faktörü) gibi büyüme faktörlerinin ve β -AR'lere bağlanarak adrenal ve noradrenalin gibi nörotrofik faktörlerin salgılanmasını uyarır.

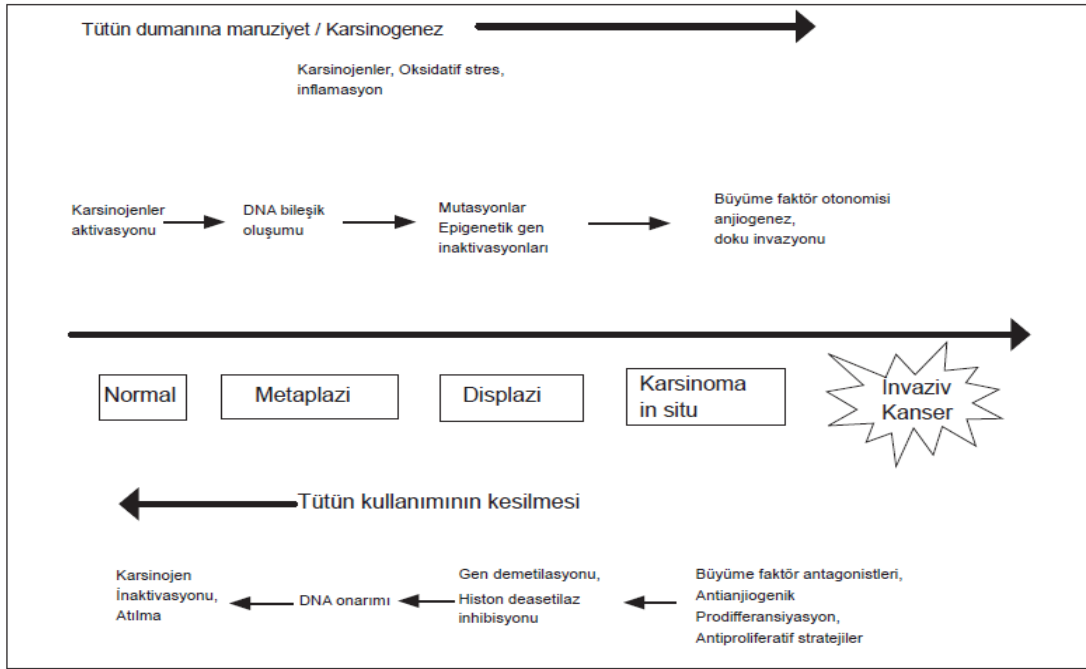
Şekil2.1.1.Oksidanlar ve Akciğer Epitelinde Mitojenle Aktifleştirilmiş Protein Kinazlarla Sinyal Kaskatları



(Oksidanlar ve Akciğer Epitelinde Mitojenle Aktifleştirilmiş Protein Kinazlarla Sinyal Kaskatları Yuan J, Ma J, Zheng H, et al. Overexpression of OLC1, Cigarette Smoke, and Human Lung Tumorigenesis. J Natl Cancer Inst 2008; 100:1592-605.) (Mossman BT, Lounsbury KM, Reddy SP)

Field'in karsinogenesis teorisine göre,tütün dumanına maruz kalan bronş epitelinde meydana gelen morfolojik değişiklikler, kanser gelişimine sebep olmaktadır. Kanser gelişimi, sırasıyla; hiperplazi, metaplazi, displazi, karsinoma in-situ ve invaziv kanser şeklinde olur.

Şekil 2.1.2 Field'in Karsinogenesis Teorisi



(Akciğer kanseri: risk genetiği ve kemoprevansiyondaki gelişmeler Keith RL, Miller YE.11:265-71)

Tütün dumanında, yüksek miktarlarda toksik serbest oksijen radikalleri (>10¹⁴ /puff başına) tespit edilmiştir. Özellikle amfizem gelişiminde, sigara dumanındaki bu serbest radikaller/peroksidazlar sorumlu tutulmuştur. Serbest radikaller ve peroksidazların, nötrofil elastaz salınımını artırarak goblet hücre hiperplazisine, epitel hasarına, IL-8 düzeylerinde artışa ve mukus hipersekresyonuna neden olduğu bilinmektedir. Sigaranın diğer bir etkisi olan oksidasyon, öncelikle hücre zarının lipid bileşenlerinde görülmektedir. Sigara dumanı ile aktivitesi artan alveolar makrofajlar, fibroblastlar üzerinde toksik etki göstermekte, takiben elastin ve kollagen yapımı bozulmakta, fibrozis, alveol komşuluğundaki arterlerin hasarı ve sonuç itibarıyla parankim hasarına sebep olmakta ve kalıcı havayolu hastalıkları gelişmektedir (Sherman 1992, Yüksel 2002).

Nikotinin bilinen diğer etkileri arasında, ağız ve boğazda tahriş ve yanma hissi, tükürük salgısında artış, mide bulantısı, karın ağrısı, kusma ve ishal, iştahsızlık, taşikardi ve kan basıncında artma, hiperglisemi, nikotin zehirlenmesi sayılabilir. Nikotinin bağımlılık

riskinin, kafeine göre daha fazla olduğu bilinmektedir. Ayrıca nikotinin kanser oluşumuna katkısı halihazırda bilinmekle birlikte, nikotin kanser tedavisi sürecinde de kemoterapinin etkisini azaltır, tedaviye bağlı komplikasyonlarda artışa, tedavi ile ilişkili toksisitede artışa, genel yaşam kalitesinde azalmaya ve tedaviye uyumun azalmasına da neden olur (CDC 2014).

Tütün ve ürünleri ile ilişkilendirilmiş akciğer hastalıkları, spontan pnömotoraks, tüberküloz, pnömoni, idiyopatik pulmoner fibrozis (İPF), pulmoner langerhans hücreli histiyositozis (PLHH), deskuamatif interstisyel pnömoni (DİP), respiratuvar bronşiolit ile ilişkili interstisyel akciğer hastalıkları, asbestozis, astım, akciğer kanseri ve KOAH'tır.

2.2.ELEKTRONİK SİGARALAR ve PULMONER TOKSİK ETKİLERİ

2.2.1-Genel Özellikler

E-sigara günümüzde, birçok farklı isimle bilinmektedir. Bu cihazlar; "E-sigara", "e-nargile", "mods", "vape kalem", "vapes", "tank sistemleri" ve "elektronik nikotin dağıtım sistemleri" olarak adlandırılırlar.

E-sigara, temel olarak, sıvı nikotinin, kullanıcının soluduğu bir buhara dönüşmesini sağlayan, pille çalışan cihazlardır. Elektronik sigara, 2003 yılında patentlendiren ve ertesi yıl Çin pazarına tanıtan Çinli eczacı Hon LİK tarafından icat edilmiştir.

İlk üretilen elektronik sigaralar, sarı bir ağızlık kısmı ve beyaz bir gövde ile tamamen sigarayla benzer bir formdayken, günümüzde farklı görüntülere sahip, farklı kalınlıklarda ve renklerde E-sigara çeşitleri bulunmaktadır. Bazı E-sigaralar normal sigara, puro veya pipo gibi görünmekteyken, bazıları kalem, USB bellek ve diğer günlük eşyalara benzemektedir.

Ayrıca, kullanıcı buharı havaya soluduğunda, pasif ya da üçüncül maruziyet meydana gelir. Esrar ve diğer uyuşturucular için de E-sigara kullanılabılır.

2.2.2.Elektronik Sigaranın Yapısı

Bir E-sigaranın 3 ana bölümü vardır:

- 1- Şarj edilebilir lityum pil
- 2- Buharlaştırma odası-atomizer (coile sarılmış pamuk)
- 3- Likit içeren doldurulabilir kartuş-tank

E-sigaralarda, tütün sigaralarda olduğu gibi bir yanma süreci yoktur. Bunun yerine, lityum pilin aktive edilmesiyle, likit emdirilmiş pamukla sarılı atomizer, üzerinden geçen akıma bağlı olarak, propilen glikol içeren likitin buharlaşması olayı söz konusudur. Ayrıca E-sigaralar tütün sigaradan farklı olarak, cihazın açıklığından bir zorlu inspiryum yapılmadıkça buhar oluşturmamaktadır. Yan kısımda bulunan bir düğmeye basılarak, inspiryum yapılması gerekli olmaktadır. Yeni nesil E-sigaralarda bu düğme olmayabilir.

E-sigaranın temel parçası olan atomizerin, üç farklı çeşidi bulunmaktadır. Bu çeşitler clearomizer, RTA ve RDA olarak adlandırılır. Bu farklı atomizer çeşitlerinin temel prensipleri aynıdır. Atomizer arasındaki ana parça, bataryadan aldığı gücü, rezistansı andıran biçimde sarılmış tellere aktarır. Bu tellerin ortasına yerleştirilmiş ve likiti aktive eden parça, bu şekilde devreye girer. Bu parça silik olarak adlandırılır ve genellikle yüksek sıcaklıklara dayanıklı; seramik fiber, organik pamuk ya da ısıya dayanıklı iplik gibi bir parçadır. Tellerin ısınmasıyla bu parçanın absorbe ettiği sıvı buharlaşır.

Clear ve aromizer kelimelerinin birleşiminden oluşan clearomizer, “temiz” ya da “net” ve “aroma” anlamlarını içerisinde barındırır. Bunun başlıca nedenlerinden bir tanesi de, kullanıcının her zaman E-likit düzeyini görmesini ve azaldığında bunları doldurmasını sağlayan şeffaf plastik veya cam gövdeye sahip olmasıdır.

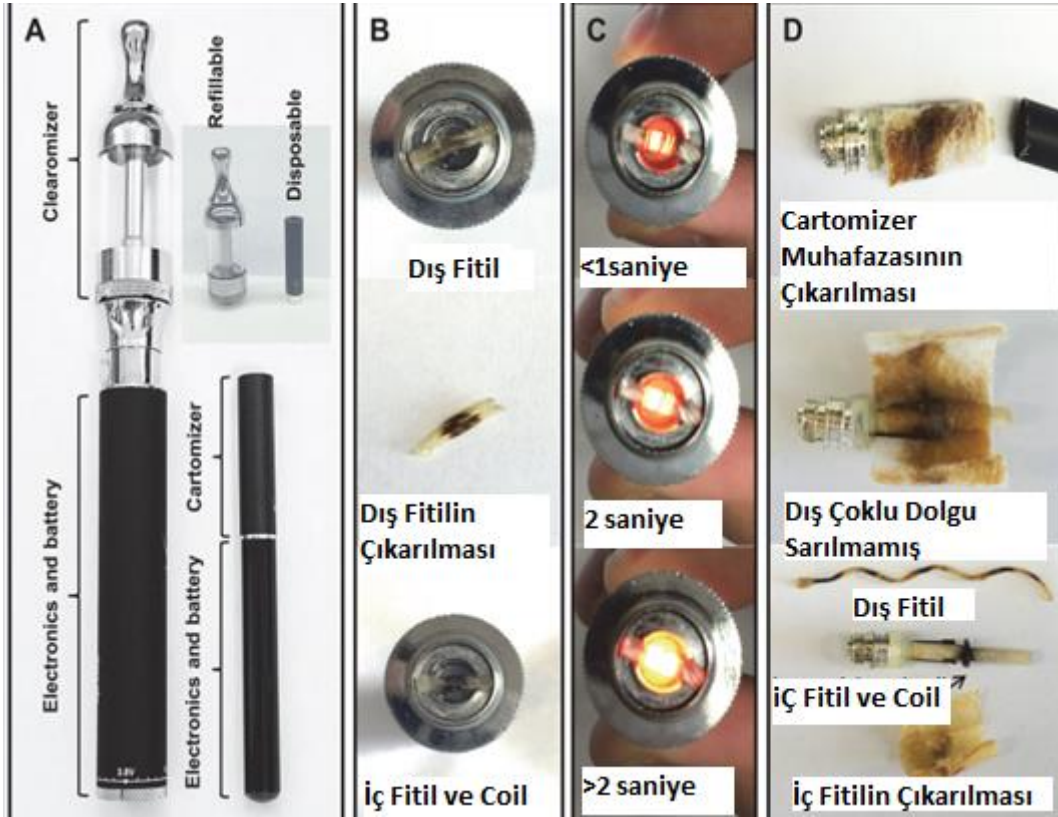
RTA, rebuildable(yeniden doldurulabilir-parçalanıp birleştirilebilir) tank atomizer anlamına gelmektedir. Bu parçalar likit taşıyıcı bir tanka sahiptirler. Yani RTA, elektronik sigara içerisinde kullanılan sıvının bulunduğu bir depo rezervuarı olan ve ortasında sızdırmaz metal hazne kapağı ile kaplanmış bir güverteye sahip yeniden doldurulabilir-parçalanıp birleştirilebilir bir atomizer olarak tanımlanabilir. Hazne kapağı, buharı damla ucuna yönlendiren bir bacaya bağlanır. Yerçekimi ve basınç, haznenin çevresindeki e-likit güvertenin dışındaki kanallardan yukarı doğru çeker. Fital uçları bu kanallardan dolan e-likitle doyurulur ve buhar haline geleceği bobinlere aktarılır. RTA atomizeri içinde coil isimli parça bulunmaktadır ve bazı e-sigaralarda bu parçayı kullanıcının kendisinin sarması gerekmektedir. Tank doldurulduktan sonra elektronik sigara, içerisindeki likit bitene kadar kullanılabilir.

Şekil 2.2.2.1 Çeşitli E-sigara Ürünleri



(Elektronik Sigara ve IQOS- ASYOD Akciğer Bülteni , Prof. Dr. Ayşegül KARALEZLİ
Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Tıp Fakültesi, Ankara Şehir Hastanesi, Göğüs
Hastalıkları Anabilim Dalı)

Şekil 2.2.2.2 Bir E-sigara Cihazının Bileşenleri



(Elektronik Sigaralar ve Aromalı E-likit Kullanılan E-sigara Buharı Akciğer Epitel Hücrelerinde ve Fare Akciğerinde Toksikite, Oksidatif Stres ve İnflamatuar Yanıtı Neden Olur. Chad A. Lerner¹ et al 2014)

RDA rebuildable dripping(damlama) atomizer anlamına gelmektedir. Bu cihazların içerisinde coil ve tank bulunmamaktadır. E-sigaranın likiti, bu parçaya bir şişeden damlatılır. İçerisindeki likit bittikçe de damlatma işlemi tekrarlanır. Damlalar bobinlere veya fitillere gelecek şekilde ayarlanır.

E-sigaralar, voltaj ya da watt ayarlı olabilir. Voltaj ayarlı modda piller, aynı voltajda ve her çekişte aynı aroma ve miktarda puffların oluşmasını sağlar. Şarjı bitene kadar alınan tat ve likitteki aroma miktarı eşit kalır. Voltaj ayarlı modun pil ömrü kullanım miktarına bağlı olarak değişmektedir. Watt ayarlı modlarda, hangi dirençte coil kullanıldığını ölçen

bir mekanizma mevcuttur. Voltaj ayarlı setlerde coil direnci elle ayarlanırken, watt ayarlı setlerde bu ayarlama otomatik olarak gerçekleşmektedir.E-sigara kullanımında watt ayarı, buharın yoğunluğunu ve buharın ısını değiştirmektedir. Örneğin, düşük watt ayarları yeterli buharı üretmeyip, elektronik sigara kullanıcıını tatmin etmezken, 60 watt çok fazla buhar ve ısı üretmektedir.

Elektronik nikotin sağlayan sistemlerin (ENSS) 4 tipi vardır. Birinci nesil ENSS sigaraya benzeyen ve şarj edilemeyen sistemlerdir. İkinci nesil ENSS kaleme benzer çeşitli tatlandırıcıların kullanımına imkansağlayan önceden doldurulmuş ya da doldurulmaya uygun kartuşları olan sistemlerdir. Üçüncü nesil ENSS çeşitli elektrik şarj aletleri içeren ve sadece dolabilen tank sistemleri olan cihazlardır. Dördüncü nesil ENSS geniş, tekrar dolabilen kartuşlu, tank stilinde tasarlanmış aletlerdir.

Üçüncü ve dördüncü kuşak E-sigara cihazlarının en iyi örneği JUUL pod cihazıdır. Tütün yapraklarındaki nikotin, benzoik asit ile işlendiğinde sigaradaki kadar hızlı nikotinin kan düzeyiartışı sağlayan bir karışım kullanılmaktadır. ABD’de JUUL laboratuvarlarında,sigara yerine kullanılmak üzere geliştirilmiş cihazlardır. Flash belleğe benzediği için gençler ve çocuklar arasında dikkat çekmeden sınıflarda bile rahatlıkla kullanıldığı tespit edilmiştir. CDC bu cihazların satış ve reklamı konusunda uyarılarla düzenlemeler yapmıştır.

Şekil 2.2.2.3 Juul Pod Cihazı



(Elektronik Sigara ve IQOS, Prof. Dr. Ayşegül KARALEZLİ Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Tıp Fakültesi, Ankara Şehir Hastanesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı)

Heat not burn denilen “ısıtılmış tütün ürünleri” tütünün yanma olmadan yüksek ısıyla saldığı buhardan nikotin açığa çıkması nedeniyle, bu cihazların daha az zararlı olduğu ileri sürülmektedir. Sigaranın yanan bölgesindeki ısı 600-900°C iken, IQOS vb cihazlar 350°C’den düşük derecelerde ısı oluşturmaktadır.

Şekil 2.2.2.4 IQOS Cihazı ve Glo Cihazı



(Elektronik Sigara ve IQOS-ASYOD akciğer bülteni Prof. Dr. Ayşegül KARALEZLİ
Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Tıp Fakültesi, Ankara Şehir Hastanesi, Göğüs
Hastalıkları Anabilim Dalı)

2.2.3.E-likitlerin İçeriği

E-sigara likitlerinde, nikotin çözücü olarak propilen glikol ve vegetable gliserin temel bileşenler olmak üzere, kullanıcıya göre çeşitli dozlarda nikotin ve çeşitli aromalar bulunur.

Propilen glikol, Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) tarafından Genel Olarak Güvenli Olarak Tanınan (GRAS) katkı maddesi olarak tanımlanmıştır ve gıda, ilaç ve kozmetik ürünlerin ticari formülasyonlarında yaygın olarak kullanılmaktadır. Propilen glikol buz çözücü olarak ve ısı transfer sıvılarında kullanılır. Aynı zamanda tiyatral prodüksiyonlar, yangın güvenliği eğitimi veya rock konserleri için yapay duman veya sis üretmek için kullanılan birçok ürünün de bileşenidir.

Propilen glikolün (PG) oral, dermal veya inhalasyon yollarıyla alımı genellikle güvenli olarak kabul edilir. Gıdalarda ve ilaçlarda bulunan az miktarda propilen glikole oral maruziyetin toksik etkilere neden olma olasılığı düşüktür. Propilen glikole, kozmetikler veya ilaçlarla deri yoluyla maruz kalma veya sentetik buharın solunması ile rapor edilen reaksiyonlar daha sık görülmektedir(Journal of the American College of Toxicology 1994).

Propilen glikol, astım ve KOAH gibi obstrüktif akciğer hastalıkları tedavisinde kullanılan ölçülü doz-kuru toz inhaler cihazlarda da bulunur. Nebülizatörle verilen ilaçların içindeki az miktarda propilen glikol, yüzey gerilimini azaltarak ilaç çıkışını artırır.(Orta derecede bir propilen glikol konsantrasyonunda ise viskozite azalır, bu da ilaç çıkışının azalmasına neden olur.)Propilen glikolün fizyolojik özelliğinden dolayı ilk kullanımında öksürük yapıcı etkisi vardır. Çalışmalarda E-sigara kullananlar bunun zamanla geçtiğini ifade etmektedir

Propilen glikolün farmakokinetiği: Propilen glikol vücutta, piruvik aside (glikoz metabolizmasının bir parçasıdır, ATP enerjisine dönüştürülür), asetik aside (etanol metabolizması ürünü), laktik asite ve propiyonaldehide metabolize edilir. Dünya Sağlık Örgütü'ne (WHO) göre 4-8 saatlikbir plazma yarı ömrüne sahiptir. PG'nin vücuttan atılma yolu ise, maruziyet yoluna değil, uygulanan doza bağlıdır. Esas olarak idrarda glukuronid

konjugatı olarak atılır, % 12-45'i de değişmeden atılır. Böbrek klirensi dozla azalır (5 g / gün dozda 390mL/dak /1.73m², ancak 21 g/gün dozda 144 mL/ dak/1.73m²).

E-sigara kullanımıyla solunan PG dozu 0,3 ila 0,45 g/gün'dür. (Daha yoğun kullanımlarda 0,9 g/gün). Sistemik seviyeler açısından, ortalama bir yetişkinde ciddi toksisite yalnızca 3 g'ın üzerindeki plazma düzeylerinde ortaya çıkabilir. Bu nedenle, solunan 0.3 ila 0.45 g/gün PG dozu, ciddi sistemik toksisiteye neden olabilecek konsantrasyona kıyasla önemli ölçüde daha düşüktür(Stephen 2017).

Suber ve ark, Werley ve ark. Venitz ve ark. ve Wang ve arkadaşlarının çalışmaları boyunca, farelerde ve köpeklerde, kontrol gruplarına göre yüksek doz propilen glikol inhalasyonuna bağlı olarak herhangi bir solunumsal veya sistemik toksikolojik etki görülmediğini belirtmişlerdir. Ek olarak, bu çalışmalar, propilen glikolün inhalasyon yoluyla uygulandığında sistemik bir toksik etki oluşmadığını göstermişlerdir. Robertson ve ark. ve Heck ve ark. vejetable gliserin ve propilen glikol inhasyonunun solunum yolu hastalıkları ve ölçülen pulmoner fonksiyon indeksleri üzerinde anlamlı bir etkisi olmadığını göstermişlerdir. Blaine Philips ve arkadaşlarının, 90 günlük rat inhalasyon deneyinde de, PG/VG içeren buhar aerosollerinin, hiçbir toksisite belirtisi göstermediği tespit edilmiştir(Robertson 1947, Suber 1989, Venitz 2005, Wang 2007, Werley 2011, Blaine 2017).

Gaworski ve arkadaşları tarafından yürütölen çalışmalarda ise, PG eklenmemiş E-sigaraların ve PG eklenen E-sigaraların sonuçlarının çok benzer olduğunu, yüksek PG dahil edilmesiyle, akciğer ilişkili toksisitede önemli bir artış görülmediğini belirtmiş; hatta bazı histopatolojik lezyonların varlığını ve ciddiyetini azalttığını gözlemlemişlerdir.(Burunda goblet hücre hiperplazisi, larenkte epitel keratinizasyonu, alveolar makrofajların fokal birikimi) Gaworski ve ark. histopatolojik lezyonların ciddiyetindeki azalmanın bir nedeninin, likite PG eklendiğinde bunun nikotin de dahil olmak üzere, diğer bileşenlerin konsantrasyonlarını azaltmasına bağlı olabileceği şeklinde yorumlamışlardır. Ek olarak, EPA raporu(Çevre koruma ajansı (EPA)), propilen glikol kullanımının genel popölyasyona veya herhangi bir alt gruba zarar vermeyeceğinde makul bir kesinlik olduğunu açıkça belirtmiştir(Gaworski 2010).

Vejetable gliserin, tatlı bir tada sahip yağlı, higroskopik(havadaki nemi emici) bir sıvıdır. Gliserol, doğal olarak oluşun katı ve sıvı yağlardan (bitkisel gliserin) türetilbilmesine rağmen, sentetik gliserol çok aşamalı bir işleme petrokimyasal

ürünlerden üretilir. Gliserol, gıda ürünlerinde, besin takviyelerinde, farmasötik ürünlerde, kişisel bakım ürünlerinde ve ağız bakım ürünlerinde kullanılmaktadır. FDA, vegetable gliserolü de GRAS olarak düşünmektedir.

Gliserol, büyük ölçüde yağ asitleri ve trigliserit halinde vücutta bulunan endojen bileşenlerdendir, ayrıca serbest gliserol halinde de plazmada bulunur. Yetişkin bir insanda tipik serum gliserol seviyeleri 0,05 ila 0,1 mmol / L arasında değişir(Nelson 2011).Eksojen gliserol, mide ve bağırsaktan hızla emilir. Metabolizması, gliserol kinaz aracılı fosforilasyon ile karaciğerde (%80-90) ve böbreklerde (%10-20) a-gliserofosfata dönüştürülerek gerçekleşir. α -Gliserofosfat ise daha sonra ara metabolik yollarla glukoneogeneze katılır(Lin 1977). Karaciğerde, gliserol, lipogeneze (trigliseridleri oluşturmak için serbest yağ asitleri ile birleştirilerek) girebilir ve bu yağlar, yağ dokusunda depolanır. Gliserol, plazma ozmotik basıncını artırır. Bu amaçla klinik olarak kullanılmıştır. Ağızdan uygulanan gliserol, göz içi basıncını ve beyin omurilik sıvısı basıncını azaltmak için de kullanılmıştır(Tourtellotte 1972).

Yüksek sıcaklıklara maruz kaldığında, propilen glikol ve vegetable gliserin ayrışarak akrolein, formaldehit ve asetaldehit gibi potansiyel olarak zararlı karbonil bileşikler oluşur. Hem farklı çözücülerin kullanılması hem de pil çıkış voltajı, aerosolde bulunan karbonil bileşiklerin seviyelerini önemli ölçüde değiştirmektedir. Bu bileşikler, oksidatif strese ve inflamatuvar mediatörlerin salınmasında artış sebepleri olur. Bu durum artan kardiyovasküler risk ve trombosit fonksiyon değişikliği, hava yolu epitel hasarı ve gaz değişim fonksiyonunda bozukluklar ile sonuçlanır. Ayrıca, ısıtma elemanının tekrarlayan yüksek ısılarla maruz bırakılması, solunum sistemi üzerinde potansiyel zararlı etkisi olan nanopartiküllerin emisyonuna izin verir.

Formaldehit karsinogen bir maddedir ve International Agency for Research on Cancer(IARC) tarafından 1985 yılında grup 1 karsinogen olarak belirlenmiştir. Ayrıca, propilen glikol/gliserol birleşiminin buharlaşmasıyla formaldehit hemiasetal ortaya çıkmaktadır. Formaldehit hemiasetal, formaldehit salan bir bileşiktir ve endüstriyel biosit (bakteri, mantar, su yosunu, küf veya maya gibi mikroorganizmaları öldürücü etkisi olan kimyasal maddeler) olarak kullanıldığı bilinmektedir(Prof.Dr.Ayşegül KARALEZLİ Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Tıp Fakültesi, Ankara Şehir Hastanesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Elektronik Sigara ve IQOS-ASYOD AKCİĞER BÜLTENİ 2019).

Tablo 2.2.3.1 E-sigara Buharının İçeriği: Karboniller, VOC'ler, Hidrokarbonlar ve PAH'lar, Diğerleri

Karboniller

Çeşitli çalışmalarda insanda potansiyel kanserojenlerdir; formaldehit, asetaldehit ve akrolein

- içerik: Çelişkili sonuçlar
- konsantrasyon: Çelişkili sonuçlar
 - aşırı yüksek konsantrasyon
 - nikotinsiz E-sigaraalarda bile yüksek karbonil seviyeleri gösterilmiş.
 - Buharda ttndeinden 3 kat daha yüksek
- yüksek konsantrasyon sebepleri
 - aromalar
 - cihazın tipi
 - yüksek voltajlı cihazlar
 - propilen glikol bazlı E-likit
 - bir vaping döneminin ikinci yarısı (aşırı ısınma)
 - doğrudan damlama (likitin coil ile direk teması sonucu aşırı ısınma)

Uçucu organik bileşikler (VOC'ler)

Benzen (kanserojen), toluen ve 2,5-dimetilfuran (potansiyel olarak nörotoksik)

- varlık: Çelişkili sonuçlar:
 - hemen hemen tüm buharlarda
 - Aerosolde bulunur ancak sıvı içinde bulunmaz
- konsantrasyon
 - sigara içenlerin VOC yükü çok daha yüksek

Hidrokarbonlar ve polisiklik aromatik hidrokarbonlar (PAH'lar)

Olası kanserojen olan benzopiren

- varlık: Çelişkili sonuçlar
- konsantrasyon: Çelişkili sonuçlar
 - yüksek miktarda hidrokarbon
 - Çoğunlukla tespit seviyesinin altında veya sadece eser olarak

Diğer

- diasetil ve asetil propionil: tatlı aromalı sıvıların büyük bir kısmında

- eser seviyelerde primer aromatik aminler (şüpheli kanserojen)
- eser seviyelerde bulunan fenoller
- kumarin gibi potansiyel olarak zararlı katkı maddeleri
- aerosolde önemli miktarlarda silikat boncukları

İn vitro hücre kültürü çalışmalarında, E-sigaraaların sitotoksitesini gösterilmiştir. Pek çok çalışmada tütün dumanında, E-sigara buharına göre sitotoksikite anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Ancak çeşitli çalışmalarda E-sigara buharındaki aromalara bağlı infiltratif hücre göçünde önemli ölçüde azalma ve sitotoksik veya genotoksik etki, hücrelerde oksidatif strese ve inflamasyonda artış bulunmuştur. E-sigara buharının ısıtma sürecinde reaktif oksijen radikallerinin oluşumunun arttığı, bu radikallerin nikotinli numunelerde daha fazla oluştuğu, fakat nikotinsiz e-likitlerin kullanıldığı E-sigara buharında da bulunduğu tespit edilmiştir. Ayrıca damlama yönteminde daha yüksek dozda reaktif oksijen radikalleri oluştuğu gözlenmiştir. Tütün dumanına maruz kalan hücrelere göre, E-sigara buharına maruz kalan hücre kültürlerinde, hücrelerin apoptozisinde artış, trombosit agregasyonu ve trombositlerin pıhtılaşma yönündeki reaksiyonlarında artış, doza bağlı akciğer endotel bariyer fonksiyonunda kayıp tespit edilmiştir (Elektronik sigaraların sağlık üzerindeki etkilerinin sistematik olarak gözden geçirilmesi 2015)

Tablo 2.2.3.2: İnsan Deneysel Çalışmalarında Gözlenen Etkiler

Olumsuz etkiler; Hafif:

- en sık: baş dönmesi, boğaz tahrişi, baş dönmesi, öksürük

Toksikite: Damarlarda bulunan toksik maddeler ve kanserojen metabolitler:

- konsantrasyonlar:
 - sigara içenlerden önemli ölçüde daha düşük
 - bazı çalışmalarda yüksek konsantrasyonda NNAL (kanserojen) tespiti
 - sadece dry puff fenomeninde yüksek formaldehit, asetaldehit, akrolein düzeyi
- sigara içenlerde E-sigara içenlere göre çok daha yüksek VOC yükü

Solunum sistemi

Tütün kullanımı ile benzer etkiler

- artan hava yolu direnci, spesifik hava yolu iletkenliğinde azalma, empedansta artış ve periferik hava yolu direncinde artış

- akciğer fonksiyonu:
 - akciğer fonksiyonunda anlamlı olmayan azalma, sigara içenlerin yaklaşık yarısında
 - normal ancak artan akış direnci
- hem sağlıklı gönüllüler hem de astım ve kronik obstrüktif akciğer hastalarında acil önemli hava yolu obstrüksiyonu
- solunum yollarında sigara içenler ile aynı partikül dozu
- refleks duyarlılığında önemli ölçüde inhibisyon

Hayvan deneysel çalışmalarında gözlenen etkiler

- inflamatuvar hücrelerin ve pro-inflamatuvar sitokinlerin artan infiltrasyonu
- artmış oksidatif stres ve orta derecede inflamasyon
- astımlılarda hava yolu inflamasyonu ve hava yolu aşırı duyarlılığında artış
- bozulmuş pulmoner antimikrobiyal savunma
- virüs kaynaklı hastalık ve mortalitenin artması
- astım ve amfizem
- larenkste hiperplazi ve metaplazi
- Şiddetli kalp malformasyonu ile birlikte gelişimsel bozukluklar
- yenidoğan maruziyeti: alveoler hücre proliferasyonunda azalma ve doğum sonrası akciğer büyümesinde azalma

(Elektronik sigaraların sağlık üzerindeki etkilerinin sistematik olarak gözden geçirilmesi 2015)

Bazı çalışmalarda E-sigara buharında yüksek oranda tütüne özgü nitrozaminler saptanırken bazılarında ise sigaradan daha düşük oranda saptanmıştır (Counts 2005, Caponnetto 2013, Czogala 2014, Goniewicz 2015, Primack 2015, CDC 2016, Cravo 2016, Hua 2016, Auer 2017, Palazzolo 2017, Solletti 2017, Simonavicius 2018).

Tablo 2.2.3.3: E-sigarave Konvansiyonel Sigara Dumanındaki Karsinojen Maddeler

Toksik madde	Farklı 2 marka E-sigara her 15 puff için mcg	Bir adet sigarayla ortalama mcg	Ortalama oran (tütün sigara/E-sigara)
Formaldehit	0,2-5,61	1,5-52	9

Asetaldehit	0,11-1,36	52-140	450
Akrolein	0,07-4,19	2,4-62	15
Toluen	0-0,63	8,3-70	120
NNN	0-0,00043	0,005-0,19	380
NNK	0-0,02	0,012-0,11	40

Diasetil, bazı gıdalarda doğal olarak bulunmaktadır. Ancak sentetik olarak da elde edilebilmektedir. Diasetil bazı iş kollarında çalışanlarda hem KOAH hem de bronşiolitis obliteransa neden olmaktadır. Mikroalga fırınlarında patlatılan mısırların üretildiği, “popcorn”fabrikası çalışanlarında, geri dönüşü olmayan bronşiolitis obliterans yapabilmektedir (popcorn akciğer hastalığı). Diasetil yerine kullanılan Asetil propionilin de havayolu epiteline benzer hasar verdiği tespit edilmiştir.

Akrolein, nazal kaviteye iritan özellik gösterir. Akciğer hasarı yanında kardiyovasküler hastalıklarla da ilişkilidir. E-sigara kullanıcılarının en önemli şikayetlerinden biri boğazda oluşan irritasyon ve kuru vasıftaki öksürüktür. Cravo ve arkadaşlarının çalışmasında E-sigara kullananların %27.8’sinde boğaz ağrısı ve %17’sinde kuru öksürük saptanmıştır. Bu yan etkiler tütün sigara içenlerde ise sırasıyla %8.8 ve %7.8 olarak tespit edilmiştir. Çalışmada, E-sigaraya bağlı yan bu tarz etkilerin birinci haftada pik yaptığı ve dördüncü haftadan sonra azalmaya başladığı gösterilmiştir(Cravo 2016).

E-sigara buharında bazı metal alaşımlar da bulunmaktadır. Bu durumun, E-sigaranın yapımında kullanılan metal kablolar, plastik parçalar, silika ve pek çok metal alaşımlarla ilişkili olduğu ön görülmektedir. On iki E-sigara markasının incelendiği bir çalışmada E-sigara buharında kadmiyum, nikel, kurşun gibi metallerin varlığı tespit edilmiştir. Palazzolo ve arkadaşlarının araştırmasında, E-sigara buharında alüminyum, bakır, demir, mangan, nikel, kurşun, çinko ve kadmiyum varlığı araştırılmış ve buharda özellikle nikel düzeyinin yüksek miktarlarda olduğu tespit edilmiştir. Bu durumun cihazın metalik birleşim yerlerinin ısınmasıyla ilişkili olduğu sonucuna varmışlardır(Palazzolo 2017).

E-likitolarak sadece propilen glikol veya vejetable gliserinin kullanıldığı bir çalışmada, propilen oksit sadece propilen glikol kullanılan E-sigara buharında tespit edilmiş ve vejetable gliserin grubunda saptanmamıştır. Buna karşın, glisidol, glikoksal ve akroleinin hemen hemen tamamı vejetable gliserin kullanılan E-sigara buharında tespit

edilmiştir. Hem propilen glikol hem vejetable gliserin kullanılan grupta, buharda formaldehit ve metil glioksal saptanmıştır. Çalışmada piyasada bulunan benzer e-likitler kullanılarak aynı sonuçlar elde edilmiştir, bu termal bozunma ürünlerinin konsantrasyonları çoğunlukla geleneksel sigaralardan daha yüksek bulunmuştur. Çalışmada elektronik sigaralardan üretilen kimyasal bileşikler, çeşitli elektrik güç seviyelerinde (1-85 W) ölçülmüş, 10 W'lık bir elektrik gücünde, kimyasal bileşiklerin üretimi çok düşükken, elektrik gücü 40 W'ı aştığında, katlanarak arttığı tespit edilmiştir (Uchiyama 2020).

Benjamin Cromwell ve arkadaşlarının Aralık 2019'da yayınlanan çalışmasında, E-sigara bileşenleri ve E-likitlerde bulunan organik bileşikler ile ilişkisi bir tablo ile özetlenmiştir.

Tablo 2.2.3.4 E-Sigara Bileşenleri ve E-likitlerde Bulunan Organik Bileşikler ile İlişkisi		
E-SİGARA BİLEŞENİ	ORGANİK BİLEŞİK	BUHARDAKİ EKSTRAT YÜZDESİ
Filtre	Benzil klorid	%96
Ağızlık	Sikloheksanon türevleri	%33
Ağızlık	Sikloheksanol türevleri	%66
Kauçuk tıpa	Sikloheksanon türevleri	%18
Kauçuk tıpa	Sikloheksanol türevleri	%68
Kauçuk tıpa	2-4 di-tert-bütöfenol	%2
Pod plastik	Sikloheksanon türevleri	%20
Pod plastik	Sikloheksanol türevleri	%64
Pod plastik	Gliserol 1-2 diasetat	%1
Mentol aroması	dl-mentol	%66
Mentol aroması	Nikotin	%18
Mentol aroması	Gliserol 1-2 diasetat	%2
Nektarlı e-likit	3-Hexe 1-ol asetat	%15
Nektarlı e-likit	2-Hexenal propilen glikol asetal	%7
Nektarlı e-likit	Dekalakton	%18
Nektarlı e-likit	Gliserol 1-2 diasetat	%7

Dutlu e-likit	l-alfa terpineol	%2
Dutlu e-likit	Linalool	%8
Dutlu e-likit	Metil sinnamat	%16
Dutlu e-likit	Gliserol 1-2 diasetat	%1
Dutlu e-likit	Benzil alkol	%1

(Elektronik Sigara ve Sigara Tatlandırıcılarında Potansiyel Toksik Katkı Maddelerinin Saptanması Benjamin Cromwell et al 12,2019)

E-sigara aromaları, bitkisel olduğu yönüyle pazarlanmakta ve bakanlık izinli katkı maddeleri olarak piyasaya sürülmektedir. Gıda katkı maddesi olarak bakanlıkça izinli olmalarına rağmen, solunum yoluyla alınmaları açısından verilmiş bir bakanlık izni yoktur. Bu aromaların kronik inhalasyonlarında, ne gibi pulmoner etkilere yol açacağı henüz açıkça bilinmemektedir.

Piyasada 7000'den fazla aroma çeşidinin bulunduğu ve aromaların, E-sigara geleneysel sigaralardan daha az zararlı olduğunu düşünen genç nüfusa, E-sigara daha çekici hale getirdiği düşünülmektedir. Aromalara inhalasyon yoluyla maruziyet, azalan mukosilyer klirens de dahil olmak üzere akciğerlerin epitelyal bariyerinde ve hücresel fonksiyonundaki bozukluklarla ilişkilidir. Ek olarak, aerosol bileşenleri, kolonize bakterilerin virülansını artırırken, makrofaj ve nötrofil antimikrobiyal fonksiyonunu olumsuz yönde değiştirebilmektedir. Ayrıca aroma olarak kullanılan mentol ve nane, öksürük refleksini baskılayarak elektronik sigara içimini kolaylaştırır.

E-sigara yaygın olarak nikotin solunmak için kullanılmakla beraber, tetrahidrokannabinol (THC), kannabidiol (CBD) ve bütan hash yağları (dabs olarak da bilinir) gibi maddelerin inhalasyonu için de kullanılabilir, nikotinden bu maddelere alternatif bir geçit oluşturur, kullanımını kolaylaştırır. Kannabinoid konsantrasyonunun yanmasının solunması eylemine dabbing denmektedir.

E-sigara, normal sigara göre, kullanıcıların daha fazla nikotin almasına yol açmaktadır. Buharla inhale edilen nikotin, sadece içerdiği nikotin konsantrasyonuna değil, cihazın özelliklerine ve kullanıcıya bağlı olarak da değişir. E-sigara vücuda alınan

nikotin miktarı için pek çok değişken söz konusudur: E-likitteki nikotin dozu, kullanılan cihaz, kullanıcının E-sigarayı ne sıklıkla kullandığı ve inhalasyon derinliği.

488 E-sigara kullanıcısında yapılan bir anket çalışmasında, kullanıcılar sıklıkla (%18.8) günde 10 ml likit tükettiğini belirtmişlerdir. Likitlerde tercih edilen nikotin oranı da sıklıkla 6mg/ml olarak tespit edilmiştir(Gunner 2016).

Nikotin konsantrasyonuE-sigarlarda değişken olmakla birlikte nikotinsiz ürünlerde de nikotin bulunduğuna dair raporlar vardır ve bu durum nikotin kullanıcısı olmayanlarda nikotin bağımlılığı geliştirme riskine sebep olabilir. Ayrıca, %20'den daha yüksek bir oranda, likitteki nikotin konsantrasyonunun yanlış etiketlendiği şeklinde raporlar da bulunmaktadır.

2.2.4.E-sigaranın Toksik Etkileri

CDC'nin halka yönelik yayınladığı bir rapora göre, E-sigara buharı normal sigaralardan çıkan dumandaki 7.000 kimyasalın ölümcül karışımından daha az toksik kimyasal içerir. Bununla birlikte, E-sigara buharı zararsız değildir. Nikotin, kurşun gibi ağır metaller, uçucu organik bileşikler ve kansere neden olan maddeler dahil olmak üzere potansiyel olarak zararlı maddeler içerdiği bilinmektedir.

E-sigaradaki zararlı maddeler kanserden daha önce kardiyovasküler ve akciğer etkileri ile erken ölümlere yol açmaktadırlar. E-sigara aerosolleri konvansiyonel sigaradan çok daha ince partiküllerle nikotini akciğerin en uç noktalarına taşımaktadır. Biyolojik olarak aktif bu partiküller inflamasyonu tetiklemekte, direk olarak kardiyovasküler hastalıklara yol açmaktadırlar. Ayrıca E- sigara kullananlarda oksidatif stres, platelet agregasyonu ve adezyonu artmaktadır. E-sigara yoluyla alınan nikotin en güçlü bağımlılık yapıcı maddelerden biridir ve sempatik etkiyle kalp hızı, kan basıncı ve kardiyak kontraktiletiyi artırır. Endotel disfonksiyonuna sebep olur. Tüm bunlar aritmi ve ani ölüm için risk faktörüdür. Kronik nikotin kullanımı LDL'yi artırır ve LDL klirensini azaltır. Nikotin replasman tedavilerinde kullanılan nikotinin bu yan etkileri görülmez çünkü nikotin düzeyleri kanda daha yavaş yükselir ve sigara içimiyle ulaşılan düzeyden düşük kalmaktadır. Oysa sigara bırakma yöntemi olarak önerilen E-sigara ile yüksek düzeyde nikotin alınmakta olup hemodinamik yan etkilere sebep olabilir. E- sigara ile kalp hızında ve diyastolik kan basıncında artışlar bildirilmiştir. Günlük E- sigara kullanımının

miyokardial infarktüs açısından riski konvansiyonel sigaraya benzer bulunmuştur. Sadece E-sigaradaki aldehitlerin değil propilen glikol ve gliserol, kimyasallar gibi nonpolar solventlerin ve yüksek düzeyde ince partiküllerin de sağlık ve kardiyovasküler sistem üzerinde potansiyel etkileri olabileceği düşünülmektedir. Dolayısıyla kardiyovasküler riski artırmaktadır.

Pek çok çalışmada E-sigara buharında, formaldehit, asetaldehit, aseton, akrolein ve butanol gibi karboniller gösterilmiştir. Aldehitler, oksidasyon ve ısınmayla oluşmakta, düzeyleri konvansiyonel sigaraya eşit hatta yüksek saptanabilmektedir. Akut kullanımda sigara gibi E-sigara kullanımı da oksidatif stresi artırmakta ve endotelial fonksiyonda bozulmaya yol açmaktadır. E- sigara aerosolü akciğerlerde ve solunum fonksiyonlarında olumsuz etkiler yaratmaktadır. E-sigara likitlerindeki propilen glikol ve gliserinin ısınmasıyla ortaya çıkan akrolein tekrarlayan alımlarda kronik pulmoner inflamasyona yol açmakta, konakçı defansını azaltmakta, nötrofilik inflamasyona, mukus hipersekresyonuna ve proteaz aracılı doku hasarına yol açmaktadır. Tüm bunlar da KOAH gelişimi ile ilişkilidir. Hayvan çalışmaları E-sigaranın immün sistemi baskıladığını pulmoner inflamasyon ve oksidatif stresi artırdığını göstermektedir. Yine E-sigaradaki ince partiküllerin içeriği ve etkileri kesin bilinmemektedir. Yanan tütündeki kadar insan sağlığına etkisi bilinmese de araştırılması gerekmekte bu nedenle zararı yoktur ya da azdır denilmesi mümkün olmamaktadır. E-sigaradaki çok sayıda suni tatlandırıcının da etkisi henüz bilinmemektedir. Kullanılan çeşitli tatlandırıcıların sağlık riskleri olması muhtemeldir. Daha önce mentollü sigaralarda olduğu gibi bu tatlandırıcı maddeler gençlerin ve kadınların E-sigaraya ilgisini artırmak, herhangi bir tütün ürününe bağlı kılmak ve bırakmayı güçleştirmek amaçlı eklenmektedir. Uzun süreli inhalasyon yoluyla kullanımlarının sağlık etkileri kesin bilinmemektedir.

Aslan ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada E-sigara içenlerin %25'inin, sigara içicilerinde saptanan eşik değerin üzerinde CO ekshale ettiklerini, idrarlarındaki kotinin düzeyi ve günlük kullandıkları e-likit miktarı arasında anlamlı ilişki olduğunu göstermişlerdir(Aslan 2019).

CDC, 2010 ile 2014 arasında sigara maruziyetine bağlı zehirlenme vakalarında E-sigaraya bağlı olguların %0,3'ten %41'e yükseldiğini bildirmiştir. Sigaraya bağlı zehirlenmelerin % 94,9'u 0-5 yaş aralığında iken; E-sigara zehirlenmelerinin sadece %51,1'i bu aralıkta olup; %42'si 20 yaşın üzerinde kişilerdi(Chatham-Stephens 2010). E-

sigaraya bağı istenmeyen olay; sigaraya göre çok daha fazladır (%57,8 vs. %36; $p<0.001$). Nikotin öldürücü dozu 10-60 mg'dır. Bazı E-sigaralar 100 mg/mL nikotin içermektedir. E-sigara kullananlarda tükürük kotinini 322 ng/mL; sigara kullananlarda bu düzey 113 ng/mL; sigara kullanmayanlarda ise 2,4 ng/mL olarak ölçülmüştür.

Farelerde yapılan bir çalışmada normal sigarayla kıyaslandığında E-sigarada yalnızca IL-1 β artışı olurken, normal sigarada IL-1 β , IL-6, TNF- α artışı olduğu gösterilmiş; hücresel düzeyde hem E-sigara hem de normal sigaranın hücre proliferasyonunu azalttığı görülmüş, sigarada bu etkinin daha düşük konsantrasyonda olduğu tespit edilmiştir(Ahmad 2016).

Bakteriyel ve viral enfeksiyon oranları E-sigara dumanına maruz bırakılan farelerde artmış olarak bulunmuştur.

Higham ve arkadaşlarının, 'E-sigara ve tütün dumanına maruz kalmanın KOAH bronş epitel hücre inflamatuvar yanıtları üzerine etkisi' başlıklı çalışmasında, IL-6, CXCL8 ve LDHseviyeleri ölçülmüş, IL-6 ve CXCL8'in Calu-3 hücrelerinden (en çok kullanılan solunum yolu ile uygulanan ilaç absorpsiyon hücre kültür modelidir) salınımında bir artışa neden olduğu gösterilmiştir. Elektronik sigara buharı, bronş epitel hücrelerinde ve Calu-3 hücrelerinde toksisiteye neden olmuş. Ayrıca, hem elektronik sigara buharı hem de tütün dumanı, hücre kültür modelinden CXCL10 salınımında artışa da sebep olmuştur(Higham 2018).

Ponzoni L. ve arkadaşlarının, 'Farelerde E-sigara buharı ve sigara dumanının farklı fizyolojik ve davranışsal etkileri' isimli çalışmasında, ilk kez E-sigara buharının nörokimyasal, fizyolojik ve davranışsal değişikliklere bağı bağımlılığı tetiklediğini gösterilmiştir. Solunan tütün dumanı ve E-sigara buharının bağımlılık ile ilgili farklı etkilere sahip olduğu, elektronik sigara buharındaki nikotin dışındaki diğer bileşiklerin bağımlılığa katkıda bulunduğu gösterilmiştir(Ponzoni 2015).

Reinikovite ve arkadaşlarının, 'Elektronik sigara buharının akciğer üzerindeki etkileri: tütün dumanı ile doğrudan karşılaştırılması' adlı çalışmasında elde edilen sonuçlar, E-sigaraların pulmoner yapılara, geleneksel tütün sigaralar kadar zarar verdiğini kanıtlar niteliktedir(Reinikovaite 2017).

Leigh ve arkadaşlarının, in vitro olarak insan bronşiyal epitel hücreleri üzerinde ısıtılmış tütün ürünleri ve E-sigaranın sitotoksik etkilerini değerlendirdiği çalışmada, E-sigara grubunda kontrole göre, sitokin (IL-6 ve IL-1 beta) seviyelerinde artış ve hücre metabolik aktivitesinde azalma göstermişlerdir(Noel 2018).

Tablo 2.2.4.1 E-sigaranın Sağlık İlişkili Etkileri

<ul style="list-style-type: none"> SOLUNUM SİSTEMİ ÜZERİNE ETKİLERİ
Isı ve çözücü ilişkili karsinojen içerikler
Bronş epitel hasarı
Mukosilyer klerenste bozulma
Solunum yolu enfeksiyon riskinde artış
EVALİ
Bronş reaktivitesinde artış
<ul style="list-style-type: none"> KARDİYOVASKÜLER ETKİLERİ
Oksidatif stres ve inflamasyonda artış
Platelet agregasyonunda artış
Mıyokard infarktüsü sıklığında artış
<ul style="list-style-type: none"> ISIYA BAĞLI YARALANMALAR
<ul style="list-style-type: none"> PSİKOSOSYAL ETKİLERİ
Nikotin bağımlılığı
Esrar kullanımında artış
Diğer tobacco ürünleri, alkol ve yasadışı madde kullanımında artış

Tablo 2.2.4.2 E-sigara İlişkili Pulmoner Hastalıklar

İnhalasyon hasarı
Eksojen lipoid pnömoni
Hipersensitivite pnömonisi
Akut eozinofilik pnömoni
Diffüz alveoler hemoraji
Pnömotoraks/pnömomediastinum

ARDS
Respiratuar bronşiolitis-İLD
Bronşiolitis obliterans
Akut fibrinoz pnömonitis
Organize pnömoni
Granüloamatöz pnömonitis

(VpALI VpALI Vaping ile İlgili Akut Akciğer Hasarı: Blok Çevresinde Yeni Bir Katil; Xavier Fonseca Fuentes, MD et al 2019)

Yukarıda belirtildiği gibi, E-sigara sıvılarında tespit edilen birçok kimyasal bileşen akut ve subakut etkilere neden olabilir. Metalik E-sigara ısıtma bobinleri tarafından termal ayrışma (piroliz) süreci sonrasında, farklı toksikolojik profillere sahip bileşenler üretilir. Bobinler ayrıca, teneffüs edildiğinde toksik olabilen manganez ve çinko gibi metalleri aerosol içine salabilir. Yalnız veya kombinasyon halinde, bu maddeler kimyasal pnömonit, akut eozinofilik pnömoni, akut ve subakut aşırı duyarlılık pnömonitisi, lipoid pnömoni, metal dumanı ateşi ve polimer dumanı ateşi gibi çeşitli akciğer hastalıklarına neden olabilir. Akut akciğer hasarı ve ARDS ciddi vakalara neden olabilir(Leyden 2019).

Tang ve arkadaşlarının Temmuz 2019'da yayınlanan çalışmasında, E-sigaranın kanserojen özelliği farelerde test edilmiştir. Nikotin ve nitrozasyon ürünü nitrozaminler, insan akciğer epitelyal ve mesane ürotelyal hücrelerinde aynı zararlı etkilere neden olduğu bilinmektedir. Çalışmanın sonucuna göre, E-sigaralar, nikotinin akciğer ve mesane için kanserojen olma olasılığını arttırmaktadır(Moon-shong 2019).

2.2.5 E-Sigara ile İlişkili Akciğer Hasarı (EVALİ)

31 Mart 2019'da ilk EVALİ vakası fark edilmiştir.29 Ekim 2019'de CDC'ye 1888 EVALİ vakası ve 37 ölüm bildirilmiştir.

EVALİ tanısı, hastanın semptom başlangıcından önceki 3 ay içinde E-sigara veya vaping kullanım öyküsü, pozitif görüntüleme bulguları ve enfeksiyöz nedenleri dışlamak ile konur.

Teyitli vaka: Belirtilerin başlamasından 90 gün önce E-sigara (vaping) kullanımı; ve göğüs grafisi/BT'de infiltratlar; ve Enfeksiyon bulgusunun yokluğu; ve negatif solunum viral paneli; influenza PCR, Streptococcus pneumonia ve legionella için idrar antijen testi, balgam, BAL, kan kültürü ve HIV testi; alternatif tanılarla (kalp, romatolojik veya neoplastik hastalık gibi) ilgili tıbbi kayıt olmaması

Olası vaka: Belirtilerin başlamasından 90 gün önce E-sigara (vaping) kullanımı; ve göğüs grafisi/BT'de infiltratlar; ve kültür veya PCR ile tespit edilen enfeksiyon, ancak klinisyen, bunun solunumsal hastalığın tek nedeni olmadığına inanmakta veya akciğer enfeksiyonu dışlanmamıştır (test yapılmamış); alternatif tanılarla (kalp, romatolojik veya neoplastik hastalık gibi) ilgili tıbbi kayıt olmaması

Jennifer E. Layden ve arkadaşlarının çalışmasında, en sık görülen solunum semptomlarının nefes darlığı (%87), öksürük (%83) ve göğüs ağrısı (%55) olduğu, bildirilen gastrointestinal semptomlar arasında bulantı (%70), kusma (%66), ishal (%43) ve karın ağrısı (%43) olduğu tespit edilmiş. Tüm hastalarda bir veya daha fazla kontitüsyonel semptom rapor edilmiştir. (en yaygın olanı subfebril ateş (%81)). Rinore, hapşırık veya burun tıkanıklığı gibi üst solunum yolu semptomları yaygın olarak bildirilmemiştir.(Leyden 2019).

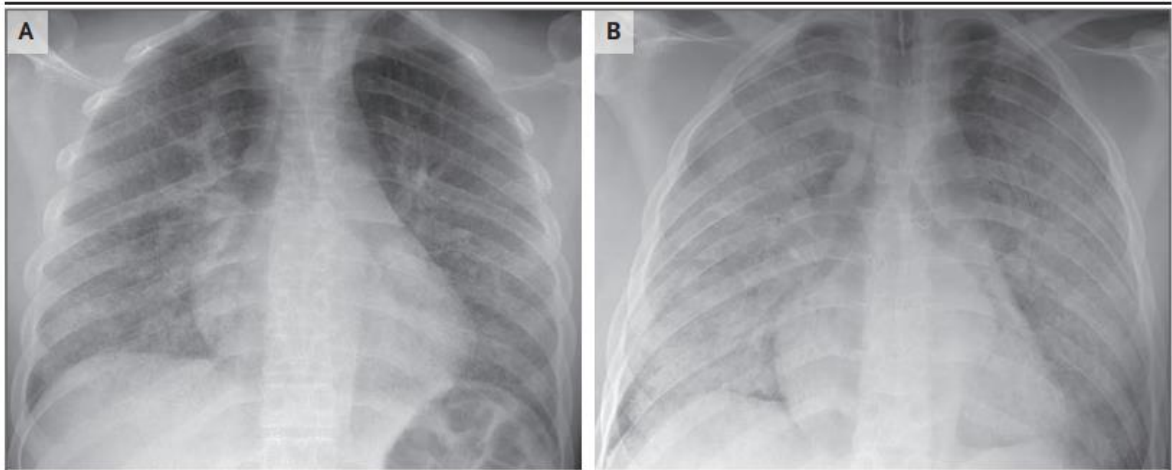
Çalışmada değerlendirilen, 14 hastaya ait bronkoalveoler lavaj sıvılarında; medyan değerler şu şekilde bulunmuştur: eozinofil %0 (aralık, 0 ila 6), nötrofil %65 (aralık, 10 ila 91), lenfosit %7 (aralık, 1 ila 40) ve makrofaj %21 (aralık, 2 ila 68). Bronkoalveoler lavaj örnekleriyle ilgili 14 sitoloji raporundan 7'sinde, oil red boyama ile lipit yüklü makrofajlar kaydedilmiştir. Lipid yüklü makrofajları olan 7 örnekten 2'sinde orta derecede lipit yüklü makrofajlar belgelenmiştir. Üç hastaya transbronşiyal akciğer biyopsisi yapılmış ve bu hastalardan ikisine de klinik çalışma sırasında açık akciğer biyopsisi de yapılmış. Patologlar, hafif ve spesifik olmayan inflamasyon, akut yaygın alveoler hasar ve köpüklü

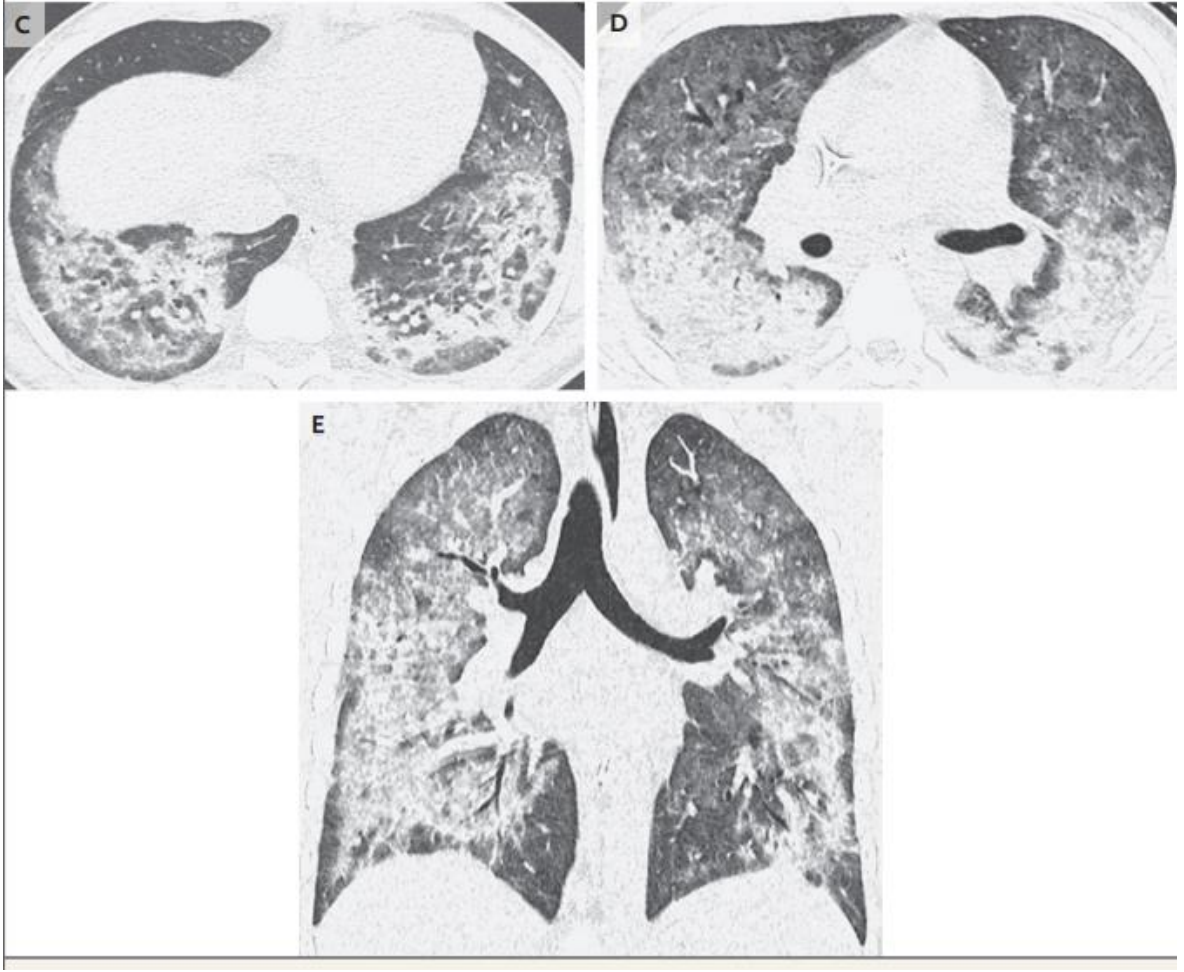
makrofajlar ve interstisyel ve peribronşiyolar granülomatöz pnömonitis gibi bir dizi bulgu bildirmişlerdir. Tüm vakalarda olası viral, bakteriyel ve fungal patojenler için değerlendirmeler negatif olduğu gösterilmiştir.(Leyden 2019).

Çalışmada, hastaların %91'inde anormal göğüs radyografisi rapor edilmiştir.. 53 olgudan 48'ine BT çekilmiş ve hastaların %100'ünde anormallik saptanmıştır. Her iki akciğerde yaygın opasiteler hastaların %100'ünde saptanmıştır. Her iki akciğerdeki buzlu cam opasiteleri BT'de, bazen subplevral korunma şeklinde karakteristik olarak gözlenmiştir. BT görüntüleme yapılan 48 hastanın 4'ünde pnömomediastinum, 5'inde plevral efüzyon ve 1'inde pnömotoraks tespit edilmiştir.Klinik takiplerinde; hastaların üçü hariç tümü hastaneye yatırılmış (50 hasta %94) ve ortalama hastanede kalış süresi 6 gün olarak tespit edilmiş. Solunum yetmezliği için yoğun bakım ünitesine yatış oranı hayli yüksek olduğu (tüm hastaların %58'i; yatan hastaların %62'si) ve tüm hastaların %32'sine entübasyon ve mekanik ventilasyon uygulandığı tespit edilmiştir. Toplam 15 olguda akut solunum sıkıntısı sendromu(ARDS) tespit edilmiştir(Leyden 2019).

Hastaların çoğuna başvuru sırasında sistemik glukokortikoid (intravenöz veya oral) verilmiştir (hastaların %92'si; %62'si intravenöz). Takip eden hekimleri tarafından solunumsal iyileşmelerinin glukokortikoid kullanımından sonra olduğu not edilmiştir(%65 hastada). Sistemik glukokortikoid almaya başlayan tüm hastalar en az 7 gün glukokortikoid tedavisi ile tedavi etmiştir.(Leyden 2019).

Şekil2.2.5.1: Diffüz Alveoler Akciğer Hasarı Olan 17 Yaşında Bir Erkek Hastanın Göğüs Radyografileri ve Yüksek Çözünürlüklü Bilgisayarlı Tomografi Görüntülemeleri





(Pulmonary Illness Related to E-Cigarette Use in Illinois and Wisconsin — Preliminary Report Jennifer E. Layden, M.D et al The New England Journal of Medicine 2019)

Chatham-Stephens ve arkadaşlarının çalışmasına göre, 13 Kasım 2019 itibariyle, 49 eyalet, Columbia Bölgesi ve iki ABD bölgesi (Porto Riko ve ABD Virgin Adaları), 42 si (%1.9) EVALI ile ilişkili ölüm de dahil olmak üzere CDC'ye 2.172 EVALI (E-sigara ilişkili akciğer hasarı) vakası bildirmiştir. Bu vakalardan, 1.906'sı (%95) hastaneye yatırılmış ve 110'u (% 5) hastaneye yatırılmadan takip edilmiştir. Çalışmada hastaneye yatırılan ve yatırılmayan hastaların demografik özellikleri benzer olduğu rapor edilmiştir. Hastaların çoğunun erkek (hastaneye yatırılanların %68'i ve hastaneye yatmayanların %65'i) ve çoğunun 35 yaşın altında olduğu saptanmıştır (hastaneye yatırılanların %78'i ve hastaneye yatmayanların %74'ü).Yine bu çalışmanın sonuçlarına göre, sağlık hizmeti sağlayıcıları, E-sigara veya vaping ürünleri kullanan tüm kişiler için yıllık grip aşılması önermelidir. Bu çalışmada tedavi önerileri arasında antiviraller de dahil olmak üzere

antimikrobiyaller mevcuttur. Tedavide kortikosteroidlerin kullanılması, solunum yolu enfeksiyonlarını kötüleştirebileceğinden dikkatle düşünülmelidir(Chatham-Stephens 2019).

Yaşlılık, kalp veya akciğer hastalığı öyküsü ile hamilelik yüksek riskli grupları oluşturur. Bu kişilerde endotrakeal entübasyon, mekanik ventilasyon endikasyonu daha fazla ve yatış süresi daha uzun bulunmuştur.

CDC'ye gönderilen son çalışmalarda, vakaların %74'ünün seyreltici olarak E vitamini asetatlı % 28'i alifatik esterleri (trigliseritler); %6'sının ise polietilen glikol içeren ürünler kullandığı görülmüştür. EVALI'lı 29 hastanın uygun bronkoalveoler lavaj sıvısı örneklerinde E vitamini asetatı tespit edilmiştir. Bu bulgu, akciğerlerdeki hasarlanmanın sebebinin E vitamini asetatı olduğu yönünde direk bir kanıt sağlar niteliktedir. Bununla birlikte, EVALI'ya sebep olabilecek potansiyel diğer kimyasalları ekarte etmek için kanıtlar henüz yeterli değildir. Birçok farklı madde ve ürün kaynağı hala araştırılmaktadır ve bu olguların birden fazla nedeni olabilir. Bu nedenle, EVALI'nin spesifik nedeni veya nedenleri henüz bilinmediğinden, kişilerin risk altında olup olmadıklarından emin olmanın tek yolu, tüm E-sigara veya vaping ürünlerinin kullanımından kaçınmayı düşündürmektedir(BASF 2006, Blount 2019, FDA 2019, Lewis 2019, Sun 2019, Navon 2019, Downs 2019).

Benjamin C. Blount ve arkadaşlarının çalışmasında E-vitamini asetatı, ABD'de 16 eyaletten 51 hastanın uygun BAL örneğinde EVALI ile ilişkilendirilmiştir(Blount 2020).

CDC, 19 Kasım 2019'da EVALI ile ilgili medikal önerilerde bulundu. EVALI bir dışlama tanısı olarak kalmaktadır. Çünkü şu anda, teşhisi için spesifik bir test veya belirteç yoktur ve değerlendirme klinik muhakemeye yönlendirilmelidir. EVALI hastaları influenza veya diğer solunum yolu enfeksiyonları (ateş, öksürük, baş ağrısı, kas ağrısı veya yorgunluk) ile ilişkili semptomlara benzer semptomlar yaşayabildiğinden, EVALI'yı başlangıç değerlendirmesinde influenza veya toplum kökenli pnömoniden ayırt etmek zor olabilir. EVALI ayrıca solunum yolu enfeksiyonlarıyla beraber de ortaya çıkabilir. Tavsiyeler arasında;

- 1) Solunumsal, gastrointestinal veya kontitusyonel semptomları olan hastalara E-sigara veya vaping ürünlerinin kullanımını hakkında soru sorulması;
- 2) Pulse oksimetre ile EVALI olduğundan şüphelenilen hastaların değerlendirilmesi ve akciğer görüntülemesinin yapılması (röntgen normalse, göğüs bilgisayarlı tomografi

taraması düşünülebilir.)Akciğer grafisinde pulmoner infiltratlar; toraks BT’de bilateral buzlu cam opasiteler (grafi normal olgularda da pozitif olabiliyor) olabilmektedir. Akciğer grafisi ve BT, klinik bulgular ile korele olmayabilir. Ağır veya kötüleşen hastalık tablosunda pnömotoraks veya pnömomediastinum gibi komplikasyonlar, pnömoni veya pulmoner emboli gibi hastalıklar eşlik edebiliyor. Hastalar heterojen pnömonitis patternleri (akut eozinofilik pnömoni, organize pnömoni, lipoid pnömoni, diffüz alveolar hasar, ARDS, diffüz alveolar hemoraji, hipersensitivite pnömonisi, dev hücreli interstisyel pnömoni) ile başvurabilir. Toraks BT’de konsolidasyon, diffüz buzlu cam opasiteler, konflüent buzlu cam opasiteler, mozaik atenüasyon, bronşiyal dilatasyon, traksiyon bronşektazileri, septal kalınlaşmalar ve fibrozis, periferik retikülasyon, plevral efüzyon raporlanmıştır.

3) Belirli kriterleri karşılayan ve klinik olarak stabil EVALI hastaları için ayaktan tedavi yönetimini düşünmek,

4) Hastaları özellikle influenza mevsiminde influenza açısından test etmek ve kılavuzlara uygun olarak antiviraller de dahil olmak üzere antimikrobiyal tedavileri uygulamak,

5) Ayaktan hastalar için kortikosteroid reçete ederken dikkatli olmak, çünkü bu tedavi yöntemi ayaktan hastalar arasında iyi çalışılmamıştır ve kortikosteroidler solunum yolu enfeksiyonlarını kötüleştirebilir. Hastaneye yatırılan hastalar dahil olmak üzere yayınlanmış raporlarda, kortikosteroid alan EVALI hastalarının çoğunda hızlı iyileşme görülmüştür.

6) Hastaların E-sigara veya vaping ürünlerini kullanmasını bırakmalarına yardımcı olmak için davranışsal danışmanlık dahil olmak üzere kanıta dayalı tedavi stratejilerini önermek; Bu ürünlerin kullanılmaya devam edilmesi, iyileşmenin yavaşlaması, semptomların tekrarlaması veya daha fazla akciğer hasarına neden olma potansiyeline sahiptir.

7) E-sigara veya vaping ürünleri kullanan hastalar dahil, 6 aydan büyük tüm kişiler için yıllık grip aşısının önemini vurgulamak. EVALI öyküsü olan hastalar için ayrıca pnömokok aşısının uygulanması da düşünülmelidir.

3.MATERYAL ve METOD

Çalışmamızda, Necmettin Erbakan Üniversitesi KONÜDAM Deneysel Tıp Uygulama ve Araştırma Merkezi imkanları kullanılmıştır. Çalışmamızın, Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu'nun 23.09.2019 tarihli ve 2019-015 sayılı kararıyla etik kurallarına uygun olduğu onaylandı.

Çalışmada kullanılan 60 adet sıçanın, yiyecek ve suya serbestçe erişimleri olup 12 saatlik bir ışık-karanlık döngüsü altında tutulması sağlanmıştır. Ortalama oda sıcaklığı 25 ° dir.Çalışmaya alınan, Wistar albino ırkına ait, 5 aydan büyük, 60 adet dişi sıçan, altı eşit gruba ayrılarak incelenmiştir. İlk 4 gruptaki sıçanlar 6 hafta boyunca, haftanın 5 günü, günde iki kez ve 2 saat/gün E-sigaranın değişik komponentlerinin buharına maruz bırakıldılar. Birinci grup; yalnızca VG/PG(:20/80) içeren E-sigara buharına, ikinci grup; VG/PG(:20/80) ve nikotin(12 mg/ml-günde 4ml:48 mg) içeren E-sigara buharına, üçüncü grup; VG/PG(:20/80) ve aroma(mentol) içeren E-sigara buharına, dördüncü grup ise; VG/PG(:20/80), aroma ve nikotin(12 mg/ml-günde 4ml:48 mg) içeren E-sigara buharına maruz kaldı. Beşinci grupta, sigara nikotin oranı 1mg/adet olacak şekilde günde 20 adet(20 mg) seçilmiştir. Çalışma sürecinde etik kurulda belirtilen, 48 mg nikotin veya 48 adet sigara hedefine, çalışmanın 3. gününde bu gruptan 9 sıçanın ölmesi üzerine ulaşılamamıştır. 9 adet yeni sıçan gruba eklenerek, sigara hedefi 20'ye düşürülmüş ve yeni grup da, 6 hafta tamamlanacak şekilde çalışmaya devam ettirilmiştir.Kontrol grubundaki sıçanlar ise çalışma sürecinde diğerleri ile benzer şartlarda tutulup herhangi bir kimyasal veya fiziksel uyarana maruz bırakılmadılar. Çalışmada, sıçanlar tüm vücut buhar/dumanına maruz kaldılar. Her maruziyet sonunda sıçanlar kafeslerine geri konulmuştur.

Tablo 3.1 Maruziyetlerine Göre Ratların Çalışma Gruplarına Dağılımı

GRUPLAR		n	MARUZİYET	MARUZİYET SÜRESİ
Çalışma grubu 1	E-sigara	n:10	E-sigara buharı(PG/VG:20/80)	
Çalışma grubu 2	E-sigara	n:10	E-sigara buharı(PG/VG:20/80+ nikotin (12 mg/ml))	Günde 2 saat/2x1 saat
Çalışma grubu 3	E-sigara	n:10	E-sigara buharı (PG/VG:20/80+aroma(mentol))	Günde 2 saat/2x1 saat
Çalışma grubu 4	E-sigara	n:10	E-sigara buharı (PG/VG:20/80+ nikotin(12mg/ml)+aroma(mentol))	Günde 2 saat/2x1 saat
Çalışma grubu 5	Sigara	n:10	Sigara dumanı (1mg/adet nikotin)	Günde 2 saat/2x1 saat
Çalışma grubu 6	Kontrol grubu	n:10	Oda havası	Günde 2 saat/2x1 saat

Çalışmada, elektronik sigara olarak, 5 adet SMOK marka VAPE PEN 22, 1650 mAh ve 25-30 wattlık cihaz seçildi. Cihazın 2 ml kapasiteli tanklarından, bu çalışmada her elektronik sigara grubu için ayrı ayrı kullanıldı. Çatlama-kırılma hallerinde yeni cam tanklarla değiştirildi. Cihazların, etrafında pamuk sarılı coilleri, pamukların uzun süre kullanım ya da sık kullanıma bağlı olabilecek yanma durumlarında, yeni coillerle değiştirildi. Aralıklı olarak, yanık açısından cihazlar kontrol edildi.

Şekil 3.1 Sıçanların E-sigara Buharı ve Sigara Dumanına Maruz Bırakıldığı Pleksi-glass Kafeslerden Bir Görüntü



Test aerosol formülasyonlarında, PG/VG oranı her grup için standart 20/80 olarak kullanılmıştır. Aroma ise piyasada en çok kullanılan, bronkodilatör-öksürük baskılayıcı- içimi kolaylaştırıcı etkilerini de değerlendirilebilmek amacıyla mentol seçilmiştir.

Çalışmada, tüm vücut inhalasyonu kullanılmıştır. 45 litrelik pleksi kap üzerinde, elektronik sigara buharı ve sigara dumanı girişi için, bir delik mevcuttur. Bir medikal aspiratör yardımıyla, gruplara elektronik sigara buharı ve sigara dumanı inhale ettirilmiştir. Sıçanlar, şeffaf kap sayesinde, kolayca gözlenebilir durumda bulunmuş ve duman ya da buhar inhalasyonu altında sürekli gözlem altında tutulmuştur.

Şekil 3.2Çalışma Düzeninden Bir Görüntü



Elektronik sigara puf aralıkları, dry puff fenomenini (atomizer fitiline yetersiz likit verildiğinde sıcaklık artışına bağlı olarak yanma olayının meydana gelmesi) engellemek üzere, 15-20 sn kabul edilmiştir. Dripping fenomenini(direk atomizer ya da coil üzerine likitin damlaması) engellemek için, likitlerin doldurulması ince uçlu pipetler yardımıyla yapılmış ve azami dikkat gösterilmiştir. E-sigara bataryaları her inhalasyondan önce şarj edilmiştir. Normal sigara, puff aralıkları da benzer şekilde, 15-20 sn olarak seçilmiştir.

6 hafta sonunda, sıçanlar periton içi ketamin/xylazine anestezisi altında, önce biyokimya için kardiyak kan alma işlemi yapılması ardından dekapitasyon yoluyla sakrifiye edilmiştir.

Sakrifikasyon sonrası çalışma ve kontrol grubu sıçanlarının bir akciğer dokusu, hilustan periferine sagittal bir kesi ile ikiye ayrılarak, bir tarafı %10'luk formaldehitte fikse edilmiştir. Diğer parça ise, üstü serum fizyolojikle örtülecek şekilde kapatılarak -40

derecede derin dondurucuya bırakılmıştır. Histopatolojik değerlendirme, çift kör uzman bir patolog tarafından yapıldı, %10'luk formaldehitte fikse edilen parça, hematoksilen ve eozin boyaması ile amfizem oranı, santral hava yollarında inflamasyon ve mevcut inflamatuvar hücreler, interstisyel alanda inflamasyon ve sorumlu inflamatuvar hücreler, metaplazi, hiperplazi gibi atipik değişiklikler, peribronşial lenfoid hiperplazi ve alveoler makrofaj yoğunluğu açısından değerlendirildi, Derin dondurucudaki parça ise oil red boyama ile alveoler lipid yüklü makrofaj yoğunluğu, lipid yük indexi ve bir alveoldeki ortalama lipid yüklü makrofaj sayısı açısından değerlendirilmiş ve skorlanmıştır.

Biyokimyasal değerlendirmede; kan örnekleri K3EDTAlı tüplere alınmış, santrifüj edilerek plazma örnekleri, iki ayrı eppendorf tüpe alınarak, çalışma gününe kadar -40 derecede saklanmıştır. Sıçanların diğer akciğer doku örnekleri ise doku spesifik IL-6, IL-10, Total Antioksidan Seviyesi(TAS) ve Total Oksidan Seviyesi(TOS) çalışabilmek adına, serum fizyolojikle üstü örtülecek şekilde kaplara alınarak, çalışma gününe kadar, -40 derecede saklanmıştır. Dokuların, homojenizasyon, sonikasyon ve santrifügasyon sonrası süpernatantları hazırlanmıştır. Rat IL-6 ve rat IL-10 düzeyleri enzyme-liked immunsorbent assay(ELİSA) yöntemi ile analiz edilmiştir. TAS ve TOS düzeyleri spektrofotometrik yöntemle analiz edilmiştir. Doku parametrelerinin standardizasyonu için protein düzeylerine oranlanmıştır.

4. İSTATİSTİKSEL DEĞERLENDİRME

İstatistiksel değerlendirme için 6 farklı gruptan elde edilecek verilerin ön analizlerinde, Kolmogorov-Smirnov ve Shapiro-Wilk testleri kullanılarak normal dağılıma uygunluk açısından kontrol edilmiştir. Varyans homojenliğinin kontrolü, Levene's testi ile değerlendirilmiştir. Gruplar arasındaki karşılaştırmalar normal dağılan ve varyansları homojen olan gruplarda ikili karşılaştırmalar için student t testi, 3 ve daha fazla grup karşılaştırmalarında ise ANOVA varyans analizi ile yapılmıştır. Normal dağılmayan ve varyans homojenliği sağlanamayan grupların ise ikili karşılaştırmaları Mann-Whitney U testi, 3 ve daha fazla grup karşılaştırmaları ise, Kruskal-Wallis testi ile yapılmıştır. Kategorik değişkenlerin karşılaştırması, RXC (Row>2 ve Column>2) çapraz tablolarda ki-kare ve 2X2 çapraz tablolarda Fisher's exact testi ile yapılmıştır. Normal dağılan sürekli değişkenler ortalama±standart hata ve normal dağılmayanlar ise median (1. çeyrek-3. çeyrek) olarak, kategorik değişkenler de ise frekans değeri ve yüzde (%) değer olarak

tablolarda ifade edilmiştir.p değeri <0,05 alfa anlamlılık seviyesinde ise anlamlı kabul edilmiştir.

V.SONUÇLAR

5.1. Biyokimyasal Sonuçlar

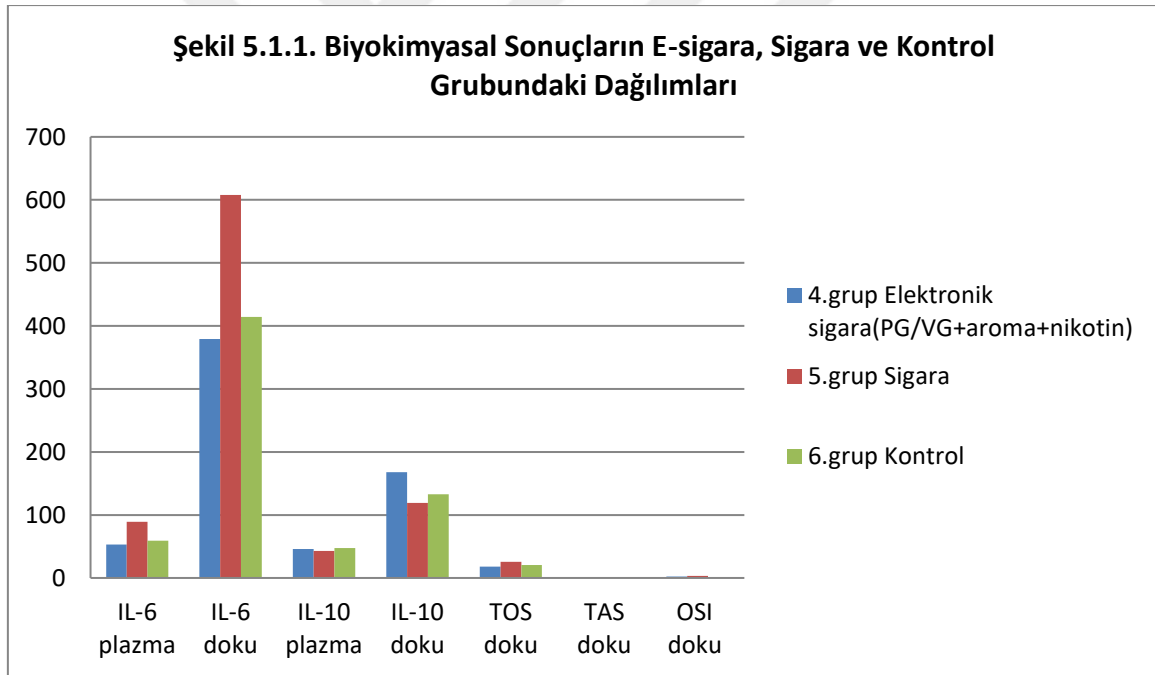
Sonuçlar, likit içeriğinde PG/VG, aroma ve nikotin olan E-sigara grubu(4.grup), sigara grubu(5.grup) ve kontrol grupları(6.grup) kendi aralarında, daha sonra E-sigara grupları kendi içlerinde, likit içeriğine göre, plazmada ölçülen parametreler açısından istatistiki olarak değerlendirildi.

Sigara grubunda(grup 5) kontrol grubuna göre(grup 6), plazma IL-6(86,20 pg/mL karşı 59,05 pg/mL, p:0,021) ve dokuda IL-6(607,9 pg/mL karşı 414,3 pg/mL, p<0,001), TOS(25,56 µmol H₂O₂ Equivalent/L karşı 20,71 µmol H₂O₂ Equivalent/L, p<0,001), OSİ(3,40 karşı 1,47, p<0,001) değerleri istatistiki olarak anlamlı şekilde artarken, doku TAS(0,76 mmol Trolox Equivalent/L karşı 1,44 mmol Trolox Equivalent/L, p <0,001) düzeyi anlamlı olarak daha düşüktü. Plazma(43,10pg/mL karşı 47,35 pg/mL, p:0,224) ve dokuda(119,20 pg/mg protein karşı 133 pg/mg protein, p:0,061) ölçülen IL-10 düzeyinde anlamlı sonuçlar elde edilmedi.

Kontrole göre(grup 6), PG/VG+aroma+nikotin içeren E-likit bulunan E-sigara grubunda(grup 4) doku düzeyinde IL-10 düzeyi (133,00pg/mg protein karşı 167,80pg/mg protein, p:0,016) anlamlı olarak daha yüksek olarak tespit edilmişken, doku TAS (1,44mmol Trolox Equivalent/mg protein karşı 0,85mmol Trolox Equivalent/mg protein, p:0,029) ve doku TOS(20,71µmol H₂O₂ Equivalent/mg protein karşı 18,13µmol H₂O₂ Equivalent/mg protein, p<0,001) düzeyleri anlamlı olarak daha düşük olarak ölçüldü. Bu iki değerlerin oranı olan oksidatif stres indeksindeki artış ise anlamlıydı(0,28 karşı 0,40 p:0,001). Plazma IL-6, plazma IL-10, doku IL-6 düzeylerinde ise istatistiksel olarak anlamlılık saptanmadı.

Tablo 5.1.1: Sigara, E-Sigara ve Kontrol Gruplarının Biyokimyasal Sonuçları

Grup	IL-6 plazma (pg/mL)	IL-6 doku (pg/mg protein)	IL-10 plazma (pg/mL)	IL-10 doku (pg/mg protein)	TOS doku (μ mol H ₂ O ₂ Equivalent/mg protein)	TAS doku (mmol Trolox Equivalent/mg protein)	OSİ doku
4. grup Elektronik sigara (PG/VG+aroma+nikotin)	53,00	379,2	46,15	167,80	18,13	0,85	2,20
5. grup Sigara	89,20	607,9	43,10	119,20	25,56	0,76	3,40
6. grup Kontrol	59,05	414,3	47,35	133,00	20,71	1,44	1,47



Likit içeriğinde PG/VG,aroma ve nikotin bulunan E-sigara grubu(grup 4) ile sigara grubunun (grup 5) karşılaştırmalı sonuçlarına göre, grup 5'te, plazma IL-6($p<0,05$) ve doku IL-6($p<0,001$) seviyeleri ile doku TOS(total oksidan durum)($p<0,001$) ve doku OSİ (oksidatif stres indeksi)($p<0,001$) düzeyleri anlamlı olarak daha yüksek olarak ölçülürken, doku IL- 10 seviyesi ise daha düşük olarak tespit edilmiştir($p<0,001$). Bu sonuçlarla

sigaragrubu, en çok inflamatuvar yanıt oluşturan ve oksidatif stresi en çok artıran grup olarak değerlendirildi.

Tablo 5.1.2. Sigara, E-Sigara ve Kontrol Gruplarının Biyokimyasal Sonuçlarının İstatistiksel Olarak Karşılaştırılması (p değerleri)

Gruplar arası karşılaştırma/ P değeri		IL-6 plazma	IL-6 doku	IL-10 plazma	IL-10 doku	TOS doku	TAS doku	OSİ doku
4. grup Elektronik sigara (PG/VG+ aroma+ nikotin)	5.grup Sigara	0,005	<0,001	0,402	<0,001	<0,001	0,97	<0,001
	6.grup Kontrol	0,631	0,94	0,706	0,016	0,029	<0,001	0,001
5.grup Sigara	6.grup Kontrol	0,021	<0,001	0,224	0,061	<0,001	<0,001	<0,001

E-sigara gruplarının likit içeriklerine göre, kendi aralarında istatistiki açıdan değerlendirilmesiyle şu sonuçlar elde edildi;

PG/VG içeren likit bulunan E-sigara grubunda(1.grup), kontrole göre(grup 6), doku IL-10(178,80pg/mg protein karşı 133,00pg/mg protein, p:0,007) düzeyinde anlamlı artış, doku TOS(16,09µmol H₂O₂ Equivalent/mg protein karşı 20,71µmol H₂O₂ Equivalent/mg protein p<0,001) düzeyinde anlamlı şekilde düşüş tespit edilmiştir. Doku ve plazmada IL-6, plazma IL-10, doku TAS, doku OSI değerlerinde istatistiki açıdan anlamlılık tespit edilmedi. 1.grupta, PG/VG+nikotin içeren likit bulunan 2.gruba göre, plazma IL-10(59,30pg/mL karşı 43,55pg/mL, p:0,008), doku IL-10 (178,80pg/mg protein karşın 127,15pg/mg protein,p<0,001) , doku TAS(1,68mmol Trolox Equivalent/mg protein karşı 0,97 mmol Trolox Equivalent/mg protein, p<0,001) düzeylerinde anlamlı şekilde yükseklik tespit edilirken, doku TOS(16,09 µmol H₂O₂ Equivalent/mg proteinkarşı 23,14µmol H₂O₂ Equivalent/mg protein,p<0,001), doku OSI(1,04 karşı 2,42, p<0,001) düzeylerinde anlamlı şekilde düşüklük görüldü. Plazma ve dokuda IL-6 değerlerinde istatistiki açıdan anlamlılık saptanmamıştır. 1.grupta, PG/VG+aroma içeren likit bulunan 3.gruba göre, doku TOS(16,09µmol H₂O₂ Equivalent/mg protein karşı 20,24µmol H₂O₂ Equivalent/mg protein,p<0,001) düzeyinde anlamlı şekilde düşüklük tespit edildi. Dokuda ve plazmada IL-6, doku TAS, doku OSI, plazma ve dokuda IL-10 değerlerinde istatistiki açıdan anlamlılık saptanmadı. 1.grupta, PG/VG+aroma+nikotin içeren likit bulunan 4.gruba göre,

plazma IL-10(59,30pg/mL karşı 46,15pg/mL, p:0,025), doku TAS(1,68mmol Trolox Equivalent/mg protein karşı 0,85mmol Trolox Equivalent/mg protein,p<0,001) düzeylerinde anlamlı şekilde daha yüksek olarak tespit edilirken, doku OSI(1,04 karşı 2,20, p<0,001) değeri anlamlı şekilde düşük olarak ölçüldü. Plazma ve doku IL-6, doku IL-10, doku TOS değerlerinde istatistiki açıdan anlamlılık saptanmamıştır.

PG/VG+nikotin içeren likit bulunan 2.grupta, kontrole (grup 6) göre, doku TOS(23,14µmol H₂O₂ Equivalent/mg protein karşı 20,71µmol H₂O₂ Equivalent/mg protein,p değeri: 0,047)ve doku OSI(2,42 karşı 2,20, p<0,001) anlamlı olarak daha yüksek tespit edilirken, doku TAS(0,97mmol Trolox Equivalent/mg protein karşı 0,85mmol Trolox Equivalent/mg protein, p<0,0019) değeri anlamlı olarak daha düşük olarak saptandı. Doku ve plazma IL-6, plazma ve doku IL-10 değerlerinde istatistiki açıdan anlamlılık saptanmamıştır.2.grupta, 3.gruba(PG/VG+aroma) göre, doku IL-10(127,15pg/mg protein karşı 165,0pg/mg protein, p:0,002) ve doku TAS (0,97mmol Trolox Equivalent/mg protein karşı 1,64mmol Trolox Equivalent/mg protein, p değeri:<0,001) düzeyleri anlamlı olarak daha düşük saptanırken, doku TOS(23,14µmol H₂O₂ Equivalent/mg protein karşı 20,24µmol H₂O₂ Equivalent/mg protein, p<0,001) ve doku OSI(2,42 karşı 1,25, p<0,001) seviyeleri anlamlı olarak daha yüksek olarak tespit edildi. Plazma ve doku IL-6, plazma IL-10 değerlerinde istatistiki açıdan anlamlılık saptanmamıştır. 2.grupta, 4.gruba(PG/VG+aroma+nikotin) göre, doku IL-10(127,15pg/mg protein karşı 167,80pg/mg protein, p<0,001) düzeyi anlamlı olarak daha düşük olarak saptanırken, doku TOS değeri(23,14µmol H₂O₂ Equivalent/mg protein karşı 18,13µmol H₂O₂ Equivalent/mg protein, p<0,001) anlamlı olarak daha yüksek olarak değerlendirildi. Doku ve plazma IL-6, doku TAS, doku OSI, plazma IL-10 değerlerinde istatistiki açıdan anlamlılık saptanmamıştır.

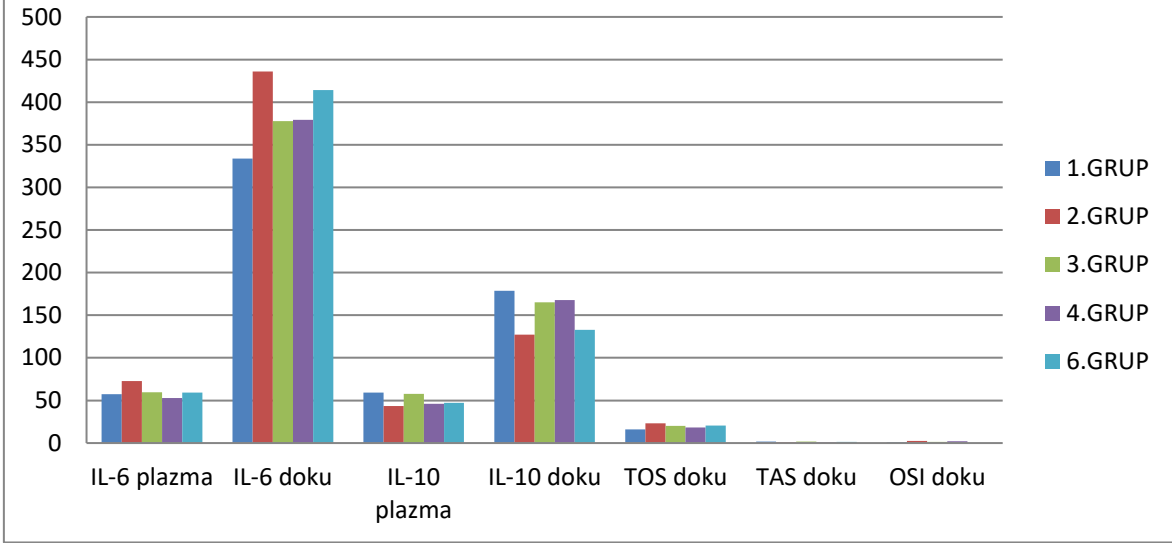
PG/VG+aroma içeren likit bulunan 3.grupta, kontrole göre(grup 6), doku IL-10 (165,00pg/mg protein karşı 133,00pg/mg protein, p:0,029) seviyesinde anlamlı artışlar tespit edildi. Doku ve plazma IL-6, doku TOS, doku TAS, doku OSI, plazma IL-10 değerlerinde istatistiki açıdan anlamlılık saptanmadı. 3.grupta, PG/VG+aroma+nikotin içeren 4.gruba göre, doku TAS(1,64mmol Trolox Equivalent/mg protein karşı 1,44mmol Trolox Equivalent/mg protein, p<0,001) değeri anlamlı yüksek, doku OSI(1,25 karşı 1,47 p<0,001) değeri anlamlı düşük olarak değerlendirildi. Plazma ve doku IL-6, plazma ve doku IL-10, doku TOS değerlerinde istatistiki açıdan anlamlılık saptanmadı.

Bu sonuçların ışığında, asıl prooksidan ve proinflamatuvar etkinin sebebinin likit içeriğindeki nikotinin olduğu, aromanın nikotin etkisini potansiyelize etmediği, tersine bir mekanizma ile antiinflamatuvar ve antioksidan tarafa doğru nikotin etkisini azaltabileceği tespit edildi.

Tablo 5.1.3. Likit İçeriğine Göre E-Sigara Alt Gruplarının ve Kontrol Grubunun Biyokimyasal Sonuçları

Grup	IL-6 plazma (pg/mL)	IL-6 Doku (pg/mg protein)	IL-10 Plazma (pg/mL)	IL-10 Doku (pg/mg protein)	TOS Doku (µmol H ₂ O ₂ Equivalent/mg protein)	TAS Doku (mmol Trolox Equivalent/mg protein)	OSİ Doku
1.grup PG/VG	57,20	333,8	59,30	178,80	16,09	1,68	1,04
2.grup PG/VG+ nikotin	72,90	436,1	43,55	127,15	23,14	0,97	2,42
3.grup PG/VG+ aroma	59,65	377,8	57,85	165	20,24	1,64	1,25
4. grup Elektronik sigara (PG/VG+ aroma+ nikotin)	53,00	379,2	46,15	167,80	18,13	0,85	2,20
6.grup Kontrol	59,05	414,3	47,35	133,00	20,71	1,44	1,47

Şekil 5.1.2. Biyokimyasal Sonuçların Likit İçeriğine Göre E-Sigara Gruplarında ve Kontrol Grubunda Dağılımı



Tablo 5.1.4. Likit İçeriğine Göre E-Sigara Gruplarının ve Kontrol Grubunun Biyokimyasal Sonuçlarının İstatistiksel Olarak Karşılaştırılması (p değerleri)

Gruplar arası karşılaştırma/ P değeri	IL-6 plazma	IL-6 doku	IL-10 plazma	IL-10 doku	TOS doku	TAS doku	OSİ doku
1.grup PG/VG							
2.grup PG/VG+ nikotin	0,073	0,09	0,008	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
3.grup PG/VG+ aroma	0,377	0,85	0,481	0,608	<0,001	0,99	0,796
4.grup PG/VG+ aroma+ nikotin	0,934	0,83	0,025	0,773	0,14	<0,001	<0,001
6.grup kontrol	0,573	0,28	0,063	0,007	<0,001	0,25	0,104
2.grup PG/VG+ nikotin							
3.grup PG/VG+ aroma	0,363	0,63	0,051	0,002	0,010	<0,001	<0,001
4.grup PG/VG+ aroma+ nikotin	0,087	0,66	0,673	<0,001	<0,001	0,84	0,780
6.grup kontrol	0,219	0,99	0,423	0,360	0,047	<0,001	<0,001
3.grup PG/VG							
4.grup PG/VG+	0,423	1	0,126	0,823	0,12	<0,001	<0,001

+aroma	aroma+ nikotin							
	6.grup kontrol	0,749	0,92	0,249	0,029	0,99	0,47	0,745
4.grup PG/VG+ aroma+ nikotin	6.grup kontrol	0,631	0,94	0,706	0,016	0,029	<0,001	<0,001

Biyokimyasal sonuçlarımızda, dokuda ölçülen sitokin değerlerinde, plazmada ölçülen değerlere göre, daha fazla istatistiki açıdan anlamlılık saptadık. Doku düzeylerindeki ölçümler, plazmaya göre daha çok akciğer dokusuna spesifik bir tanım ve yorumlama yapmamıza yol açtı.

5.2.Patolojik Sonuçlar

Patolojik değerlendirmede, oil red boyama ile makrofaj yüzdesi, lipit yük indeksi, bir alveoldeki ortalama lipit yüklü makrofaj sayısı, hematoksilen&eosin boyama ile amfizem oranı, santral hava yollarında ve interstisyel alanda inflamasyon yüzdesi, peribronşial lenfoid hiperplazi ve alveolar makrofaj yoğunluğu değerlendirildi ve istatistiksel olarak analiz edildi.

Tüm rat akciğerlerinde, alveollerde lipit yüklü makrofajlar, homojen ve yaygın olarak değil, fokal alanlarda yoğunlaşmış şekildeydi. Değerlendirmeler, lipit yüklü makrofajların en yoğun olduğu alanlardaki ortalama alveol başına düşen makrofaj sayısı üzerinden yapıldı.

Değerlendirmede lipit yüklü makrofajların özellikle periferik subplevral ve santral peribronşial alanlardaki alveollerde yoğunlaşmış olduğu görüldü. Tüm ratlarda, alveoler makrofaj yükü santral ve subplevral alanlar incelenerek tespit edildi. Alveoler makrofajların da, subplevral alanlarda yoğunlaşmış olarak bulunduğu görüldü.

Çalışmamızda, santral ve interstisyel alandaki inflamasyona ait en sık görülen inflamatuvar hücre, PG/VG, PG/VG+nikotin ve PG/VG+aroma gruplarında lenfositken, PG/VG+aroma+nikotin, sigara gruplarında kontrol grubuyla benzer şekilde plazmositti.

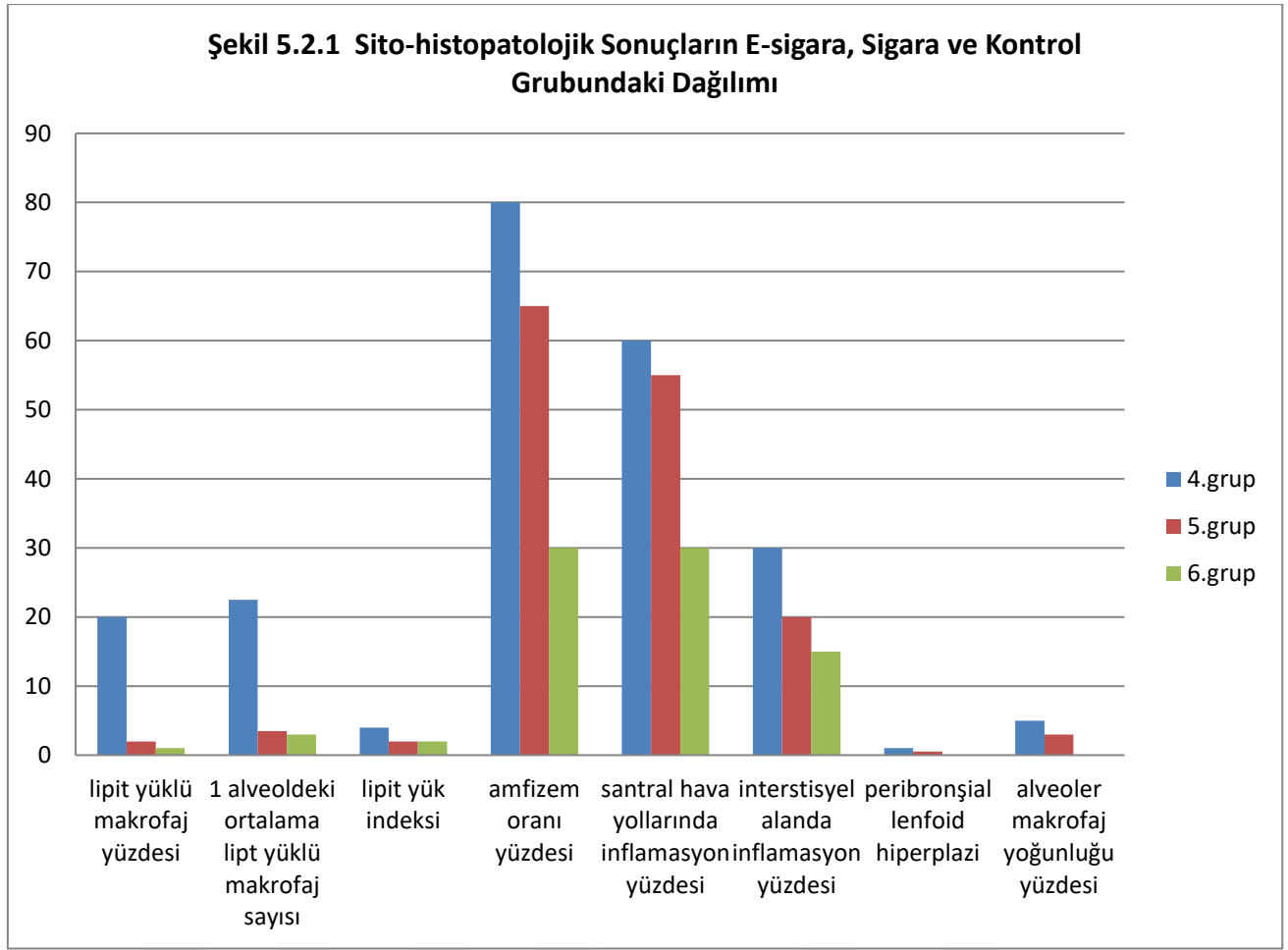
Grupların post-hoc analizinde; PG/VG+aroma+nikotin grubunda(grup 4), kontrole(grup 6) kıyasla, lipit yüklü makrofaj yüzdesi(%20 karşın %1, p<0,001), lipit yük

indeksi(4'e karşı 2, p=0,001), bir alveoldeki ortalama lipit yüklü makrofaj sayısı(n:22,5 karşı n:3, p<0,001), amfizem oranı(%80 karşı %30, p=0,003), santral hava yollarında(%60'a karşı %30, p=0,003) ve interstisyel alanda inflamasyon yüzdesi(%30'a karşı %15, p=0,012) ve alveolar makrofaj yoğunluğu(%5'e karşı %2, p=0,008) istatistiki anlamlı olarak artmış olarak tespit edildi.

Sigara grubunda ise (grup 5), kontrole(grup 6) kıyasla, amfizem oranı(%65'e karşı %30, p=0,003) ve santral hava yollarındaki inflamasyon yüzdesi(%55'e karşı %30, p=0,004) değerlendirildiğinde, sigara grubunda istatistiksel olarak anlamlı artış görüldü. PG/VG+aroma+nikotin grubu(grup 4), sigara grubuyla(grup 5) kıyaslandığında, lipit yüklü makrofaj yüzde(%20'ye karşı %2, p=0,008), sayısında(n:22,5 karşı n:3,50, p=0,004) ve lipit yük indeksinde(4'e karşı 2, p=0,003) grup 4'te anlamlı olarak artış tespit edildi.

Tablo 5.2.1 E-Sigara, Sigara ve Kontrol Gruplarının Sito-histopatolojik Sonuçları

Grup	Lipit yüklü makrofaj yüzdesi (%)	1 alveoldeki ortalama lipit yüklü makrofaj sayısı (n)	Lipit yük İndeksi	Amfizem oranı (%)	Santral hava yollarında inflamasyon yüzdesi (%)	İnterstisyel alanda inflamasyon yüzdesi (%)	Peribronşial lenfoid hiperplazi	Alveolar makrofaj yoğunluğu yüzdesi (%)
4. grup Elektro nik sigara (PG/VG + aroma+ nikotin)	20,0	22,5	4,00	80	60	30	1	5
5.grup Sigara	2,0	3,50	2,00	65	55	20	0,5	3
6.grup Kontrol	1,0	3,00	2,00	30	30	15	0	2



Tablo 5.2.2 Sigara, E-Sigara ve Kontrol Gruplarının Sito-histopatolojik Sonuçlarının İstatistiksel Olarak Karşılaştırılması (p değerleri)

Gruplar arası karşılaştırma p değeri		Lipit yüklü makrofaj yüzdesi	1 alveoldeki orta ortalama lipit yüklü makrofaj sayısı	Lipit yük İndeksi	Amfizem oranı yüzdesi	Santral hava yollarında inflamasyon yüzdesi	İnterstisyel alanda inflamasyon yüzdesi	Peribronşial lenfoid hiperplazi indeksi	Alveoler makrofaj yoğunluğu yüzdesi
4. grup Elektronik sigara (PG/VG+ aroma+ nikotin)	5. grup Sigara	0,003	0,008	0,004	0,385	0,937	0,080	0,704	0,337
	6. grup Kontrol	0,001	<0,001	0,001	0,003	0,003	0,012	0,515	0,008
5. grup	6. grup	0,173	0,183	0,602	0,003	0,004	0,651	0,998	0,144

PG/VG grubunda(grup 1) kontrole(grup 6) göre, santral hava yollarında inflamasyon yüzdesi (%50'ye karşı %30, $p=0,029$) ve alveoler makrofaj yoğunluğu indeksinde(6'ya karşı 2, $p=0,002$) anlamlı artışlar tespit edildi.1.grupta, PG/VG+nikotin içeren 2.gruba göre, lipit yüklü makrofaj yüzdesi(%0'a karşı %7,50, $p<0,001$), 1 alveoldeki ortalama lipit yüklü makrofaj sayısı($n:0$ 'a karşı $n:12,5$, $p<0,001$), lipit yük indeksi(0'a karşı 4, $p<0,001$) anlamlı olarak daha düşük olarak saptandı. 1.grupta, PG/VG+aroma içeren 3.gruba göre, lipit yük indeksi(0'a karşı 2, $p=0,046$) anlamlı olarak daha düşükken, alveoler makrofaj yoğunluğu indeksi(6'ya karşı 3, $p=0,009$) değerleri anlamlı olarak daha yüksek olarak tespit edildi. 1.grupta, PG/VG+aroma+nikotin içeren 4. gruba göre, lipit yüklü makrofaj sayısı($n:0$ karşı $n:22,5$, $p<0,001$), lipit yüklü makrofaj yüzdesi(%0'a karşı %20, $p<0,001$), lipit yük indeksi(0'a karşı 4, $p<0,001$) seviyeleri ve amfizem oranı(%50'ye karşı %80, $p=0,032$) anlamlı olarak daha düşük tespit edildi.

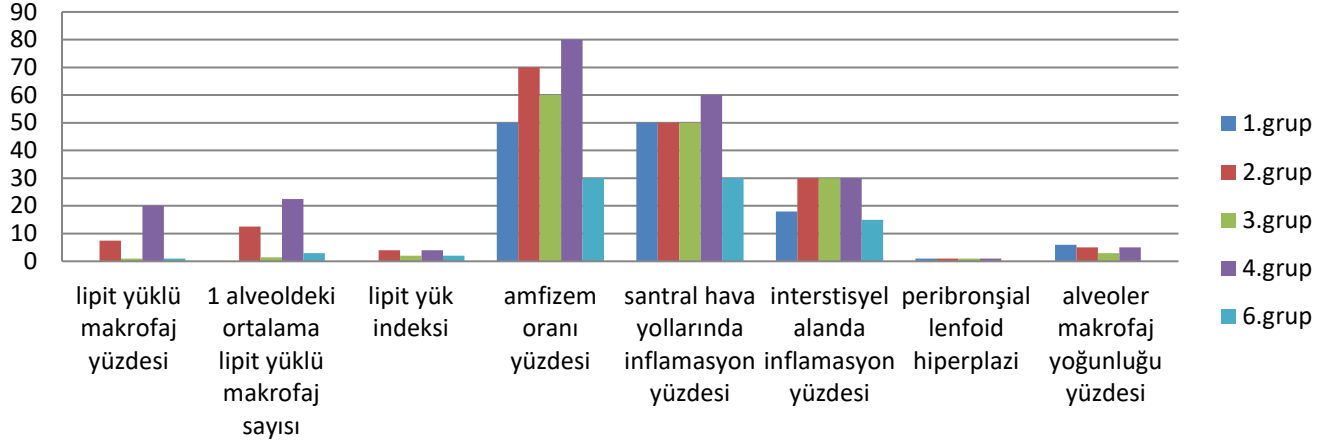
PG/VG+nikotin inhale eden 2.grupta, kontrol grubuna(grup 6) göre, 1 alveoldeki lipit yüklü makrofaj sayısında($n:12,5$ karşı $n:3$, $p=0,002$), lipit yüklü makrofaj yüzdesi(%7,5 karşı %1, $p=0,003$), lipit yük indeksinde(4'e karşı 2, $p=0,012$), amfizem oranında($p=0,003$), santral hava yollarındaki inflamasyon yüzdesinde($p=0,013$) ve alveoler makrofaj yoğunluğunda($p:0,001$) anlamlı olarak yükseklik tespit edildi. 2.grupta, 3.gruba göre(PG/VG+aroma), 1 alveoldeki lipit yüklü makrofaj sayısı($n:12,5$ karşı $n:1,50$, $p=0,002$), lipit yük indeksi(4'e karşı 2, $p=0,015$), lipit yüklü makrofaj yüzdesi(%7,50 karşı %1, $p=0,004$) ve alveoler makrofaj yoğunluğu(%5'e karşı %3, $p=0,014$) anlamlı olarak daha yüksek olarak tespit edildi. 2.grubun(PG/VG+nikotin), 4.grupla(PG/VG+nikotin+aroma) karşılaştırıldığında istatistiki açıdan anlamlı değerler elde edilmedi.

PG/VG+aroma içeren Grup 3te, kontrole göre(grup 6),amfizem oranı(%60'a karşı %30, $p=0,005$), santral hava yollarında inflamasyon yüzdesi(%50'ye karşı %30, $p=0,007$), interstisyel alanda inflamasyon yüzdesi(%30'a karşı %15, $p=0,022$) ve alveoler makrofaj yoğunluğu yüzdesinde(%3'e karşı %2, $p=0,007$) anlamlı olarak artış tespit edildi. Grup 3'te, 4.gruba(PG/VG+aroma+nikotin) göre,1 alveoldeki lipit yüklü makrofaj sayısı($n:1,50$ karşı $n:22,5$, $p<0,001$), lipit yüklü makrofaj yüzdesi(%1'e karşı %20, $p<0,001$), lipit yük indeksi(2'ye karşı 4, $p<0,001$) anlamlı olarak daha düşük olarak tespit edildi.

Tablo 5.2.3. Likit İçeriğine Göre E-Sigara Alt Gruplarının ve Kontrol Grubunun Sítihistopatolojik Sonuçları

Grup	Lipit yüklü makrofaq yüzdesi (%)	1 alveold eki ortalama lipit yüklü makrofaq sayısı (n)	Lipit yük İndeksi	Amfizem oranı yüzdesi (%)	Santral hava yollarında inflamasyon yüzdesi (%)	İnterstisyel alanda inflamasyon yüzdesi (%)	Peribronşial lenfoid hiperplazi indeksi	Alveolar makrofaq yoğunluğu yüzdesi (%)
1.grup PG/VG	0	0	0	50	50	18	1	6
2.grup PG/VG + nikotin	7,50	12,5	4	70	50	30	1	5
3.grup PG/VG + aroma	1,0	1,50	2,0	60	50	30	1	3
4. grup Elektronik sigara (PG/VG + aroma+ nikotin)	20,0	22,5	4,00	80	60	30	1	5
6.grup Kontrol	1,0	3,00	2,00	30	30	15	0	2

Şekil 5.2.2. Sito-histopatolojik Sonuçların Likit İçeriğine Göre E-sigara Alt Gruplarında ve Kontrol Grubunda Dağılımı



Tablo 5.2.4. Likit İçeriğine Göre E-Sigara Gruplarının ve Kontrol Grubunun Sito-histopatolojik Sonuçlarının İstatistiksel Olarak Karşılaştırılması (p değerleri)

Gruplar arası karşılaştırma p değeri	Lipit yüklü makrofaj yüzdesi	1 alveoldeki ortalama lipit yüklü makrofaj sayısı	Lipit yük indeksi	Amfizem oranı yüzdesi	Santral hava yollarında inflamasyon yüzdesi	İnterstisyel alanda inflamasyon yüzdesi	Peribronşial lenfoid hiperplazi	Alveoler makrofaj yoğunluğu yüzdesi
1.grup PG/VG								
2.grup PG/VG + nikotin	<0,001	<0,001	<0,001	0,255	1	0,528	0,999	0,965
3.grup PG/VG + aroma	0,160	0,185	0,046	0,668	0,999	0,337	0,821	0,009
4.grup PG/VG + aroma+ nikotin	<0,001	<0,001	<0,001	0,032	0,792	0,298	0,998	0,968
6.grup kontrol	0,163	0,227	0,057	0,091	0,029	0,977	0,105	0,002
2.grup PG/VG +								
3.grup PG/VG + aroma	0,004	0,002	0,015	0,966	1,000	0,916	0,916	0,014

nikotin	4.grup PG/VG +	0,160	0,419	0,373	0,886	0,776	0,644	1	1
	aroma+ nikotin								
	6.grup kontrol	0,003	0,002	0,012	0,003	0,013	0,071	0,135	0,001
3.grup PG/VG +	4.grup PG/VG +	<0,001	<0,001	0,001	0,425	0,541	0,999	0,988	0,239
	aroma+ nikotin								
	6.grup kontrol	0,99	0,907	0,932	0,005	0,007	0,022	0,849	0,007
4.grup PG/VG +	6.grup kontrol	<0,001	<0,001	<0,001	0,003	0,003	0,012	0,515	0,008
	aroma+ nikotin								

6 haftayı tamamlayan tüm rat akciğerlerinde, alveol epiteli ve bronş epitelinde atipi tespit edilmedi.

İstatistiksel analize dahil edilmeyen 3 hafta sonunda ölen 5. gruba ait 9 farenin H&E boyama ile değerlendirilen akciğerlerinde, interstisyel septalarda belirgin hemoraji tespit edildi. Ayrıca fokal alanlarda interstisyel ve alveoler ödem ile bazı alveollerde fibrin membranlar mevcuttu.

PG/VG içeren likit buharı inhale eden grupta, kontrole kıyasla, lipit yüklü makrofaj düzeylerinde anlamlı patolojik değişikliklere yol açmadığı, kontrolden daha fazla amfizem geliştiği izlendi. Bu sonuçlarda istatistiksel anlamlılık tespit edilemedi. PG/VG+aroma içeren grupta da, kontrole kıyasla, benzer sonuçlar elde edildi. PG/VG+nikotin buharı inhale eden grupta ise kontrole kıyasla, hem lipit yüklü makrofaj sayısında ve lipit yük indeksinde hem de amfizem ve santral hava yolları ile interstisyel alanlardaki inflamasyonda anlamlı artışlar tespit edildi. PG/VG+aroma+likit buharı inhale eden grupta da benzer sonuçlar elde edildi. Buna göre, oil red boyama ile değerlendirilen makrofaj yüzdesi, lipit yük indeksi, bir alveoldeki ortalama lipit yüklü makrofaj sayısındaki ve hematoksilen&eosin boyama ile değerlendirilen, amfizem oranı, santral hava yollarında ve interstisyel alanda inflamasyon yüzdesi, peribronşial lenfoid hiperplazi ve alveolar makrofaj yoğunluğu gibi parametrelerde anlamlı değişikliklere nikotinin yol açtığı düşünülmüştür.

Rat düzeyinde istatistiksel analiz dışındaki diğer bulgularımız;

1. 5.grup(sigara grubu)/17.rat(ilk 9 rat 3 hafta sonunda öldüğünden, karışıklık olmaması için 6 haftayı tamamlayan ratların numaralandırması bu şekilde yapıldı) akciğerinde, fokal olarak interstisyel ve santral hava yolları etrafında ödem tespit edildi.
2. 4.grup(PG/VG+aroma+nikotin)/6 numaralı rat akciğerinde, subplevral büllöz lezyonlar mevcuttu.
3. 3. Grupta(PG/VG+aroma) izlenen makrofajların hepsi hemosiderin yüklüydü.
4. Çalışmamızın 3. haftasında ölen sigara grubuna ait 9 farenin H&E boyama ile yapılan patolojik değerlendirmesinde, rat akciğerlerinde, interstisyel septalarda belirgin hemoraji tespit edildi. Ayrıca fokal alanlarda interstisyel ve alveoler ödem ile bazı alveollerde fibrin membranlar mevcuttu.

6.TARTIŞMA

Elektronik sigaraları konu alan pek çok çalışma, E-sigara buharının pulmoner toksitesini üzerinde hemfikirken, E-sigara likitinde bulunan hangi içerik/içeriklerle bu toksiteyi ilişkilendireceği, içeriğin hangi yolak üzerinden toksiteye yol açtığı, standardize edip ölçülebilecek, E-sigarayla bağdaştıracak bir marker tespiti konularında halen ek çalışmalara ihtiyaç duyulduğu görüşünde de birleşmektedirler. Tütün sigara alternatifi ya da tütün sigaradan daha az zararlı olduğu toplumsal kanısı nedeniyle, E-sigaraları tütün sigaralarla karşılaştıracak çalışmalar da bu konuya ışık tutacaktır. Bu çalışmamızda öncelikli olarak E-sigara buharı ile tütün dumanının olası pulmoner toksik etkilerinin karşılaştırılması hipotezinin test etmek amaçlanmıştır. İkincil olarak ise olası bu pulmoner toksik etkilerin biyokimyasal (inflamatuvar ve antiinflamatuvar sitokinler, oksidatif stres belirteçleri) ve sito-histopatolojik yollardan hangisi ya da hangileri üzerinden geliştiğinin saptanması ve ayrıca E-sigara içerisindeki likit bileşenlerinin olası bu toksitedeki rollerinin araştırılması amaçlanmıştır. PubMed (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/>) ve Google akademik (<https://scholar.google.com/schhp?hl=tr>) internet sitelerinden yaptığımız taramalar neticesinde bildiğimiz kadarı ile bu konuda yapılmış çok az sayıda ve metodolojisi sınırlı çalışma vardır. Çalışmamızın E-sigara içerisindeki likit bileşenlerinin (çözücüler, aroma, nikotin gibi; tekli veya ikili veya üçlü) pulmoner toksitedeki rollerini detaylı bir şekilde planlayarak karşılaştırmalı olarak araştıran ilk çalışmadır. Çalışmamızın bu konuda daha önce yapılmış az sayıdaki sınırlı çalışmaya katkı sağlayacağını düşünmekteyiz.

Nikotine ek olarak sigara dumanının, tütünün yanması sırasında üretilen 7000'den fazla toksik kimyasal ve 81 karsinojen maddeyi içerdiği bilinmektedir. Tütün doğal haliyle de kanserojen bir maddedir. Tütün yapraklarında nitritler, aminler, protein ve alkaloidlerden köken alan karsinojenik nitrozaminler, nitrozonornikotin (NNN), nitrozometilamino-1-3 piridil bütanon (NNK) tespit edilmiştir. Tütün dumanında, yüksek miktarlarda toksik serbest oksijen radikalleri ($>10^{14}$ /puff başına) tespit edilmiştir. Son 50 yılda, tütün dumanı, insanlarda akciğer kanserlerinin önde gelen nedenini oluşturmaktadır. Akciğer kanserinin %94'ünün nedeni tütün dumanına maruziyettir.

Naushad Ahmad Khan ve arkadaşlarının çalışmasında, insanlarda sigara içmeyenlerle karşılaştırıldığında, plazma inflamatuvar mediyatör seviyeleri (interlökin-6, IL-8, IL1 β ve tümör nekroz faktörü- α) ve oksidan seviyeleri (8-izoprostan, miyeloperoksidaz, ileri

glikasyon son ürünleri için reseptör (RAGE) ve matriks metalloproteinaz-9) sigara içen grupta önemli ölçüde daha yüksek olarak görülmüştür(Naushad 2019). Bizim çalışmamızda da, sigara grubunda kontrol grubuna göre, plazma IL-6 (89,20'ye karşı 59,05pg/mL, p=0,021) ve doku IL-6 (607,9'e karşı 414,3 pg/mL, p<0,001) değerleri istatistiki olarak anlamlı şekilde artmıştı. Ancak plazma IL-10 (43,10pg/mL karşı 47,35 pg/mL, p=0,224) ve doku IL-10 (119,20 pg/mg karşı 133 pg/mg, p=0,061) düzeyleri arasında anlamlı fark saptanmadı. Ayrıca çalışmamızda, sigara grubunda kontrol grubuna göre, doku TOS (25,5'e karşı 20,71 μ mol H₂O₂ Equivalent/mg protein, p<0,001), doku OSİ(3,40'a karşı 1,47, p<0,001) değerleri istatistiki olarak anlamlı şekilde artarken, doku TAS (0,76'ya karşı 1,44 mmol Trolox Equivalent/mg protein, p<0,001) düzeyi anlamlı olarak daha düşüktü.

Leigh ve arkadaşlarının, in vitro insan bronşial epitel hücreleri üzerinde E-sigaranın sitotoksik etkilerini değerlendirdiği çalışmasında, E-sigara grubunda kontrole göre, IL-6 ve IL-1 beta seviyelerinde artış tespit etmişlerdir.(Goniewicz 2018)Aaron Scott ve arkadaşlarının çalışmasında da benzer sonuçlar elde edilmiştir(Scott 2018). Bizim çalışmamızda ise, E-sigara grubunda kontrole göre, doku düzeyinde antiinflamatuvar sitokin olan IL-10 düzeyi (167,8'e karşı 133 pg/mg protein, p=0,016) anlamlı olarak daha yüksek olarak tespit edilirken, plazma IL-6, plazma IL-10, doku IL-6 düzeylerinde ise istatistiksel olarak anlamlılık saptanmadı. Ayrıca oksidan-antioksidan açıdan E-sigara grubunda kontrole göre, doku TAS düzeyi (0,85'e karşı 1,44 μ mol H₂O₂ Equivalent/mg protein, p=0,029) anlamlı olarak daha düşük olarak ölçüldü. Oksidatif stres indeksi (TOS/TAS) E-sigara grubunda anlamlıolarak (2,20'ye karşı 1,47, p=0,001) daha yüksekti.

Andrew Higham ve arkadaşlarının çalışmasında, hem E-sigara buharının, hem tütün dumarının inhalasyonu ile plazmada IL-6 seviyesinde artış görülmüştür(Higham 2018). Farelerde yapılan bir başka çalışmada normal sigarayla kıyaslandığında E-sigarada yalnızca IL-1 β artışı olurken, normal sigarada IL-1 β , IL-6, TNF- α artışı olduğu gösterilmiştir(Husari 2016).Bizim çalışmamızda E-sigara grubunda sigara grubuna göre; plazma IL-6 (53,00'a karşı 89,20 pg/mL,p=0,05) ve doku IL-6 (379,2'ye karşı 607,9 pg/mg protein, p<0,001) seviyeleri anlamlı olarak daha yüksek olarak ölçülürken, doku IL-10 seviyesi ise (167,8'e karşı 119,2 pg/mg protein, p<0,001) daha düşük olarak tespit edilmiştir.

Yeong Kwon Son ve arkadaşlarının çalışmasında, E-sigara buharının, tütün sigara dumanına göre, çekilen nefes başına daha düşük serbest oksijen radikalleri seviyeleri içerdiğini gösterilmiştir(Yeongkwon 2020). Bizim çalışmamızda E-sigara grubu ile sigara grubunun karşılaştırmalı sonuçlarına göre, sigara grubunda, doku TOS (25,5'e karşı 18,13 $\mu\text{mol H}_2\text{O}_2$ Equivalent/mg protein, $p<0,001$) ve doku OSİ (oksidatif stres indeksi)(3,40'a karşı 2,20, $p<0,001$) düzeyleri anlamlı olarak daha yüksek olarak ölçülmüştür. Bu sonuçlara göre inflamatuvar yanıtı ve oksidatif stresi en çok artıranın sigara dumanı olduğu sonucuna vardık.

Amfizem gelişiminde, sigara dumanındaki serbest radikaller/peroksidazlar sorumlu tutulmaktadır. Serbest radikaller ve peroksidazların, nötrofil elastaz salınımını artırarak goblet hücre hiperplazisine, epitel hasarına ve mukus hipersekresyonuna neden olduğu bilinmektedir. Sigara dumanı ile aktivitesi artan alveolar makrofajlar, fibroblastlar üzerinde toksik etki göstermekte, takiben elastin ve kollagen yapımı bozulmakta, fibrozis, alveol komşuluğundaki arterlerin hasarı ve sonuç itibariyle parankim hasarına sebep olmakta ve kalıcı havayolu hastalıkları gelişmektedir(Sherman 192, Yüksel 2002). Çalışmamızda da, sigara grubunda kontrol grubuna kıyasla; amfizem oranının (%65'e karşı %30, $p=0,003$) ve santral hava yollarındaki inflamasyon yüzdesinin (%55'e karşı %30, $p=0,004$) anlamlı olarak daha yüksek olduğunu tespit ettik.

Çeşitli çalışmalarda E-sigara buharındaki aromalara bağlı infiltratif hücre göçünde önemli azalmalar, sitotoksik veya genotoksik etkiler, hücrelerde oksidatif strete ve inflamasyonda artış bulunmuştur(Hua 2015). Reinikovite ve arkadaşlarının, çalışmalarında elde ettikleri sonuçlar, E-sigaraların pulmoner yapılara, geleneksel tütün sigaralar kadar zarar verdiğini kanıtlar niteliktedir(Reinikovaite 2017). Bizim çalışmamızda da, E-sigara grubunda (grup 4) kontrol grubuna kıyasla; lipit yüklü makrofaj yüzdesi (%20 karşı %1, $p<0,001$), lipit yük indeksi (4'e karşı 2, $p=0,001$), bir alveoldeki ortalama lipit yüklü makrofaj sayısı (22,5/adet karşı 3/adet, $p<0,001$), amfizem oranı (%80 karşı %30, $p=0,003$), santral hava yollarında (%60'a karşı %30, $p=0,003$) ve interstisyel alanda inflamasyon yüzdesi (%30'a karşı %15, $p=0,012$) ve alveolar makrofaj yoğunluğu (%5'e karşı %2, $p=0,008$) istatistiki olarak anlamlı artış gösteriyordu.

Manoj Misra ve arkadaşlarının çalışmasında, tütün sigaralarla karşılaştırıldığında E-sigaralarda nispeten daha az sito-histopatolojik toksite tespit edilmiştir(Manoj 2014). Husari ve arkadaşlarının bir çalışmasında, hücresel düzeyde hem E-sigara hem de normal

sigaranın hücre proliferasyonunu azalttığı görülmüş, sigarada bu etkinin daha düşük konsantrasyonda olduğu tespit edilmiştir(Husari 2016). Bizim çalışmamızda ise, E-sigara grubunda (grup 4) sigara grubuyla (grup 5) kıyaslandığında, lipit yüklü makrofaj yüzde (%20'ye karşı %2, p=0,008), sayısında (n:22,5 adet karşı n:3,50 adet, p=0,004) ve lipit yük indeksinde (4'e karşı 2, p =0,003) anlamlı olarak artışlar saptandı.

Propilen glikol ve vejetable gliserin, Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) tarafından Genel Olarak Güvenli Olarak Tanınan (GRAS) katkı maddesi olarak tanımlanmıştır ve gıda, ilaç ve kozmetik ürünlerin ticari formülasyonlarında yaygın olarak kullanılmaktadır. (Journal of the American College of Toxicology-Cosmetic Ingredient Review Final Report on the Safety Assessment of Propylene Glycol and Polypropylene Glycols 1988). Yüksek sıcaklıklara maruz kaldığında, propilen glikol ve vejetable gliserin ayrışarak akrolein, formaldehit ve asetaldehit gibi potansiyel olarak zararlı karbonil bileşikler oluşur. Bu bileşikler, oksidatif strese ve inflamatuvar mediatörlerin salınmasında artışa sebep olur. Ayrıca, ısıtma elemanının tekrarlayan yüksek ısılara maruz bırakılması, solunum sistemi üzerinde potansiyel zararlı etkisi olan nanopartiküllerin emisyonuna izin verir. Buna karşın, PG/VG içeren likit buharına maruziyeti değerlendiren pek çok çalışma, akciğer dokusunda ve plazmada, açık bir toksik etki göstermemiştir.

Suber ve arkadaşlarının, Werley ve arkadaşlarının. Venitz ve arkadaşlarının ve Wang ve arkadaşlarının çalışmaları boyunca, farelerde ve köpeklerde, kontrol gruplarına göre yüksek doz propilen glikol inhalasyonuna bağlı olarak herhangi bir solunumsal veya sistemik toksikolojik etki görülmediğini belirtmişlerdir. Robertson ve arkadaşları ve Heck ve arkadaşları da vejetable gliserin ve propilen glikol inhasyonunun solunum yolu hastalıkları ve ölçülen pulmoner fonksiyon indeksleri üzerinde anlamlı bir etkisi olmadığını göstermişlerdir. Blaine Philips ve arkadaşlarının 90 günlük rat inhalasyon deneyinde de, PG/VG içeren buhar aerosollerinin, hiçbir toksisite belirtisi göstermediği tespit edilmiştir(Robertson 1947,Suber 1989,Venitz 2005, Wang 2007, Werley 2011,Phillips 2017).

E-likit olarak sadece propilen glikol veya vejetable gliserinin kullanıldığı başka bir çalışmada, toksik etkisi bilinen propilen oksit sadece propilen glikol kullanılan E-sigara buharında tespit edilmiş ve vejetable gliserin grubunda saptanmamıştır. Buna karşın diğer toksik son ürünlerden glisidol, glikoksal ve akroleinin hemen hemen tamamı vejetable gliserin kullanılan E-sigara buharında tespit edilmiştir(Uchiyama 2020). Bizim

çalışmamızda ise, PG/VG buharı inhale eden grupta kontrole göre doku IL-10 ($p=0,007$) düzeyinde anlamlı artış, doku TOS ($p<0,001$) düzeyinde anlamlı şekilde düşüş tespit ettik.

Gaworski ve arkadaşları tarafından yürütülen çalışmalarda ise, PG/VG eklenmemiş E-sigaraların ve PG/VG eklenen E-sigaraların sonuçlarının çok benzer olduğunu, yüksek PG/VG dahil edilmesiyle, akciğer ilişkili toksisitede önemli bir artış görülmediğini belirtmiş; hatta bazı histopatolojik lezyonların varlığını ve ciddiyetini azalttığını gözlemlemişlerdir. (Burunda goblet hücre hiperplazisi, larenkste epitel keratinizasyonu, alveolar makrofajların fokal birikimi) Gaworski ve ark. histopatolojik lezyonların ciddiyetindeki azalmanın bir nedeninin, likite PG/VG eklendiğinde bunun nikotin de dahil olmak üzere, diğer bileşenlerin konsantrasyonlarını azaltmasına bağlı olabileceği şeklinde yorumlamışlardır. Ek olarak, EPA raporu(Çevre koruma ajansı (EPA)), propilen glikol kullanımının genel popülasyona veya herhangi bir alt gruba zarar vermeyeceğinde makul bir kesinlik olduğunu açıkça belirtmiştir(Gaworski 2010).Bizim çalışmamızda ise bu çalışmaların aksine, PG/VG buharı inhale eden grupta kontrol grubuna göre, santral hava yollarında inflamasyonunda ($p=0,029$) ve alveoler makrofaj yoğunluğunda ($p=0,002$) anlamlı artışlar olduğunu gördük.

Thivanka Muthumalage ve arkadaşlarının hücre kültürü çalışmasında, nikotin içermeyen aromalı E-likit buharına maruziyet sonucunda, doza bağlı olarak sitotoksosite geliştiği tespit edilmiştir. Kontrole kıyaslamonositlerdenproinflamatuvar sitokin olan IL-8 salınımı artmış olarak bulunmuştur. Bununla beraber aromalı likit buharına maruz kalan hücre grubunda, reaktif oksijen radikallerinden hidrojen peroksit ve eşdeğerleri kontrole kıyasla önemli ölçüde artmış olarak görülmüştür. Çalışmada çeşitli aromaların bir likitte karıştırılmasının, tek aroma içeren likit buharı maruziyetine kıyasla daha fazla sitotoksosite ve prooksidan seviyeleri ile sonuçlanmıştır. Bizim çalışmamızda ise, likit içeriğindeki PG/VG'ye aroma eklendiğinde, kontrole göre, doku IL-10 ($p=0,029$) seviyesinde anlamlı artış ile antiinflamatuvar bir etki tespit ettik. Ancak aromaya bağlısito-histopatolojik olarak kontrole göre, amfizem oranı ($p=0,005$), santral hava yollarında inflamasyon ($p=0,007$), interstisyel alanda inflamasyon ($p=0,022$) ve alveoler makrofaj yoğunluğunda ($p=0,007$) anlamlı artış ile pulmoner toksik bir etki tespit ettik.

E-sigara buharının ısıtma sürecinde reaktif oksijen radikallerinin oluşumunun arttığı, bu radikallerin nikotinli numunelerde daha fazla oluştuğu, fakat nikotinsiz E-likitlerin kullanıldığı E-sigara buharında da bulunduğu tespit edilmiştir. (2015) Bizim çalışmamızda

da, likit içeriğindeki PG/VG'ye nikotin eklendiğinde kontrole göre, doku TOS ($p=0,047$) ve doku OSI ($p<0,001$) anlamlı olarak daha yüksek tespit edilirken, doku TAS ($p<0,0019$) değeri anlamlı olarak daha düşük olarak saptandı.

Elektronik sigara buharının likit içeriğine göre güvenliğini değerlendiren çalışmalardan Moon-shong Tang ve arkadaşlarının çalışmasında, 85 erkek fareden bir grup nikotin içeren e-likit buharı, bir grup vegetable gliserin/propilen glikol içeren E-likit buharına ve bir grup kontrol olacak şekilde 54 hafta izlenen 3 gruptan, nikotin içeren E-likit verilen E-sigara grubunda, PG/VG'ye maruz kalan farelere ve kontrol grubuna kıyasla yüksek akciğer adenokarsinom insidansı tespit edilmiştir ve istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0.0454$). Sigara dumanında, tütün yanması sırasında nikotin nitrozasyonu yoluyla açığa çıkan önemli miktarda nitrozaminin bulunduğu hali hazırda bilinmektedir. E-sigaralarda ise buhar oluşumu sırasında inhale nikotinin nitrozlanıp nitrozaminlere dönüşüp dönüşmeyeceği tespit edilip E-sigara içenlerin idrar, tükürük veya kanındaki nitrozamin seviyeleri ve bunları in-vivo ölçebilecek yöntemlerin tespitine yönelik çalışmaların planlanması gerektiği konularına çalışma sonunda dikkat çekilmiştir. (Moon-song 2019) Bizim çalışmamızda, likit içeriğindeki PG/VG'ye nikotin eklendiğinde kontrole göre, 1 alveoldeki lipit yüklü makrofaj sayısında ($p=0,002$), lipit yüklü makrofaj yüzdesi ($p=0,003$), lipit yük indeksinde ($p=0,012$), amfizem oranında ($p=0,003$), santral hava yollarındaki inflamasyon yüzdesinde ($p=0,013$) ve alveoler makrofaj yoğunluğunda da ($p=0,001$) anlamlı artışlar tespit ettik. Çalışmamızda ayrıca, PG/VG+nikotin içeren E-likit buharına maruz bırakılan 2.grupta, 4.gruba (PG/VG+aroma+nikotin) göre, doku IL-10 ($p<0,001$) düzeyi anlamlı olarak daha düşük olarak saptanırken, doku TOS değeri ($p<0,001$) anlamlı olarak daha yüksek olarak değerlendirildi.E-likit bileşenlerini değerlendirdiğimiz bu çalışmamızın analizi sonucunda, prooksidan ve proinflamatuvar etkinin sebebinin likit içeriğindeki nikotinin olduğunu, aromanın nikotin etkisini potansiyelize etmediğini, aksine bir mekanizma ile antiinflamatuvar ve antioksidan tarafa doğru nikotin etkisini azaltabileceğini düşünmekteyiz. Ancak sito-histopatolojik düzeyde, aromanın da amfizem, santral hava yollarında inflamasyon, interstisyel alanda inflamasyon ve alveoler makrofaj yoğunluğunda anlamlı artışlara neden olduğunu tespit ettik.Çalışmamız sonucunda, istatistiki açıdan anlamlılık taşıyan parametrelerin, sıklıkla serumda göre doku düzeyinde ölçülen biyokimyasal değerler olduğu not ettik.

Patolojik değerlendirmemizde, makrofaj yüzdesi, lipit yk indeksi, bir alveoldeki ortalama lipit yüklü makrofaj sayısı, amfizem oranı, santral hava yollarında ve interstisyel alanda inflamasyon yüzdesi, peribronşial lenfoid hiperplazi ve alveolar makrofaj yoğunluğu gibi parametrelerde anlamlı değişikliklere biyokimyasal sonuçlarla benzer şekilde nikotinin yol açtığı düşünülmüştür. Ancak aromanın nikotinin bu etkisini azalttığı şeklindeki sonuçlara patolojik açıdan ulaşılamamıştır.

Çalışmamızda ayrıca lipit yüklü makrofajlar, özellikle periferik subplevral ve santral peribronşial alanlardaki alveollerde yoğunlaşmış olarak izlendi. Subplevral yoğunlaşma, mezotelyoma gibi plevral patolojilerin E-sigara ilişkisi açısından da düşündürücü olabileceğineve bu konuda yapılacak çalışmalara ışık tutabileceğini düşünmekteyiz.

E-sigara buharına maruziyet anamnezi tanımlanan vakalarda akciğer hasarının öngördürücüsü olarak değerlendirilen bir marker olan, lipit yüklü makrofaj artışı, lavaj sıvısında ya da patolojide pek çok çalışmada incelenmiş. 14 bronkoalveoler lavaj(BAL) rneğinin değerlendirildiği bir çalışmada, oil red boyama yapılan yedisinde artmış lipit yüklü makrofajlar raporlanmış. Yine ge yaşta ölümle sonuçlanan bir EVALİ vakasında da, otopside yaygın alveoler hasar da dahil olmak üzere akut akciğer hasarının karakteristik değişiklikleri tespit edilmiş ve bronkoalveoler lavaj (BAL) sıvısında lipitler için pozitif oil red boyama, akciğer biyopsi rneklelerinde de benzer bulguların, EVALİ’de akciğer hastalığının birincil kanıtı olabileceğinden kuvvetle şüphelenilmiştir. Ancak bronkoskopik BAL’da veya akciğer biyopsilerinde raporlanan lipit yüklü makrofajların tanısal değeri ise halen belirsiz olmakla beraber bizim çalışmamızda da benzer sonuçlar elde edilmiştir. PG/VG+aroma+nikotin grubu, sigara grubuyla kıyaslandığıında, lipit yüklü makrofaj yüzde (%20’ye karşı %2, p=0,008), sayısı (n:22,5 karşı n:3,50, p=0,004) ve lipit yk indeksinin (4’e karşı 2, p=0,003) E-sigara grubunda anlamlı olarak daha yüksek olduğunu tespit ettik. Likit içeriğine göre kıyaslamada ise, PG/VG+nikotin inhale eden grupta kontrole göre, lipit yüklü makrofaj yüzdesi, anlamlı olarak daha yüksekti. PG/VG içeren likit inhalasyonu ile lipit yüklü makrofaj yüzdesinde artma görülmezken, aroma grubunda nikotine göre lipit yüklü makrofaj yüzdesi daha azdı.

Çalışmamızda ayrıca, 6 hafta E-sigara buharı inhale eden 4 gruba ait hiçbir ratta, patolojik değerlendirme ile EVALİ gelişimine bağlanabilecek diffüz alveoler hasara ait bir bulgu tespit edilmedi. Ancak çalışmamızın 3. haftasında ölen sigara grubuna ait 9 farenin H&E boyama ile yapılan patolojik değerlendirmesinde, rat akciğerlerinde, interstisyel

septalarda belirgin hemoraji tespit edildi. Ayrıca fokal alanlarda interstisyel ve alveoler ödem ile bazı alveollerde fibrin membranlar mevcuttu.

Otörler, lipid yüklü makrofajların, enfeksiyon, aspirasyon, ilaç reaksiyonları ve otoimmün hastalıklarda da sıklıkla tespit edildiğini belirtmişlerdir. Bu depozitlerin zayıf özgüllüğü ve teknik açıdan güvenilmezliği göz önüne alındığında, klinik uygulamalarda büyük ölçüde terk edilmesini önermektedirler. Bu aşamada tanıyı onaylamak veya dışlamak için lipid yüklü makrofajların kullanılamayacağı sonucuna varılmıştır. Bununla birlikte, vaping ile ilişkili akciğer hasarından şüphelenildiğinde ve enfeksiyöz nedenler dışlandığında, BAL sıvısında lipid yüklü makrofajların varlığı, geçici bir tanı olarak vaping ile ilişkili akciğer hasarını düşündürülebilir.

Akciğer hasarı E-sigara ilişkisinde değerlendirilen bir diğer parametre ise E vitamini asetatı benzer şekilde pek çok çalışmaya konu olmuştur. EVALI'lı 29 hastanın bronkoalveoler lavaj sıvısı örneklerinde E vitamini asetatı tespit edilmiştir. Benzer bir çalışmada, E-vitamini asetatı, ABD'de 16 eyaletten 51 hastanın uygun BAL örneğinde EVALI ile ilişkilendirilmiştir. Bu durumun, akciğerlerdeki hasarlanmanın sebebinin E vitamini asetatı olduğu yönünde bir kanıt sağlamış ancak EVALI'ya sebep olabilecek potansiyel diğer kimyasalları ekarte etmek için yine kanıtlar henüz yeterli değildir.

EVALI'ya sebep olabilecek potansiyel diğer kimyasalları ekarte etmek için kanıtlar henüz yeterli değildir. Birçok farklı madde ve ürün kaynağı hala araştırılmaktadır ve bu olguların birden fazla nedeni olabilir. Bu nedenle, EVALI'nin spesifik nedeni veya nedenleri henüz bilinmediğinden, kişilerin risk altında olup olmadıklarından emin olmanın tek yolu, tüm E-sigara veya vaping ürünlerinin kullanımından kaçınmayı düşündürmektedir (BASF 2006, Blount 2019, FDA 2019, Lewis 2019, Sun 2019, Ghinai 2019, Navon 2019, Downs 2019)

KAYNAKLAR

Ahmad Husari. MD Acute Exposure to Electronic and Combustible Cigarette Aerosols: Effects in an Animal Model and in Human Alveolar Cells *Nicotine & Tobacco Research*, Volume 18, Issue 5, May 2016, Pages 613–619

Aral İ, Ekerbiçer HÇ Maraşotu (*Nicotiana rustica* L.) kullanımının lenfosit Alt gruplarına etkilerinin araştırılması. *Türk Hij Den Biyol Derg*, 2013

Aslan

D

<http://www.halksagligi.hacettepe.edu.tr/duyurular/halkayonelik/seminernikotin.pdf>

Aslan Dilek , Aylin Gürbay, Mutlu Hayran Carbon Monoxide in the Expired Air and Urinary Cotinine Levels of e-Cigarette Users 2019

Auer R,Concha-Lozano N, Jacot-sadowski I,CornusHeat-Not- Burn tobacco cigarettes: Smoke by any other name.*JAMA Intern Med*.2017;177:1050-1052.doi: 2017.1419.

Blount B.C., M.P. Karwowski, P.G. Shields Vitamin E Acetate in Bronchoalveolar-Lavage Fluid Associated with EVALI Pirkle, for the Lung Injury Response Laboratory Working Group *n engl j med* 382;8 *nejm.org* February 20, 2020 *The New England Journal of Medicine*

Blount BC, Karwowski MPEvaluation of bronchoalveolar lavage fluid from patients in an outbreak of e-cigarette, or vaping, product use–associated lung injury—10 states, August–October 2019. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2019;68:1040–1. Morel-Espinosa M, et al.

Blaine Phillips a, , Bjoern Titz b, , Ulrike Kogel b, Toxicity of the main electronic cigarette components, propylene glycol, glycerin, and nicotine, in Sprague-Dawley rats in a 90-day OECD inhalation study complemented by molecular endpoints b 2017 The Authors. Published by Elsevier Ltd. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>)

Brown, J, Beard, E. Real-world effectiveness of e-cigarettes when used to aid smoking cessation: a cross-sectional population study. *Addiction*, 109(9), 1531-1540. Kotz, D.

Michie, S.,& West, R. (2014). Callahan-Lyon P. Electronic cigarettes: human health effects. *Tob Control*. 2014;23(suppl 2):ii36–ii40.

Cantrell FL. Adverse effects of e-cigarette exposures. *J Community Health*. 2014;39(3):614–6 Cobb, C. O., Hendricks, P. S., & Eissenberg, T. (2015).

Cameron JMVariable and potentially fatal amounts of nicotine in e-cigarette nicotine solutions. *Tob Control* 23(1):77–78 (2014); doi: 10.1136/tobaccocontrol-2012-050604.

Centers for Disease Control and Prevention The Emergency Response Safety and Health Database: Systemic Agent: NICOTINE – NIOSH. CDC. 2014.

Chad A. Lerner et al Elektronik Sigaralar ve Aromalı E-likit Kullanılan E-sigara Buharı Akciğer Epitel Hücrelerinde ve Fare Akciğerinde Toksikite, Oksidatif Stres ve İnflamatuvar Yanıtı Neden Olur. 2014

Chatham-Stephens Kevin, Katherine Roguski, Yunho Jang, Characteristics of Hospitalized and Nonhospitalized Patients in a Nationwide Outbreak of E-cigarette, or Vaping, Product Use–Associated Lung Injury — United States, November 2019 Weekly / November 22, 2019 / 68(46);1076-1080); Lung Injury Response Epidemiology/Surveillance Task Force; Lung Injury Response Clinical Task Force

Counts M.E, Morton M.J, Laffoon S.W Smoke composition and predicting relationship for international commercial cigarettes smoked with three machine-smoking conditions. Regulatory Toxicology and Pharmacology 41 2005;41: 185–227. doi: 10.1016/j.yrtph.2004.12.002

Cromwell et al Elektronik Sigara ve Sigara Tatlandırıcılarında Potansiyel Toksik Katkı Maddelerinin Saptanması Benjamin 12,2019

Czogala J, Goniewicz M.L, Fidelus B et al. Secondhand Exposure to Vapors From Electronic Cigarettes. Nicotine & Tobacco Research 2014; 16: 655–662. doi:10.1093/ntr/ntt203.

David A. Siegel, Tara C. Jatlaoui Update: Interim Guidance for Health Care Providers Evaluating and Caring for Patients with Suspected E-cigarette, or Vaping, Product Use Associated Lung Injury — United States, October 2019. MMWR /October 18, 2019 / Vol. 68 / No. 41:919-927.

Dela Cruz CS, Tanoue LT, Matthay RA. Lung cancer: epidemiology, etiology, and prevention. Clin Chest Med 2011

Dockrell ME-cigarettes: prevalence and attitudes in Great Britain. Nicotine Tob Res 15(10):1737–1744 (2013); doi: 10.1093/ ntr/ntt057.

Downs D. Amid vape pen lung disease deaths: what exactly is vitamin E oil? September 11, 2019. Seattle, Washington: Leafly, 2019. <https://www.leafly.com/news/health/vape-pen-lung-disease-vitamin-e-oil-explained> external icon

Durban R Gateway to Addiction? A Survey of Popular Electronic Cigarette Manufacturers and Targeted Marketing to Youth. Washington, DC:U.S. Congress (14 April 2014). Available: <http://goo.gl/pQnBnA> [accessed 20 August 2014].

Etter J-F Analysis of refill liquids for electronic cigarettes. Addiction 108(9):1671–1679 (2013); doi: 10.1111/add.12235.

- Etter, J. F. Bullen, C. A longitudinal study of electronic cigarette users. *Addictive behaviors*, 39(2), 491-494. (2014).
- Flouris AD, Poulianiti KPAcute effects of electronic and tobacco cigarette smoking on complete blood count. *Food Chem Toxicol*. 2012;50:3600–3603. Chorti MS, Jamurtas AZ, Kouretas D, Owolabi EO, Tzatzarakis MN, Tsatsakis AM, Koutedakis Y.
- Food and Drug Administration:Lung illnesses associated with use of vaping products; information for the public, FDA actions, and recommendation. Silver Spring, MD: US Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration; 2019. <https://www.fda.gov/news-events/public-health-focus/lung-illnesses-associated-use-vaping-products#Analysisexternal icon>
- Foulds J, Ramstrom L, Burke M Effect of smokeless tobacco (snus) on smoking and public health in Sweden. *Tob Control*. 2003 Dec
- Gaunt IF, Carpanini FMLong-term toxicity of propylene glycol in rats. *Food Cosmet Toxicol* 10(2): 151- 162. (1972)Grasso P, Lansdown AB
- Gaworski CL, Oldham MJ, Coggins CR Toxicological considerations on the use of propylene glycol as a humectant in cigarettes. *Toxicology* 269(1): 54-66(2010)
- Ghinai I, Pray IW, Navon L, et al. E-cigarette product use, or vaping, among persons with associated lung injury—Illinois and Wisconsin, April–September 2019. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2019;68:865–9. [CrossRefexternal icon](#) [PubMedexternal icon](#)
- Goniewicz M. L, Lee L. Brief report Electronic Cigarettes Are a Source of Thirdhand Exposure to Nicotine. *Nicotine & Tobacco Research*, 2015; 256–258 doi:10.1093/ntr/ntu152 Advance Access publication August 30, 2014
- Göksel T. Akciğer Kanserinde Risk Faktörleri İle Histolojik Tip İlişkisi (Türkiye'nin Akciğer Kanseri Haritası Projesi). *Türk Toraks Derneği 11. yıllık kongresi bildiri Özetleri kitabı*, Antalya, 2008
- Guner M, Dagli E, Ay, Yildiz, F. Misleading health claims of e- cigarette websites in Turkey PD-911-28 Misleading health claims of e- cigarette websites in Turkey
- Hanzlink PJ, Lehman AJGeneral metabolic and glycogenic actions of propylene glycol and some other glycols. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* 67(1): 114-126. (1939)Van Winkle W, Kennedy NK
- Heck JD, Gaworski CL Toxicologic evaluation of humectants added to cigarette tobacco: 13-week smoke inhalation study of glycerin Rajendran N, Morrissey RL and propylene glycol in Fischer 344 rats. *Inhal Toxicol* 14(11): 1135-1352. (2002)
- Hecht SS. Tobacco smoke carcinogens and lung cancer. *J Nat Cancer Ins* 1999; 91:1194-210

- Higham Andrew, Declan Bostock, George Booth The effect of electronic cigarette and tobacco smoke exposure on COPD bronchial epithelial cell inflammatory responses, *International Journal of COPD* 2018;13 989–1000
- Hua M, Talbot P. Potential health effects of electronic cigarettes: A systematic review of case reports. *Preventive Medicine Reports* 2016;4: 169–178.
- Hymowitz N. Tobacco Clinical Textbook of Addictive Disorders Frances RJ, Miller SI, Mack AH (eds). The Guilford Press, New York, 2005; sh:105-16. International Agency for Research on Cancer: Smokeless Tobacco and Some Tobacco-Specific N-Nitrosamines. Lyon, France: World Health Organization International Agency for Research on Cancer; 2007. IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans Volume 89
- Journal of the American College of Toxicology 13(6):437-491, Raven Press, Ltd, New York
Cosmetic Ingredient Review Final Report on the Safety Assessment of Propylene Glycol and Polypropylene Glycols 1988
- Karalezli A. 2019 Elektronik Sigara ve IQOS
- Kay J, Tasman A : Substance Abuse: Nicotine Dependence. *Essentials of Psychiatry*, Wiley&Sons Ltd, 2006; sh:413-77
- Keith RL, Miller YE : Akciğer kanseri: risk genetiği ve kemoprevansiyondaki gelişmeler 2013 11:265-71
- Keith CH, Derrick JC. Measurement of the particle size distribution and concentration of cigarette smoke by the “conifuge.” *J Colloid Sci* 15(4):340–356 (1960): doi: 10.1016/0095-8522(60)90037-4.
- Kleinstreuer C, Feng Y. Lung deposition analyses of inhaled toxic aerosols in conventional and less harmful cigarette smoke: a review. *Int J Environ Res Public Health* 10(9):4454–4485 (2013); doi: 10.3390/ijerph10094454.
- Kosmider L Carbonyl compounds in electronic cigarette vapors—effects of nicotine solvent and battery output voltage. *Nicotine Tob Res*; doi: 10.1093/ntr/ntu078 [online 15 May 2014].
- Laitinen J Exposure to glycols and their renal effects in motor servicing workers *Occup Med (Lond)* 45(5): 259-262. 1995) Liesivuori J, Savolainen H
- L Ponzoni, M Moretti, M Sala Different physiological and behavioural effects of e-cigarette vapour and cigarette smoke in mice ; 2015 Oct;25(10):1775-86. doi: 10.1016/j.euroneuro.2015.06.010. Epub 2015 Jun 20
- Layden Jennifer E. et al Pulmonary Illness Related to E-Cigarette Use in Illinois and Wisconsin — Preliminary Report 2019

- Lewis N, McCaffrey K, Sage K, et al. E-cigarette use, or vaping, practices and characteristics among persons with associated lung injury—Utah, April–October 2019. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2019;68:953–6. [CrossRefexternal icon PubMedexternal icon](#) Liea TM, Bommea M, Hveemb KSnus and risk of gastroesophageal reflux. A population-based case-control study: the HUNT study. *Scandinavian Journal Of Gastroenterology*. 2016
- Lin EC. Glycerol utilization and its regulation in mammals. *Annual Review of Biochemistry*. 1977;46:765–795
- Manoj Misra, Robert D. Leverette, Bethany T. Cooper, Comparative In Vitro Toxicity Profile of Electronic and Tobacco Cigarettes, Smokeless Tobacco and Nicotine Replacement Therapy Products: E-Liquids, Extracts and Collected Aerosols /2014 Nov; 11(11): 11325–11347. Published online 2014 Oct 30. doi: 10.3390/ijerph111111325 [PMCID: PMC4245615](#) [PMID: 25361047](#)
- Moon-shong Tanga,b,c,1, Xue-Ru Wuc, Electronic-cigarette smoke induces lung adenocarcinoma and bladder urothelial hyperplasia in mice July 2, 2019
- Navon L, Jones CM, Ghinai I, et al. Risk factors for e-cigarette, or vaping, product use–associated lung injury (EVALI) among adults who use e-cigarette, or vaping, products—Illinois, July–October 2019. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2019;68:1034–[CrossRefexternal icon PubMedexternal icon](#) Nelson JL, Harmon ME, Robergs RA. Identifying plasma glycerol concentration associated with urinary glycerol excretion in trained humans. *Journal of Analytical Toxicology*. 2011;35(9):617–623.
- Noel J Leigh, Phillip L Tran, Richard J O’Connor Cytotoxic effects of heated tobacco products (HTP) on human bronchial epithelial cells. *Tob Control* 2018;27:s26–s29. doi:10.1136/tobaccocontrol-2018-054317
- Palazzolo DL, Crow AP, Nelson JM, Johnson RA. Trace Metals Derived from Electronic Cigarette (ECIG) generated aerosol: Potential problem of ECIG Devices that Contain Nickel. *Frontiers in Physiology* 2017; 7: 663. doi:10.3389/fphys.2016.00663
- Pearson JL E-Cigarette awareness, use, and harm perceptions in US adults. *Am J Public Health* 102(9):1758–1766 (2012); doi: 10.2105/AJPH.2011.300526.
- Polosa, R. Caponnetto P. Effect of an electronic nicotine delivery device (e-Cigarette) on smoking reduction and cessation: a prospective 6-month pilot study. *BMC public health*, 11(1), 786 Morjaria, J. B., Papale, G., Campagna, D., & Russo, C. (2011).
- Primack B.A, Soneji S, Stoolmiller M, J. Progression to Traditional Cigarette Smoking After Electronic Cigarette Use Among US Adolescents and Young Adults. *JAMA Pediatr*. 2015; 169:1018-1023. doi:10.1001/jamapediatrics.2015.1742)

- Regan AK Electronic nicotine delivery systems: adult use and awareness of the 'e-cigarette' in the USA. *Tob Control* 22(1):19–23 (2013); doi: 10.1136/tobaccocontrol-2011-050044.
- Reinikovaite Viktorija , Ivan E Rodriguez, Vijaya Karoor The effects of electronic cigarette vapour on the lung: direct comparison to tobacco smoke doi: 10.1183/13993003.01661-2017. Print 2018 Apr. 2018 Apr 4;51(4):1701661.
- Robertson O.H., C G loosli, et al Tests for the chronic toxicity of propylene glycol and triethylene glycol on monkeys and rats by vapor inhalation and oral administration 1947. PMID: **20265820**
- Schober W Use of electronic cigarettes (e-cigarettes) impairs indoor air quality and increases FeNO levels of e-cigarette consumers. *Int J Hyg Environ Health* 217(6):628–637 (2013); doi: 10.1016/j.ijheh.2013.11.003.
- Schuller HM. Effects of tobacco smoke constituents on lung cells. In: Kane MA, Bunn PA, eds. *Biology of lung cancer*. New York, Marcel Dekker Inc 1998;441-464 Scott Aaron Sebastian T Lugg , Kerrie Aldridge Pro-inflammatory effects of e-cigarette vapour condensate on human alveolar macrophages Affiliations expand PMID: 30104262 PMCID: PMC6269646 DOI: 10.1136/thoraxjnl-2018-211663
- Sherman CB. The health consequences of cigarette smoking. *Medical Clinics of North America* 1992; 76:355-375.
- Simonavicius E, McNeill A, Shahab L Heat-not-burn tobacco products: a systematic literature review *Tob Control* Epub ahead of print: 2018;0:1–13. doi:10.1136/tobaccocontrol-2018-054419)
- Solleti S.K, Bhattacharya S, Ahmad A, et al. MicroRNA expression profiling defines the impact of electronic cigarettes on human airway epithelial cells. *Scientific Reports* | 7: 1081 | DOI:10.1038/s41598-017- 01167-8. Published online: 24 April 2017
- Speth PA, Vree TB, Neilen NF Propylene Glycol Pharmacokinetics and Effects after Intravenous Infusion in Humans. *Ther Drug Monit* 9(3): 255-258. (1987) Mulder PH, Newell DR, et al.
- Stepanov I, Jensen, J. Tobacco-specific nitrosamines in new tobacco products. *Nicotine & Tobacco Research*, 8(2), 309-313 Hatsukami, D., & Hecht, S. S. (2006).
- Stephen CD1 and Mohammad NU A Review on the Safety of Inhalation of Propylene Glycol in E-cigarettes Cotta KII May 30, 2017
- Suber, R Deskin, I Nikiforov, X Fouillet Subchronic nose-only inhalation study of propylene glycol in Sprague-Dawley rats 1989
- Sun L. New York to subpoena firms selling substances linked to illicit vaping products. *The Washington Post* September 9, 2019

- Tao Wang, Sarah Noonberg, Ronald Steigerwalt Preclinical safety evaluation of inhaled cyclosporine in propylene glycol PMID: **18158714** DOI: 10.1089/jam.2007.0626)Trehy ML Analysis of electronic cigarette cartridges, refill solutions, and smoke for nicotine and nicotine related impurities. *J Liq Chromatogr Relat Technol* 34(14):1442–1458 (2011); doi: 10.1080/10826076.2011.572213.
- Tourtellotte WW, Reinglass JL, Newkirk TA. Cerebral dehydration action of glycerol. I. Historical aspects with emphasis on the toxicity and intravenous administration. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*. 1972;13(2):159–171
- Öztuna M. Sigara Bağımlılığı ve Kadın. İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fak Sürekli Tıp eğitimi etkinlikleri. *Sempozyum Dizisi No: 62*, 2008; sh:127-42
- Uchiyama S Determination of Thermal Decomposition Products Generated from E-cigarettes. et al January 2020
- U.S. Department of Health and Human Services. E-Cigarette Use Among Youth and Young Adults. A Report of the Surgeon General. Atlanta, GA: U.S. Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention, National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion, Office on Smoking and Health, 2016
- van Dulken S. The patents for e-cigarettes [weblog entry]. *The Patent Search Blog* (26 January 2014). Available: <http://goo.gl/gYFc87> [accessed 20 August 2014].
- Venitz J, Werley M Systemic and Pulmonary Pharmacokinetics (PK) of Propylene Glycol (PG) After Inhalation of a Condensation Aerosol in Dogs for 28 Days. *AAPS pp* 6-10.(2005)
- Werley Michael S , Paddy McDonald Non-clinical safety and pharmacokinetic evaluations of propylene glycol aerosol in Sprague-Dawley rats and Beagle dogs 2011 Williams Metal and silicate particles including nanoparticles are present in electronic cigarette cartomizer fluid and aerosol. *PLoS ONE* 8(3):e57987 (2013); doi: 10.1371/journal.pone.0057987.
- Wieslander G Experimental exposure to propylene glycol mist in aviation emergency training: acute ocular and respiratory effects. *Occup Environ Med* 58(10): 649-655 Norbäck D, Lindgren T (2001)
- Xavier Fonseca Fuentes, MD et al VpALIVpALI Vaping ile İlgili Akut Akciğer Hasarı: Blok Çevresinde Yeni Bir Katil ; 2019
- Xu J. QuickStats: number of deaths from 10 leading causes— National Vital Statistics System, United States, 2010. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 62(08):155 (2013); http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm6208a8.htm?s_cid=mm6208a8_w.
- Yeongkwon Son, Vladimir Mishin, Jeffrey D. Laskin, Hydroxyl Radicals in E-Cigarette Vapor and E-Vapor Oxidative Potentials under Different Vaping Patterns, *Chem Res Toxicol*. Author manuscript; available in PMC 2020 Jun 17.

Yuan J, Ma J, Zheng H, et al. Overexpression of OLC1, Cigarette Smoke, and Human Lung Tumorigenesis. J Oksidanlar ve Akciğer Epitelinde Mitojenle Aktifleştirilmiş Protein Kinazlarla Sinyal Kaskatları Natl Cancer Inst 2008; 100:1592-605.) (Mossman BT, Lounsbury KM, Reddy SP

Yüksel EG. Sigara ve kronik obstrüktif akciğer hastalığı. Sigara ve Sağlık (Ed: Özyardımcı N).Bursa 2002;136- 146

