



T.C.

NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ

MERAM TIP FAKÜLTESİ

AİLE HEKİMLİĞİ ANABİLİM DALI

**SİGARA İÇEN VE İÇMEYEN BİREYLERDE VASKÜLER ENDOTELYAL
GROWTH FAKTÖR (VEGF) İLE İNFLAMASYON BELİRTEÇLERİNİN
KARŞILAŞTIRILMASI**

DR. Merve UĞUR

UZMANLIK TEZİ

Danışman

PROF. DR. Ruhuşen KUTLU

KONYA-2016

T.C.

NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ

MERAM TIP FAKÜLTESİ

AİLE HEKİMLİĞİ ANABİLİM DALI

**SİGARA İÇEN VE İÇMEYEN BİREYLERDE VASKÜLER ENDOTELYAL
GROWTH FAKTÖR (VEGF) İLE İNFLAMASYON BELİRTEÇLERİNİN
KARŞILAŞTIRILMASI**

DR. Merve UĞUR

UZMANLIK TEZİ

Danışman

PROF. DR. Ruhşen KUTLU

KONYA-2016

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca engin bilgi, deneyim ve tecrübelerinden yararlandığım, bilimsel ve manevi desteğini benden esirgemeyen tez danışmanım Sayın Hocam Prof. Dr. Ruhuşen KUTLU'ya sonsuz teşekkürlerimi sunarım. Aynı şekilde eğitimim süresince yardımlarını, bilgi ve deneyimini esirgemeyen değerli Hocam Sayın Doç. Dr. Fatma Gökşin CİHAN'a teşekkürlerimi sunarım. Tez çalışmamda katkısından dolayı Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı öğretim üyesi Sayın Yrd. Doç. Dr. İbrahim KILINÇ hocama teşekkür ederim.

Rotasyon eğitimlerim boyunca bana destek veren tüm öğretim üyesi hocalarıma ve asistan arkadaşlarıma teşekkür ederim. Uzmanlık tezimin hazırlanmasında yardım ve katkılarını esirgemeyen araştırma görevlisi arkadaşlarıma, bölüm hemşiremiz ve sekreterimize çok teşekkür ederim. Tezimin yürütülmesi için 151518013 no'lu projemize verdikleri maddi desteklerden dolayı Necmettin Erbakan Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinatörlüğü'ne teşekkür ederim.

Hayatım boyunca varlıkları ile sürekli bana huzur veren, benden yardımlarını esirgemeyen, bu zorlu yolculukta her zaman, her an, gece gündüz maddi ve manevi desteklerini yanımda hissettiğim saygıdeğer annem ve babama; değerli kardeşim ve abime çok teşekkür ederim.

Hayatıma girdiği andan itibaren bana büyük desteği olan sevgili eşime çok teşekkür ederim.

Dr. Merve UĞUR

Konya 2016

ÖZET

SİGARA İÇEN VE İÇMEYEN BİREYLERDE VASKÜLER ENDOTELYAL GROWTH FAKTÖR (VEGF) İLE İNFLAMASYON BELİRTEÇLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI

Dr. MERVE UĞUR

UZMANLIK TEZİ

KONYA-2016

Amaç: Sigara insan vücudunda başta akciğerler olmak üzere çeşitli inflamatuvar reaksiyonlara sebep olarak; birçok sağlık problemine yol açmaktadır. Bu çalışmada sigara içen ve içmeyen bireylerde vasküler endotelyal growth faktör (vegf) ile inflamasyon belirteçlerini karşılaştırmayı amaçladık.

Gereç ve yöntem: Vaka kontrol tipindeki bu analitik araştırma 5 Ağustos 2015- 28 Mart 2016 tarihleri arasında yapılmıştır. Olgu grubunu Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Aile Hekimliği Sigara Bırakma Polikliniğine başvuran 18 yaş ve üstü 175 birey oluşturdu. Kontrol grubu olarak herhangi bir nedenle (aşılama, check up vs.) aile hekimliği polikliniğine müracaat eden, sigara içmeyen ve çalışmaya katılmayı kabul eden 175 birey alındı. Diabetes mellitus, tiroid bozukluğu olanlar, karaciğer ve böbrek yetmezliği bulunanlar, gebeler ve emzirenler ile çalışmaya katılmayı kabul etmeyenler araştırmaya dahil edilmedi. Katılımcılara sosyodemografik özelliklerini ve sigara kullanım durumlarını içeren bir anket formu uygulandı. Katılımcıların bağımlılık durumunu belirlemek için Fagerström nikotin bağımlılık testi kullanıldı. Katılımcıların tıbbi öyküleri alınıp, boy, kilo, beden kitle indeksi, bel çevresi ve kan basınçları ölçüldü. Gruplar cinsiyet ve yaş özellikleri açısından birbirine benzer tutuldu. Her iki grupta çalışmaya alınan kişilerden 10–12 saat açlık sonrası tam kan, AKŞ, Triglicerid, HDL, LDL, total kolesterol, ürik asit, ESR, CRP, fibrinojen, VEGF, IL-6,

IL-10 düzeyleri çalışıldı. Ayrıca hastaların elektrokardiyografi (EKG) ve posteroanterior (PA) Akciğer grafileri çekildi, Solunum Fonksiyon Testleri (SFT) yapıldı. Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken, istatistiksel analizler için SPSS (Statistical Package for Social Sciences) 21.0 paket programı kullanıldı ve p değerinin $<0,05$ olması anlamlı olarak kabul edildi.

Bulgular: Çalışmamıza katılan 350 kişinin yaş ortalaması $35,83 \pm 13,11$ (min=18, max=80) yıl idi. Sigara içmeyenlerde eğitim düzeyi sigara içen gruba göre anlamlı derecede yüksekti ($p<0,001$). Sigara içen ve içmeyen gruplar VEGF ve IL-6 değerleri açısından karşılaştırıldığında sigara içen grupta bu değerler istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksekti ($p<0,001$). Çalışmamızda sigara içme durumu ile IL-10 düzeyleri karşılaştırıldığında sigara içmeyenlerde IL-10 düzeyi sigara içenlere göre anlamlı derecede yüksek bulundu. ($p<0,001$).

Sigara içenlerle içmeyenlerin CRP ve ürik asit düzeylerini karşılaştırdığımızda sigara içenlerde CRP ($p=0,001$) sigara içmeyenlerde ürik asit ($p=0,012$) düzeyleri anlamlı derecede düşük bulundu. Sigara içenlerle içmeyenlerin WBC ($p<0,001$), nötrofil ($p=0,003$), lenfosit ($p<0,001$), HGB ($p=0,004$), HCT ($p=0,012$), MCV ($p=0,007$), MCH ($p=0,001$) düzeyleri karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulundu. Sigara içen ve içmeyen gruplar karşılaştırıldığında FEV1/FVC <80 (obstrüksiyon) olan grupta sigara içme sıklığı anlamlı derecede yüksek bulundu ($p<0,001$). VEGF ile IL-6 düzeyleri arasında pozitif yönde orta derecede bir korelasyon bulunurken ($r=0,486$, $p<0,001$), VEGF ile IL-10 arasında negatif yönde zayıf derecede bir korelasyon olduğu görüldü ($r=-0,210$, $p<0,001$). IL-6 ile IL-10 arasında negatif yönde zayıf derecede bir korelasyon bulunmaktaydı ($r=-0,185$, $p=0,001$). Sigara paket/yıl ile IL-6, VEGF düzeyi, fibrinojen düzeyi ve Fagerström bağımlılık puanı arasında pozitif yönde orta derecede bir korelasyon mevcuttu. (sırasıyla $r=0,370$, $p<0,001$; $r=0,259$, $p<0,001$; $r=0,262$, $p<0,001$; $r=0,292$, $p<0,001$).

Sonuç: Çalışmamızda sigara içenlerde inflamatuvar belirteçlerden IL-6 yüksek, antiinflamatuvar belirteçlerden IL-10 ise düşük bulunmuştur. VEGF düzeyleri ise sigara içenlerde daha yüksek saptanmıştır. Bu nedenle toplumun sigaranın zararları ile ilgili bilinçlendirilmesi ve sigara kullanmakta olanların sigarayı bırakma konusunda teşvik edilmesi; sigaranın insan vücudundaki inflamatuvar etkilerinin yok etmek ve sebep olduğu birçok hastalığı önlenmek adına önem arz etmektedir.

Anahtar kelimeler: VEGF, IL-6, IL-10, inflamasyon, sigara, fibrinojen

ABSTRACT

COMPARISON OF VASCULAR ENDOTHELIAL GROWTH FACTOR (VEGF) AND INFLAMMATION MARKERS IN SMOKER AND NON-SMOKER INDIVIDUALS

Dr.MERVE UĞUR

THE MASTER THESIS

KONYA-2016

Background and Aim: Smoking leads to many health problems by causing various inflammatory reaction in the human body especially the lungs. In this study, we aimed to compare vascular endothelial growth factor (VEGF) and inflammation markers in smokers and non-smokers individuals.

Materials and methods: This case-control and analytical study was conducted in 350 smokers and non-smoker individuals aged 18 years old and over between 5 August 2015 and 28 March 2015. The case group of this study was comprised of 175 smokers admitting Necmettin Erbakan University Meram Medical Faculty, Family Medicine Smoking Cessation Clinic. Control group was comprised of 175 non-smoker individuals applied to Family Outpatient Clinic for any reason (vaccination, check up etc.). The individuals with diabetes mellitus, thyroid disorder, liver and renal insufficiency, pregnant and breastfeeding women, and who refused to participate in the study were not included into the study. A questionnaire was administered to the participants including their socio-demographic characteristics and smoking status. Fagerstrom nicotine dependence test was used to evaluate the participants' addiction status. The medical history of participants were taken and the participants' weights, heights, body mass indexes, waist circumferences and blood pressures were measured. The groups were kept similar in terms of gender and age characteristics. LDL, HDL, total

cholesterol, triglyceride, fasting blood glucose, uric acid, ESR, CRP, fibrinogen, VEGF, IL-6 and IL-10 levels of the participants in both groups were determined in the blood samples that had been taken after 10-12 hours of fasting. Furthermore EKG, chest x-ray and pulmonary function test (PFT) were taken.

The SPSS 21.0 statistical software package was used in data analysis and the level of $p < 0,05$ was considered as significant in statistical tests.

Results: The mean age of 350 people who participated in our study was 35.83 ± 13.11 (min=18, max=80) years. Education level of non-smokers was statistically higher than smokers ($p < 0,001$). VEGF and IL-6 levels of smokers were significantly higher than non-smokers ($p < 0,001$). IL-10 level in non-smokers was statistically higher than in that in smokers ($p < 0,001$).

When we compare CRP and uric acid levels in smokers and non-smokers; CRP ($p = 0,001$) levels were lower in smokers and uric acid ($p = 0,012$) levels were lower in non-smokers. There were statistically significant differences between the smokers and non-smokers in terms of mean WBC ($p < 0,001$), neutrophyl ($p = 0,003$), lymphocyte ($p < 0,001$), HGB ($p = 0,004$), HCT ($p = 0,012$), MCV ($p = 0,007$), MCH ($p = 0,001$). Smoking frequency was significantly higher in group FEV1/FVC < 80 (obstruction) ($p < 0,001$). There was a significant positive correlations between VEGF and IL-6 ($r = 0,486$, $p < 0,001$), while there was a negative correlations between VEGF and IL-10 ($r = -0,210$, $p < 0,001$) levels. There was a statistically significant negative correlations between IL-6 and IL-10 ($r = -0,185$, $p = 0,001$). There were positive correlations between peak year and IL-6, VEGF, fibrinogen levels, and Fagerstrom dependence score ($r = 0,370$, $p < 0,001$; $r = 0,259$, $p < 0,001$, $r = 0,262$, $p < 0,001$; $r = 0,292$, $p < 0,001$ respectively).

Conclusion: In our study; IL-6 of inflammatory markers was higher, IL-10 which is one of anti-inflammatory markers was lower in smokers. VEGF level was higher in smokers than non-smokers individuals. Raising the awareness of society about the dangers of smoking and encouraging the smokers to quit smoking is important to eliminate the inflammatory effects of smoking on the human body and in the prevention of many diseases.

Keywords: VEGF, IL-6, IL-10, inflammation, cigarette smoking, fibrinogen.



İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
TEŞEKKÜR.....	vii
ÖZET.....	ii
ABSTRACT.....	iv
SİMGELER ve KISALTMALAR.....	viii
TABLO, ŞEKİL ve GRAFİK LİSTESİ.....	ix
1. GİRİŞ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Sigara kullanımının tarihçesi.....	3
2.2. Sigara kullanımının epidemiyolojisi.....	4
2.3. Sigaranın sağlığa etkileri.....	5
2.3.1. Akciğer sağlığı üzerine etkileri.....	5
2.3.2. Kardiyovasküler sistem üzerine etkileri.....	6
2.3.3. Diğer sistemler üzerine etkileri.....	7
2.4. Sigara bağımlılığı.....	8
2.5. Sigara bırakma tedavileri.....	9
2.5.1. Nikotin replasman tedavileri.....	10
2.5.2. Bupropion.....	12
2.5.3. Vareniklin.....	13
2.6. Vasküler Endotelyal Growth Faktör.....	13
2.7. İnflamasyon ve sigara.....	14
2.8. Akut faz proteinleri.....	16
2.8.1. Crp.....	17
2.8.2. Sedimentasyon.....	18
2.8.3. Fibrinojen.....	19
2.9. Sitokinler.....	20
2.9.1. Interlökin-6.....	20
2.9.2. Interlökin-10.....	21
2.10. Fagerström Nikotin Bağımlılık Testi (FNBT).....	22
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	24
3.1. Araştırmanın şekli ve yapıldığı yer.....	24
3.2. Araştırmanın örnekleme.....	24
3.3. Dışlama kriterleri.....	24
3.4. Etik kurul onayı.....	25
3.5. Verilerin toplanması.....	25
3.6. Verilerin istatistiksel değerlendirilmesi.....	27
4. BULGULAR.....	28
5. TARTIŞMA.....	50
6. SONUÇ.....	57
7. ÖNERİLER.....	60
8. KAYNAKLAR.....	61
9. EKLER.....	75
EK-1. ETİK KURUL ONAYI.....	75
EK-2. HASTALARIN BİLGİLENDİRİLMİŞ OLUR (RIZA) FORMU.....	76
EK-3. SİGARA İÇME DURUMUNU BELİRLEME FORMU.....	77

SİMGELER ve KISALTMALAR

- ABD:** Amerika Birleşik Devletleri
AFR: Akut faz reaktanı
AKŞ: Açlık kan şekeri
BKİ: Beden kitle indeksi
CRP: C-Reaktif Protein
CO: Karbonmonoksit
CSIF: Sitokin sentez inhibitör faktör
DNA: Deoksiribonükleik Asit
DSÖ: Dünya Sağlık Örgütü
ESR : Sedimentasyon
ECM: Ekstrasellüler matriksini
FNBT: Fagerström Nikotin Bağımlılık Testi
HDL: High Density Lipoprotein
HCT: Hematokrit
HGB: Hemoglobin
HT: Hipertansiyon
IFN- γ : İnterferon gama
IL-1Ra: İnterlökin-1 reseptör antagonisti
IL-1 β : İnterlökin 1 beta
IL-2: İnterlökin- 2
IL-4: İnterlökin- 4
IL-6: İnterlökin-6
IL-10: İnterlökin-10
IL-12: İnterlökin- 12
IL-13: İnterlökin -13
IL-17: İnterlökin- 17
IL-18: İnterlökin- 18
IL-27: İnterlökin- 27
KAH: Koroner Arter Hastalığı
KOAH: Kronik Obstruktif Akciğer Hastalığı
KYTA: Küresel Yetişkin Tütün Araştırması

LDL: Low Density Lipoprotein
MCH: Mean cell (corpuscular) volume
MCHC: Mean corpuscular hemoglobin concentration
MCV: Mean cell (corpuscular) volume
MPV: Mean platelet volume
NO: Nitrik Oksit
NRT: Nikotin replasman tedavisi
RBC: Red blood cell
PIGF: Plasental büyüme faktörü
sTNFR :Solubl tümör nekroz faktör reseptör
TG: Trigliserid
TGF- β :Tümör Growth Faktör-beta
Th1: T helper 1
Th2: T helper 2
TNF α : Tümör nekroz faktör α
VEGF: Vaskuler Endotelyal Growth Faktör
WHO: World Health Organization
WBC: White blood cell

TABLO, GRAFİK ve ŞEKİL LİSTESİ

TABLO LİSTESİ:

Tablo 1. Sigaranın İlişkili Olduğu Kardiyovasküler Durumlar

Tablo 2. Nikotin Replasman Tedavileri

Tablo 3. Fagerström Nikotin Bağımlılık Testi (FNBT)

Tablo 4. Fagerström nikotin bağımlılık testine göre bağımlılık dereceleri

Tablo 5. Katılımcıların sigara içme durumlarına göre sosyodemografik özelliklerin karşılaştırılması

Tablo 6. Sigara içenlerin bazı özelliklerinin ortalama ve ortanca değerleri

Tablo 7. Sigara içenlerin Fagerström nikotin bağımlılık testine göre bağımlılık durumunun değerlendirilmesi

Tablo 8. Sigara içenlerin cinsiyetlerine göre sigara içme durumlarının karşılaştırılması

Tablo 9. Sigara bırakmayı deneyenlerin sigarayı bırakma nedeni ve yöntemleri

Tablo 10. Sigara içen ve içmeyenlerde biyokimyasal parametrelerin karşılaştırılması

Tablo 11. Sigara içen ve içmeyenlerde hematolojik parametrelerin karşılaştırılması

Tablo 12. Sigara içen ve içmeyen bireylerde bazı parametrelerin karşılaştırılması

Tablo 13. Cinsiyetlere göre biyokimyasal parametrelerin karşılaştırılması

Tablo 14. Cinsiyetlere göre hematolojik parametrelerin karşılaştırılması

Tablo 15. Sigara içen ve içmeyen bireylerde bazı parametrelerin karşılaştırılması

Tablo 16. Sigara içen ve içmeyen erkeklerde bazı hematolojik ve biyokimyasal parametrelerin karşılaştırılması

Tablo 17. Sigara içen ve içmeyen erkeklerde bazı hematolojik ve biyokimyasal parametrelerin karşılaştırılması

Tablo 18. Sigara içen ve içmeyen erkeklerde VEGF, IL-6 ve IL-10, bel çevresi ve düzeylerinin karşılaştırılması

Tablo 19. Sigara içen ve içmeyen kadınlarda bazı hematolojik ve biyokimyasal parametrelerin karşılaştırılması

Tablo 20. Sigara içen ve içmeyen kadınlarda bazı hematolojik ve biyokimyasal parametrelerin karşılaştırılması

Tablo 21. Sigara içen ve içmeyen kadınlarda VEGF, IL-6, IL-10, bel çevresi düzeylerinin karşılaştırılması

Tablo 22. VEGF ile inflamatuvar ve antiinflamatuvar belirteçler arasındaki korelasyonlar

Tablo 23. Sigara içenlerde bazı parametreler arasındaki korelasyonlar

Tablo 24. Sigara içenlerde bazı parametreler arasındaki korelasyonlar

Tablo 25. VEGF ve IL-6 düzeylerinin ROC analizi ile değerlendirilmesi

GRAFİK LİSTESİ

Grafik 1. VEGF sensitivite ve spesifitesi

Grafik 2. IL-6 sensitivite ve spesifitesi

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1. IL-6 ile VEGF seviyesi arasındaki lineer regresyon analizi

Şekil 2. IL-10 ile CRP seviyesi arasındaki lineer regresyon analizi

Şekil 3. Erkeklerde Fagerström ile VEGF arasındaki lineer regresyon analizi

Şekil 4. Erkeklerde CO ölçümü ile VEGF arasındaki lineer regresyon analizi

Şekil 5. Erkeklerde Fagerström ile IL-6 arasındaki lineer regresyon analizi

Şekil 6. Erkeklerde CO ile IL-6 arasındaki lineer regresyon analizi

Şekil 7. Kadınlarda Fagerström ile VEGF arasındaki lineer regresyon analizi

Şekil 8. Kadınlarda CO düzeyi ile VEGF arasındaki lineer regresyon analizi

Şekil 9. Kadınlarda Fagerström ile IL-6 arasındaki lineer regresyon analizi

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Tütün ve tütün ürünlerinin kullanımının tüm dünyada büyük bir sorun olmaya devam ettiği bilinmektedir. Tütün ürünlerinden en çok kullanılanı sigaradır ve sigara bağımlılığı Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından salgın olarak kabul edilmektedir (WHO 2009). Dünyada 1,5 milyar civarında kişi tütün ürünü kullanmaktadır ve tütün ve tütün ürünleri kullanan kişilerin yarısının bu sebeple öleceği tahmin edilmektedir. Son yapılan araştırmalara göre tütün kullanımı bu şekilde artmaya devam edecek olursa yaşadığımız yüzyıl içinde yaklaşık 1 milyar kişinin tütün kullanımı sebebiyle hayatını kaybedeceği bildirilmektedir. Dolayısıyla, tütün kullanımı ile mücadele, tütün salgınını tersine çevirmek ve tütün kullanımını azaltmak halk sağlığı çalışanlarının olduğu kadar, tüm dünyadaki politika yapıcılarının en önemli önceliği ve görevi olmalıdır (WHO 2008).

İnflamasyon; mikroorganizmaların veya toksinlerin hücelere zarar vermesinin önlenmesi; hasar sonucu oluşan ölü ve nekrotik dokuların uzaklaştırılmasına yönelik, organizmanın sürekliliği için vücut tarafından geliştirilmiş koruyucu bir yanıttır (Ferrero-Miliani 2007). Sigara dumanı ve solunum yoluyla alınan iritan maddeler, akciğer parankimi ve hava yollarında inflamatuvar bir yanıt gelişimine yol açmakta; bu inflamasyon, akciğerlerin koruyucu ve tamir mekanizmaları ile ortadan kaldırılamazsa, doku hasarına sebep olmaktadır (Toraks Derneği Kronik Obstruktif Akciğer Hastalığı Tanı ve Tedavi Rehberi 2000). Sigara içiciliğinin C-reaktif protein (CRP) düzeyini arttırıcı etkisi olduğunu ortaya koyan bazı çalışmalar vardır (Cermak 1993). IL-6'nın en çok bilinen ve belki de en önemli sistemik etkisi C-reaktif protein başta olmak üzere akut faz proteinlerine olan etkisidir. İnterlökin-6 (IL-6) hepatositlerin stimülasyonu yoluyla akut faz proteinlerinin sentezlenmesinde rol oynamaktadır (Madhok 1993).

Ayrıca IL-6, tümör nekroz faktör α (TNF α) ve interlökin-1 (IL-1) ile sinerjistik etki göstererek sinovyal hücreler üzerinden Vasküler Endotelial Growth Faktör düzeyinde artışa sebep olmaktadır (Dayer 2010). Anjiojenezisi uyaran faktörler içinde son yıllarda en çok üzerinde durulan ve araştırılan faktör vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF)'dir. Ayrıca anjiojenezisi uyaran faktörler içerisinde hem anjiojenik etki gösteren hem de damar geçirgenliğini arttıran tek faktör VEGF'dir (Kaiser 2006). İnterlökin-10 (IL-10), sitokin sentez inhibitor faktör ve antiinflamatuvar sitokin olarak bilinmektedir (Oppenheim 2001). Fibrinojen hem pıhtılaşma faktörü hem akut faz reaktanı olup, karaciğer hücrelerinden IL-6'nın stimülasyonu ile fazla miktarlarda dolaşıma salınır. Bu sebeple fibrinojenin, akciğer doku harabiyetini ve süreğen havayolu inflamasyonunu ölçmede noninvazif bir ölçüm olabileceğini iddia eden çalışmalar bulunmaktadır (Gabay 1999).

Biz bu çalışmada NEÜ Meram Tıp Fakóltesi Aile Hekimliği Polikliniğine başvuran sigara içen ve içmeyen 18 yaş üstü bireylerde Vasküler endotelyal growth faktör (VEGF) ile inflamasyon belirteçlerini karşılaştırmayı amaçladık.



2. GENEL BİLGİLER

2.1 Sigara kullanımının tarihçesi

Tütün patlıcangiller (solanaceae) familyasında “nicotiana” cinsi içerisinde bulunan genellikle bir yıllık, bazı türler itibariyle çok yıllık bir bitkidir. Bu cinse dâhil olan yaklaşık 65 tür vardır. Bu türlerden sadece “Nicotiana tabacum” ve “Nicotiana rustica”, sigara, pipo puro,vb. tütün ürünlerinin yapımında kullanılır. Tütünün doğada yer alan diğer bitkilerden ayrılan en önemli özelliği, yapraklarında bulunan organik azotlu bir madde olan nikotin içermesidir. Nikotin keyif verici ve alışkanlık yapıcı özelliği olan güçlü bir alkaloiddir. Tütünün ufak ufak kıyılarak ince bir kâğıda sarılmasıyla hazırlanan sigara; genellikle silindirik biçiminde olan filtresiz veya bir tarafı filtreli tütün ürünüdür (Karadağ 2010).

Sigaranın içeriğindeki temel madde olan tütünün tarihi 4000 yıl öncesine kadar gitmektedir. Tarih kitaplarında geçen bilgilere bakıldığında tütün tarımının Milattan Önce 6000 yılında Amerika kıtasında başladığı bildirilmektedir. Bu tarihten 4500 yıl sonra Orta Amerika'da yaşayan Mayalar'ın tütün kullandığı tahmin edilmektedir. Bazı yerlilerin tütün tozlarını derilerine sürdükleri, tütünden yapılmış sakız çiğnedikleri veya tütünü lavman olarak kullandıkları bildirilmiştir (Fletcher 1977, Peto 1992). Ticari amaçla yapılan ilk tütün yetiştirilmesi Amerika kıtasında ve 1612'de Virginia'da gerçekleştirilmiştir. İlk tütün ihracatı 1619'da 9 ton olarak Londra'ya yapılmıştır. İlk sigara üretim makinesi de Amerika Birleşik Devletleri'nde 1881'de kullanılmıştır. Amerika kıtasında sigaranın bilimsel bilgi tarihi ve sigaraya karşı yaptırımlara bakılacak olursa; sigaradan ilk verginin 1862'de alınması, Dünyada ilk defa 1939 yılında ABD'de Ochsner isimli araştırmacı sigara ile akciğer kanseri arasında ilişki olduğunu ortaya atmış olması ve 1964'de Amerikan Cerrahlar Birliğinin sigaranın erkeklerde akciğer kanserine yol açtığını bildirmesi literatür açısından önem taşır (Barış 2003, The Tobacco Atlas 2002).

Tütünün Türkiye'ye 1601-1605 yılları arasında Venedik, İspanyol ve İngiliz gemici ve tacirleri aracılığıyla İstanbul yolu ile geldiği bildirilmektedir. Dolayısıyla tütün ve tütün ürünleri Avrupa'ya gelişinden 50 yıl sonra ülkemizde kullanılmaya başlanmıştır (Ekren 2005). Osmanlıda tütün içimi 1500'lü yıllarda Mısırdan başlamıştır. Şeyhülislamın yayınladığı bir fetva ile tütün ve tütün ürünleri kullanımı yasaklanmış, kullananların cezası burunlarına piponun ucu sokularak sokaklarda dolaştırılmak şeklinde olmuştur (Barış 2006). Osmanlı'da ilk tütün tarımı Yenice, Makedonya ve Kırcaali'de; Anadolu'da ise Ege Bölgesi'nde İzmir-Selçuk ilçesinde bulunan Ayasuluk tepelerinde yapılmıştır (Karadağ 2010). Tütün üretimi, tütünden sigara üretimi ve sigaranın satışı 1874 yılında çıkarılan bir yasa ile devlet eliyle yapılmaya başlanmıştır. 1884'te ekonomik sorunlar nedeni ile tütün tekelinin yarı hissesi

Fransız Reji şirketine verilmiştir. Verilen bu yarı hisse ile yabancı şirketlerin tekel ortaklığı Kurtuluş Savaşına kadar sürmüştü, 1924'te yabancı ortaklığına son verilerek, "Ulusal Tekel" kurulmuştur. Ülkemizde 1984'e kadar sadece yerli sigaraların üretimi ve satışına izin verilmekteydi. Yine 1984 yılında hazırlanan Beşinci Beş Yıllık Planda "Yeni tip tütün tarımının desteklenmesi ve tütünde Tekel'in kaldırılması" önerilmiştir. 1986 tarih ve 3291 sayılı yasa ile Tütün üretimi, satışı, ihracatı ve fiyatlandırmasının düzenlenmesi yeniden yapılmıştır. Böylelikle özel sektörün tütün ürünleri üretimini, ithalatını ve satışını yapabilmesine mümkün hale gelmiştir. 1991 yılında çıkarılan bir kararname ile yabancı sigara şirketlerinin ülkemizde fabrikalarını kurmalarına ve sigara üretmelerine izin verilmiştir. Sigara fiyatlarını belirleme yetkisi Ocak 2002 Tütün Yasası ile (Kanun No 473) yabancı sigara firmalarının yönetimine bırakılmıştır (Dağlı 2006).

2.2 Sigara kullanımının epidemiyolojisi

Dünyada ve Türkiye'de sigara kullanımı en önemli halk sağlığı sorunlarından biridir. Aktif ve pasif sigara içiciliği hastalıklara, psikolojik ve maddi kayıplara ve hatta ölümlere neden olmaktadır. DSÖ verilerine göre dünyada halen 1,3 milyar insanın sigara kullandığı tahmin edilmektedir (WHO 2008). Sigara her yıl 6 milyon insanı öldürmekte ve yaklaşık yarım trilyon dolardan fazla ekonomik zarara yol açmaktadır (WHO, 2013). DSÖ, mevcut durum değiştirilmez ise 2020-2030'lu yılların başlarında, %70'i geliştirmekte olan ülkelerde olmak üzere 10 milyon insanın hayatını kaybedeceğini tahmin etmektedir (WHO 1998). DSÖ verilerine göre 2013 yılında yetişkinlerde sigara içme prevalansı %21'dir (WHO 2015). Gelişmiş ülkelerde yapılan çalışmalar sonucunda sigara içme davranışında azalma görülmüştür. Buna karşın geliştirmekte olan ülkeler ve kadınlarda sigara içme sıklığı artmaktadır (Kutlu 2005).

Küresel Yetişkin Tütün Araştırması (KYTA) verilerine göre Türkiye'de 14,8 milyon (%27) kişi tütün ürünü kullanmaktadır. Tütün kullanım sıklığı erkeklerde (%41,5) kadınlara (%13,1) göre daha fazladır. Tütün ürünü kullananların %23,8'i her gün tütün kullanmaktadır. Erkeklerin %37,3'ü, kadınların ise %10,7'si her gün tütün kullanmaktadır. Tütün ürünü kullananların en büyük bölümü (%94,8) mamül sigara içmekte olup sadece %0,8 kadarı nargile kullanmaktadır (Sağlık Bakanlığı 2014). DSÖ 2015 verilerine göre ise Türkiye'de yetişkin grupta sigara içme oranı %22 bulunmuştur (WHO 2015).

Kadınlarda sigara içme prevalansı erkeklerden daha düşük seyretmektedir. Gelişmiş ülkelerdeki kadınların yaklaşık %22'si, geliştirmekte olan ülkelerdeki kadınların ise %9'u sigara kullanmaktadır. Geliştirmekte olan ülkelerde kadın sayısının daha fazla olduğu göz önünde bulundurulursa, bu ülkelerde sigara içen kadın sayısı daha fazladır. Birçok sigara markası

özellikle kadınlara hitap edecek şekilde geliştirilmekte ve mevcut markalar kadınlar arasında çekiciliği artırmak için yeniden tasarlanmaktadır. Yapılan bu çalışmalar ile 2025 yılında gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde kadınlardaki sigara prevalansının %20 olacağı düşünülmektedir (Mackay 2003).

2.3. Sigaranın sağlığa etkileri

2.3.1. Akciğer sağlığı üzerine etkileri

Sigara dünyada en sık görülen madde bağımlılığıdır. İçinde bulunan nikotinin fiziksel bağımlılıktan sorumlu olduğu bilinmektedir. Sigara kullanımı, birçok organ ve sistemi etkilemekle birlikte bilinen en önemli etkisi akciğerler üzerinedir.

Sigara kullanan kişilerde; hava yollarında goblet hücre sayısı ve mukus sekresyonunda artış ile birlikte siliya sayısında azalma, solunum yolu florasında değişikliğe ve alveolar makrofajların yapısında bozulmaya neden olarak daha sık solunum yolu enfeksiyonu gelişmesine yol açmaktadır. Sigara içimiyle oluşan inflamasyon hava yollarında kalıcı anatomik değişikliklere yol açmaktadır. Sigara çeşitli etkiler ile kronik obstruktif akciğer hastalığı (KOAH) gelişimine neden olmaktadır. İn hale edilen duman akciğerlerin yapısı ve fonksiyonunda çeşitli etkilere neden olmaktadır: Akciğerlerin savunmasının bozulması, müköz glandlarda hipertrofi, hiperplazi, epitelyal displazi ve metaplazi gelişmesi, küçük hava yollarındaki inflamasyon, kas dokusunda artış, goblet hücre sayısında artış, alveollerde nötrofil ve makrofajların sayısının artmasıyla hava yolu rezistansı artar ve hava akımı kısıtlanır (Özyardımcı 2002). Ayrıca sigara içen annelerden doğan bebeklerde, KOAH gelişimi için bir risk faktörü olan düşük doğum ağırlığı görülme ihtimali daha fazladır. Bununla birlikte genç erişkin döneminde sigara kullanımı, akciğer gelişimini yavaşlatarak KOAH gelişimine zemin hazırlamaktadır. Erişkin dönemlerde sigara kullanımı, akciğer fonksiyonlarının stabil kaldığı plato safhasını kısaltmakta ve akciğer fonksiyonlarında hızla azalmaya neden olmaktadır. Amfizem, terminal bronşiol distalindeki hava boşluklarının anormal kalıcı genişlemesi olarak tanımlanmaktadır. Bu genişlemenin nedeni belirgin fibrozisin eşlik etmediği havayolu duvar harabiyetidir (Ziasi 2006, Husein 2005, Wright 2006). Amfizem oluşumunda genetik ve çevresel faktörler etkilidir. Amfizem gelişiminde genetik faktörlerden alfa-1 antiripsin eksikliği sorumluyken, çevresel faktörlerden başta sigara olmak üzere, iç ve dış ortam kirliliği ve biyomass maruziyeti sorumludur. Sigara ise proteaz-antiproteaz ve oksidan-antioksidan dengesizliği oluşturarak amfizem oluşumuna yol açmaktadır (Aytemur 2010).

Hem KOAH'lı hastaların hem de akciğer kanserli hastaların %85-90'ında sigara kullanım öyküsü mevcuttur (Schroedl 2012). Sigara içiminin yaygın olduğu ülkelerde tüm

akciğer kanserli olguların %90'undan sigara sorumludur (Alberg 2003). Ömür boyu sigara içenlerin %15'inde akciğer kanseri gelişmektedir (Dubey 2008). Ancak akciğer kanserlerinin %10'u hiç sigara içmemiş kişilerde ortaya çıkmaktadır. Akciğer kanserinin gelişme riski günlük içilen sigara miktarına ve sigara içme süresine göre değişmektedir. Sigaranın astıma yol açma etkisi gebelik döneminde başlar, yaşamın her döneminde etkilemeye devam eder. Aktif veya pasif sigara içimi, astımın gelişmesinde veya şiddetin artmasında tetik çeken faktörler arasındadır. Deskuamatif intertisyel pnömoni, respiratuar bronşiyolit ilişkili intertisyel akciğer hastalığı, langerhans hücreli histiositoz ve idiyopatik intertisyel fibrozis sigara ile ilişkili interstisyel akciğer hastalıklarıdır. Asbeste bağlı akciğer hastalıklarında da sigara tetikleyici durumundadır (Özlu 2010).

2.3.2. Kardiyovasküler sistem üzerine etkileri

Sigara kardiyovasküler hastalıklar için güçlü ve bağımsız risk faktörüdür ve çevresel sigara maruziyeti de dahil olmak üzere tüm sigara tüketimi çeşitleri kardiyovasküler hastalığı olan hastalarda önlenmelidir (Meyers 2003). Sigarayı bırakmanın faydası yaygın olarak bildirilmiştir (Lam Tea 2007) ve sigaranın kesilmesi tüm koruyucu önlemlerin en etkili olanı olup, myokart enfarktüsü sonrası mortalitede %36 azalma ile ilişkilidir (Critchley 2004).

Sigara çok çeşitli yollarla ateroskleroza hızlandırmaktadır. Kanda meydana getirdiği bazı toksik maddelerle trombositlerin agregasyonunu kolaylaştırmakta, myokardın oksijen kullanımını düşürmekte, kanda karbonmonoksit miktarını artırarak damar intimalarında hipoksi yapmaktadır. Oluşan hipoksi sonucu, lipidlerin intimada aterom plakları oluşturması ve bu plaklara kalsiyum oturması artmaktadır. Sigara içimi lipid ve lipoprotein düzeyleri üzerine doğrudan etkili olmakta (Shennan 1985, Stein 1994, Smith 1994), HDL-kolesterolü azaltırken, LDL-kolesterol ve VLDL-kolesterolü arttırmaktadır (Goot 1986). Sigara içimine bağlı oluşan endotelial hasar, ateroskleroz oluşumuna yol açmaktadır. Diğer taraftan sigara içmek; koroner vazooklüzif faktörlerden Trombosit agregasyonunu, vazomotor aktiviteyi, protrombotik durumu, karbonmonoksit üretimini, plazma viskozitesini ve fibrinojen seviyesini artırmaktadır (McBride 1992).

Nikotin, sigara ile ilişkili kardiyak outputun, kalp hızının ve kan basıncının artışında önemli rol oynar. Pasif sigara içiciliği de kardiyovasküler hastalık gelişim ihtimalini artırmaktadır.

Tablo 1. Sigaranın İlişkili Olduğu Kardiyovasküler Durumlar

Ateroskleroz Koroner spazm
Total kolesterol seviyesinde artış
HDL kolesterol seviyesinde azalma
Hipertansiyon
Miyokard infarktüsü
Yüksek fibrinojen düzeyi ve trombogenez de artış
İskemik stroke riskinde artış
Efor kapasitesinde azalma

Sigaranın bırakılması koroner kalp hastalığı riskinde düşüşe yol açar. Sigarayı bıraktıktan sonra geçen süre ile kardiyak riskin azalması arasında ilişki görülmektedir (Scholl 1986).

2.3.3 Diğer sistemler üzerine etkileri

Sigaranın birçok sistem üzerinde etkisi olduğu bilinmektedir. Sigara, etkilediği organlardan birisi olan deri üzerinde çeşitli etkilere sahiptir. Sigara, deride sigara içmeyenlerle kıyaslandığında kırışıklıkların artmasına, esmer kişilerde melanin pigmentasyonunda artışa, yara iyileşmesinin gecikmesine, erken yaşlanmaya, beyaz saçlarda sararmaya, psöriazisin daha sık alevlenmesine ve akne sıklığının artmasına yol açar.

Sigaranın yaşlanmaya ve kırışıklık oluşumundaki etki mekanizması tam olarak bilinmemesine karşın; sigara vasokonstriksiyona bağlı iskemi, doku oksijenasyonunda azalma, doku karboksilasyonu ile trombosit agregasyonunda artma ve kollagen depozisyonunda azalma suçlanmaktadır (Özlu 2010).

Sigaranın etkilediği dokulardan biri de dişler olup, sigara kullananlarda en sık karşılaşılan durum periodontitistir. Periodontitis, dişin çevre dokulara bağlantısını sağlayan periodontal ligament ile kemik dokunun progresif ve destrüktif kaybıdır. Sigaranın periodontal etkileri kanıtlanmakla beraber, etki mekanizmaları tam olarak bilinmemektedir. Sigara periodontal hastalık oluşumunda en büyük etkendir (Genco 1996). Sigara kullanımı, çürük gelişim riskini ve diş taşı oluşumunu artırmaktadır.

Sigara kullanım süresi ve günlük içilen sigara sayısı ile çürük oluşumu arasında korelasyon olduğu görülmektedir. Sigara kullanımı alt solunum yollarının yanı sıra üst solunum yollarını da önemli ölçüde etkilemektedir. Sigara; solunum yollarında inflamasyonu artırır ve mukozal irritasyon oluşturur. Bununla beraber mukosilyer aktiviteyi azaltarak rinit, sinüzit, otit, larenjit gibi enfeksiyöz hastalıkların gelişim sıklığını artırmaktadır. Sigara dumanına kronik maruziyet baş boyun kanserlerinin gelişmesine neden olmaktadır. Bunlardan

en çok görüleni larenks kanseri olup etiolojide en çok suçlanan faktör sigaradır (Aytemur 2010).

Sigaranın gastrointestinal sistem üzerine etkileri bilinmektedir. Tütün kullanımı, kadınlarda ve erkeklerde mide asit salgısını artırarak ve mukozayı asite karşı daha hassas hale getirerek peptik ulcus gelişimini kolaylaştırır. Tütün kullananlarda mide ve duodenum ülseri sıklığı artmakta ve ülser iyileşmesi gecikmektedir.

Tütünün etkisiyle ülser kenarındaki kan akımının, angiogenезin, hücre çoğalmasının, mukus sentezinin ve nitrik oksit (NO) sentez üretimi ve aktivitesinin azalması ülser iyileşmesinin gecikmesindeki ana etkenlerdir (Leung 2008). Crohn hastalığı, kolorektal kanser, mide kanseri, özafagus kanseri, hepatosellüler kanser ve pankreas kanseri etiolojisinde de sigara kullanımı suçlanmaktadır. Sigara tüketimi ülseratif kolit gelişim riskini ise önemli ölçüde azaltmaktadır.

Sigara endüstrisi uzun yıllar erkekleri hedef almasına karşın yeni hedef kadınlardır. Sigara kullanımı daha önceleri erkeklerde daha fazla iken, cinsiyetler arasındaki fark gün geçtikçe azalmakta ve bu durum kadınlara özgü birçok sağlık probleminin de ortaya çıkmasına neden olmaktadır. Sigara kullanımı infertilite, osteoporoz, üriner inkontinans ve ektopik gebelik riskinde artışa, gebelerde ise; düşük doğum ağırlığı, erken doğum, erken membran rüptürü, intrauterin ölüm, preeklampsi gelişme riskini artırmaktadır (Aytemur 2010).

Nikotin partikülü plasentadan geçer, amnion sıvısında ve fetal dolaşımında mevcuttur. Sigara içen annelerin kanında bulunan nikotinin %88'i amnion sıvısında da tespit edilmiştir. Karbonmonoksitin de plasentaya geçtiği görülmüştür (Kutlu 2008). Bu durum fetal hipoksiye, doku oksijenasyonunun bozulmasına ve buna bağlı sorunlara yol açmaktadır.

2.4. Sigara bağımlılığı

20. yüzyılın önemli bir kısmında, sigara içmenin sosyal olarak öğrenilmiş bir alışkanlık ve kişisel bir seçim olduğu düşünülmekteydi. Ancak, geçtiğimiz son 10 yılda tütünün içeriğinde bulunan nikotinin sigara içmede temel etken olduğu genel olarak kabul edilmeye başlanmıştır (Jarvis 2004).

Başta sigara olmak üzere tütün ve tütün ürünleri bağımlılık yapıcı özelliğindedir ve bu bağımlılığa sebep olan madde içerdikleri nikotindir (Hatsukami 2008). Nikotinin bağımlılık yapıcı etkisi nucleus accumbens ventral tegmental alanındaki nikotik reseptörlere bağlanarak dopamin ve glutamat salınımıyla oluşmaktadır (Berrettini 2005). Nikotin norepinefrin, epinefrin ve serotonin de arttırarak pekiştirici etki sağlar. Sigara yoluyla nikotin direk olarak arteriyel dolaşıma geçerek 15 saniyeden kısa sürede santral sinir sistemine ulaşır. Nikotinin yarı ömrü 2 saattir ve karaciğer yoluyla metabolize olur (John 2005).

Tütün bağımlılığına yol açan farmakolojik ve davranışsal süreçler, kokain ve eroin gibi diğer bağımlılık yapıcı maddelerdeki süreçlerle benzer niteliktedir. Nikotin bağımlılığı ile diğer madde bağımlılıkları arasındaki temel fark, sigara içen bireylere yönelik davranışsal engellemelerin olmamasıdır (Hatsukami 2008).

Sigara içimi nikotin bağımlılığının bir göstergesi olup, bireysel sigara içim özellikleri arasındaki farklılıklar kişilerin nikotin alım seviyelerini ayarlamalarından kaynaklanmaktadır. Ayrıca sigara içicileri arzu ettikleri nikotin dozunu alabilmek adına, sigarayı içine çekme şiddeti ve sıklığını ayarlarlar. Sigara içme davranışı sadece nikotin bağımlılığının neden olduğu farmakolojik yollara bağlı değildir. Dolayısıyla sigara içmede etkili olan diğer nedenleri de göz önünde bulundurmak gerekir. Sigara içme ya da sigarayı bırakma sıklığını belirlemede çeşitli sosyal, ekonomik, politik ve kişisel tüm etkenlerin önemli rolü vardır. Örneğin; kimin sigaraya başlayacağını, kimin devam edeceğini, kimin bırakacağını belirlemede sosyal etkenler önemli rol oynar (Jarvis 2004).

2.5. Sigara bırakma tedavileri

Sigara kullanımının ve sigaraya bağlı ölümlerin artmasına bağlı olarak, nikotin bağımlılığı ve bu bağımlılıkla mücadele için etkin yöntemler geliştirilmeye çalışılmaktadır.

Tütün bağımlılığının patogeneğinde diğer bağımlılıklarda olduğu gibi 3 boyuttan söz edilebilir. Eşit öneme sahip bu üç boyut psikolojik, davranış, ve nörobiyolojik boyuttur. Sigara bırakma tedavilerinde bu üç boyutun eşit oranda dikkate alınıp gerekli girişimlerin yapılması önemlidir. Aksi takdirde kalıcı olarak sigaranın bırakılması zorlaşmaktadır (Tütün kontrolü çalışma grubu 2014).

Sigara bırakma konusunda hekim olarak hedef kitlemiz:

1. Sigara içen ve bırakmak isteyenler
2. Sigara içen ve şu anda bırakmak istemeyenler
3. Sigarayı yeni bırakanlardır.

Öncelikli hedefimiz polikliniğe başvuran hastaların bu üç gruptan hangisinde olduğunun belirlenmesi ve kişiye uygun yaklaşımın geliştirilmesidir. Bu tarz bir yaklaşım başarı şansını artıracaktır. Hekime herhangi bir sebeple başvuran olgularla yapılan üç dakika gibi kısa süreli bir görüşmenin bile sigarayı bırakma oranlarında anlamlı artışlar yaptığı saptanmıştır (Karadağ 2010). Bu görüşme sonucunda saptanan, **sigara bırakma denemesi için istekli olgulara** beş ana basamak (**5A**) uygulaması önerilmektedir. Bu basamaklar;

Ask (öğren); Sigara içme durumunu sor

Advice (öner); Bırakmasını öner

Assess (ölç); İlk 1 ay içindeki sigarayı bırakma isteğini değerlendir

Assist (önderlik et); Tedaviyi planla ve yardım et

Arrange (örgütle); Nüksü önlemek için izle (Rigotti 2002)

Sigarayı bırakma denemesi konusunda isteksiz olgulara ise ‘5R’ olarak adlandırılan bir basamak uygulaması önerilmektedir.

Relevance (ilişkilendirme): Kişiye özel o an içinde bulunduğu hastalık durumu veya riskleri, ailesel ve sosyal durumu ele alarak kişi sigara bırakma konusunda cesaretlendirilmelidir.

Risks (riskler): Sigara içmeye bağlı gelişebilecek kısa ve uzun dönem olumsuz sonuçlar hakkında kişi bilgilendirilmelidir.

Rewards (yararlar): Sigarayı bırakmanın erken ve geç dönemdeki yararları konusunda kişi bilgilendirilmelidir.

Roadblocks (engeller): Olgunun sigara bırakma sürecinde sigarayı bırakmasını engelleyen olası faktörler belirlenmeli ve çözüm yolları geliştirilmelidir.

Repetition (tekrarlama): Motivasyonel destek, olgunun her poliklinik başvurusunda tekrarlanmalıdır (Karadağ 2010).

Sigarayı henüz bırakmış bir hastayla karşılaşıldığında hasta kararından ve başarısından dolayı tebrik edilmeli ve içmemeyi sürdürme için motive edilmelidir. Sağlık açısından kazanacağı yararlar anlatılmalıdır. Karşılaşılan sorunlar, yoksunluk belirtileri, olası tehlikeler konusunda görüşülmeli ve çözüm önerileri sunulmalıdır (Türk Toraks Derneği, Tütün kontrolü çalışma grubu 2014).

Sigara bırakma yöntemlerinin sigaranın bırakılmasındaki başarıları farklıdır. Bu yöntemlerin amaçları, sigara içimine bağlı kişide gelişen bağımlılığının üstesinden gelmektir. Sigaranın bırakılması, nikotin yoksunluk belirtilerinin ortaya çıkmasına sebep olmaktadır. Sigara bırakma amacı ile günümüzde kullanılan 3 ana grup seçenek ilaç vardır (nikotin replasman tedavileri, vareniklin ve bupropion) (Türk Toraks Derneği, Tütün kontrolü çalışma grubu 2014).

2.5.1. Nikotin replasman tedavisi (NRT)

Nikotin, öforiye sebep olması nedeniyle kokain, amfetamin veya opiyadlarla karşılaştırılabilecek güçlü bir psikoaktif ilaçtır (Henningfield 1985). Sigarayı bırakma yöntemlerinden biri olarak kullanılan nikotin replasman (yerine koyma) tedavisinin amacı, sigaranın kesilmesini izleyen dönemlerde ortaya çıkan nikotin yoksunluk semptomlarını ortadan kaldırmaktır. Böylelikle sigarayı bırakmak isteyen kişi yoksunluk semptomlarını daha az yaşayacak, sigaranın davranışsal ve psikolojik boyutu ile mücadele edebilecektir. Nikotin replasman tedavisi tütün bağımlılığı olduğu saptanmış bireylere doktor kontrolünde

uygulanmalıdır. Fagerström Nikotin Bağımlılık Anketine göre orta ve yüksek düzeyde bağımlıların, sigarayı bırakırken nikotin replasman tedavisinden yarar görmeleri mümkündür. Kişinin hafif derecede bağımlı olmasına rağmen sigarayı bırakmak için kullandığı diğer yöntemlerden fayda görmemişse veya kişinin orta veya yüksek düzeyde nikotin bağımlılığı saptanırsa ve günlük onbeş taneden fazla sigara içiyorsa nikotin yerine koyma tedavisi uygulanır. NRT ile vücuda verilen nikotin dozu sigara içimiyle alınan dozdan çok daha düşüktür. Bir adet sigara içiminden yaklaşık on dakika sonra ulaşılan plazma nikotin düzeyi 20-50 mg/L arasında, ortalama 35 mg/L'dır. Buna rağmen nikotin replasman tedavisi için kullanılan transdermal formlarda 12 mg/L, nikotin sakızları ve nikotin nazal spreylerde ise nikotin plazma seviyesi 6-8 mg/L düzeylerinde pik yapmaktadır. Nikotin replasman tedavisi amacıyla kullanılan ilaçlar genellikle 2-8 haftalık aralıklarla azaltılarak kesilir, bu azaltma sırasında nikotin yoksunluk semptomlarının da azalıyor olması önemlidir. Fakat bazı hastalarda özellikle nikotin replasman tedavisini nikotin sakızları ile alan kişilerde nikotin preparatlarını kullanma alışkanlığı devam etmektedir.

NRT için günümüzde kullanılan formlar; oral inhaler, sakız, transdermal bant ve nazal spreydir. Nikotin replasman tedavisinin formlarının bir arada kullanıldığı çalışmalar vardır. Genel olarak birlikte kullanımda nikotin sakızı ile birlikte nikotin transdermal bant ile önerilir. Nikotin replasman tedavisinde en sık kullanılan formlar nikotin sakızı ve nikotin bantıdır. Ülkemizde nikotin replasman tedavilerinden sakız ve transdermal bant bulunmaktadır (Türk Toraks Derneği ,Tütün kontrolü çalışma grubu 2014)

Tablo 2. Nikotin Replasman Tedavileri

İlaç	Doz	Yan etki
Nikotin sakızı	Orta-düşük bağımlılıkta 2 mg Yüksek bağımlılıkta 4 mg Günde en fazla 24 adet Tedavi süresi 8-12 hafta	Bulantı, kusma, hazımsızlık, ağız içinde ve yanak mukozaasında irritasyon
Nikotin bandı	24 saatlik (21 mg) ve 16 saatlik formları (15 mg) mevcut. Günde 15 adetten fazla sigara içiyorsa 21 mg, Günde 10-15 adet kullanıyorsa daha düşük doz önerilir. Sabit nikotin düzeyi oluşturur. 3-4 haftada bir doz azaltılır Tedavi süresi 8-12 hafta	Hafif deri reaksiyonları, aritmî, bulantı, sersemlik, kabızlık, eklem ve sırt ağrısı
Nikotin nasal sprey	Saatte 1-2 doz, en fazla 5 doz Günde 10-40 doz Tedavi süresi 3-12 ay	Gözlerde yaşarma, öksürük, burun sekresyonlarında artış

2.5.2. Bupropion

Bupropion; aminoketon ve nontrisiklik bir antidepresan ajan olmakla birlikte sigara bırakma oranını plaseboya göre artırmakta ve NRT ile birlikte kullanılabilir (Hurt 1997, Jorenby 1999, Simon 2004). Dopaminerjik ve noradrenerjik ve aktiviteye sahiptir ve dopamin ve norepinefrinin sinaptik geri alınımını zayıf bir şekilde inhibe eder. Nikotin yoksunluk belirtilerinin azalmasına neden olur. Özgeçmişinde depresyon öyküsü bulunan ve depresyon öyküsü olmayan kişilerde eşit şekilde etkili olması, bupropionun sigara bırakma etkisinin antidepresan özelliğinden kaynaklanmadığını destekler niteliktedir. Sigarayı bırakma oranını artırma hususunda bupropion ve nikotinin kombinasyonunun tek başına nikotin replasman tedavisinden daha etkili olmadığı gösterilmiştir. Bupropion tedavisine NRT eklenmesi tedavi başarısını anlamlı oranda artırmamaktadır. Bupropionun uzun süreli kullanımında relaps önlemedeki etkinliği kanıtlanamamıştır (Hughes 2007).

Sigara bırakma tedavisinde bupropionun 150 mg'lık tabletleri kullanılmaktadır. Tedavide 300 mg/gün olarak 2 eşit dozda kullanılır ve tedavi süreci 8 haftaya tamamlanır. İlaç (bupropion) tedavisine sigara bırakma gününden önce başlanır. İlk 3 gün 150 mg tek doz, 4. günden itibaren günlük doz iki katına çıkarılır ve 300 mg (150 mg 2x1) dozunda ilaç kullanılır, 7-14 gün içinde bir sürede de hedef sigara bırakma günü belirlenir. Karaciğerden metabolize olur. Metabolize olurken sitokrom P450 sistemi üzerinden diğer ilaçlar,

antidepresanlar, beta blokerler, antiaritmikler ve antipsikotikler ile etkileşebilir (Karadağ 2010). Bupropion genellikle iyi tolere edilir. En sık görülen yan etkileri ağız kuruluğu, uykusuzluk, baş ağrısı ve deri döküntüleridir. Tıbbi açıdan en önemli yan etkisi 1:1000 olasılıkla görülebilen konvülsyonlardır. Konvülsyon riski, epilepsi, geçirilmiş kafa travması, blumia veya anoreksia gibi yeme bozukluğu öyküsü olanlarda ve eş zamanlı konvülsyon eşliğini düşüren ilaç kullananlarda daha fazladır (Jime'nez-Ruiz 2008).

2.5.3. Vareniklin

Vareniklin beynin ventral tegmental alanındaki nikotinic reseptörlere selektif parsiyel agonist etki gösterir. Yani vareniklin nikotinic reseptörler üzerinden hem agonist hem de antagonist etkiler gösterir. Agonist etki ile nikotinic reseptörleri uyararak sigara içme arzusunu ve yoksunluk semptomlarını baskılar. Antagonist etki ile ise nikotinin bu reseptörler üzerine etkisini bloke ederek nikotinin keyif verici etkisini önler. Böylece sigara bırakma sürecinde relapsları önler (Jime'nez-Ruiz 2008).

Vareniklin tedavisi önce günde 0.5 mg üç gün ile başlanır, takiben 4-7. Günler arası 0.5 mg sabah akşam, 8-14. günler arası 1 mg gün dozu ile devam edilir. Başlangıçta ilaç kullanırken sigara içmeye devam eden olgunun 8-14. gün arası, tercihen ilk haftanın sonunda 7. gün sigarayı bırakması amaçlanır. Tedavi 12 haftaya günde 2 kez 1 mg dozu kullanılarak tamamlanır. İlacın en sık bildirilen yan etkisi bulantıdır. Diğer yan etkiler uykusuzluk, anormal düş görme, baş ağrısı ve gastrointestinal yakınmalardır (Karadağ 2010).

2.6. Vasküler endotelyal growth faktör (VEGF)

Anjiogenez, daha önce mevcut olan damarların endotel hücrelerinden kaynaklı yeni damar oluşumu ile karakterize süreçtir. Anjiogenez süreci proanjiogenik ve antianjiogenik faktörler olarak adlandırılan pozitif ve negatif regülatörler ile endojen olarak sıkı şekilde kontrol altındadır. Vasküler endotelyal büyüme faktörü (VEGF) anjiogenezde temel proanjiogenik faktördür. Ayrıca anjiogenezisi uyaran faktörler içinde hem anjiogenik etki gösteren hem de damar geçirgenliğini arttıran tek faktör VEGF'dir (Kaiser 2006).

VEGF damar endotel hücrelerine özgü homodimerik glikoprotein yapısında heparin bağlayan büyüme faktörüdür. İnsan VEGF geni kromozom 6p21.3 üzerinde yer alır (Vincenti 1996). A,B,C,D,E, plasental büyüme faktörü (PlGF) ve VEGF-F adı verilen yedi alt grubu ve aminoasit sayılarına göre VEGF121, VEGF145, VEGF165, VEGF183, VEGF189 ve VEGF206 olarak adlandırılan izoformları bulunmaktadır (Clauss 2000, Ferrara 2003)

Endotel hücreleri için bilinen en spesifik mitojenik faktör olan VEGF (Vasküler Endotel Growth Faktör), vasküler remodeling ve anjiogenezde önemli derecede rol oynar (Yazır 2007, Gaudry 1997). İnflamasyon esnasında vasküler permeabilityyi arttırarak hem

inflamasyonun hızlanmasına hem de inflamatuvar yanıtın artmasına yol açan VEGF'ün, KOAH'ın farklı fenotiplerinde (Amfizem, Kronik Bronşit) farklı ekspresyonları olduğunu gösteren çalışmalar yapılmıştır (Kanazawa 2003).

Senger ve ark, 1983 yılında deride damar geçirgenliğini arttıran tümör vasküler permeabilite faktörünü (VPF) tanımlamışlardır (Senger 1983). Ferrara ve Henzel, 1989'da endotel hücre mitojeni olarak tanımladıkları faktörü VEGF olarak isimlendirmişlerdir (Ferrara 1989). Daha sonra yapılan DNA çalışmaları ile aslında bu iki faktörün aynı olduğu gösterilmiştir. (Kaiser 2006).

VEGF 'nin etkisini gösterebilmesi için endotel hücreleri ve lenf damarları üzerinde bulunan özgün transmembran tirozin kinaz reseptörlerine bağlanması gereklidir. Bağlanma sonucu aktifleşen VEGF reseptörleri hücre içerisinde sinyal iletisi sağlayan bir dizi proteini fosforile eder. Bu olay da ikincil habercilerin oluşmasına katkıda bulunarak, endotel hücrelerinin çoğalmasını ve göçünü sağlar.

VEGF anjiyogenezde;

- 1.Nitrik oksit salınımını indükleyerek damar permeabilitesini artırır,
- 2.Bazal membran ve matriks yıkımını artırır,
- 3.Anjiyopoiteinler sayesinde endotel hücrelerinin farklılaşmasında ve maturasyonunda rol oynar (Saaristo 2000).

Anjiogenezin gerçekleşmesi, endotel hücrelerine, VEGF salınımına, VEGF' in bağlanabileceği bir reseptöre, intrasellüler mekanizmada sinyallere anjiogenez yönünde cevap veren genetik bir yapıya ve ekstrasellüler matriksin oluşmasına bağlıdır (Akakin 2010). Hipoksi, belki de, VEGF ve reseptörlerinin yapımını indükleyerek anjiogenez başlatan en etkili stimuluslardan biridir. Buna örnek olarak büyüyen tümörlerin hipoksik merkezleri oluşması ve bunu engellemek için tümör hücrelerinden VEGF ekspresyonu ve yeni damar yapımı gösterilebilir. Yine tıkanmış kalp damarlarına bağlı gelişen hipoksi sonrasında da VEGF ekspresyonu artmaktadır. Hipoksinin VEGF'ü artırma mekanizmasının sadece bir kısmı çözülebilmştir. VEGF yapımı hipoksi tarafından tetiklenirken, CO tarafından da inhibe edilmektedir (Bikfalvi 2004, Shweiki 1992). Hipoksinin yanında azalan pH ve sitokinler ile de VEGF ekspresyonu artmaktadır (Bikfalvi 2004).

2.7. İnflamasyon ve sigara

İnflamasyon, organizmanın endojen veya ekzojen uyarılara karşı başlattığı, yaşamın devamı için gerekli fakat spesifik olmayan yanıtıdır. Bu yanıtın biyolojik amacı, uyarının neden olduğu hücresel yaralanmayı tamir etmek, hücre ve yabancı cisim atıklarını temizlemek, bakteri ve/veya uyarıyı sınırlandırarak organizma üzerine olan zararlı etkileri engellemektir

(Majno 1975, Weissman 1992). Fakat inflamatuvar reaksiyonun, şiddetli enfeksiyonlarda olduğu gibi çok güçlü olması, dirençli mikroorganizma varlığındaki gibi uzaması, allerjik reaksiyonlarda veya otoimmün olaylarda olduğu gibi uygunsuz olması halinde patoloji baskınlık kazanır (Kumar 2007). Üstelik bazı kronik enfeksiyonlarda ya da inflamatuvar hastalıklarda olduğu gibi inflamatuvar yanıtın kendisi dokuya mikroorganizmadan daha fazla zarar verir. Özetle inflamasyonu tetikleyen etkene bağımlı olarak inflamatuvar yanıtın, pekçok farklı fizyolojik amacı ve patolojik sonucu olabilir (Medzhitov 2008). Bu sonuçları sıralıyacak olursak:

1-İnflamasyonu enfeksiyon tetiklediği zaman, bu reaksiyonun fizyolojik amacı enfeksiyona karşı konak savunması olup, patolojik olarak otoimmünite, inflamatuvar doku hasarı veya sepsisle sonuçlanabilir.

2-İnflamasyon doku hasarına karşı olduğu zaman organizmada fizyolojik olarak doku tamir yanıtı verilirken, patolojik olarak fibrozis, metaplazi ve/veya tümör gelişimi görülebilir.

3-İşlev bozukluğuna veya doku stresine karşı oluşan inflamatuvar yanıtın fizyolojik amacı esas olarak strese uyum sağlama ve homeostatik dengenin yeniden kurulmasıdır fakat bu inflamatuvar yanıt patolojik olarak homeostatik ayar noktasında kayma sonucu hastalıklara ve/veya otoinflamatuvar hastalıklara sebep olabilir.

Sigaranın periferik hava yollarında, özellikle subepitelyal bölgede, inflamasyona yol açtığı bilinmektedir. Normal bir akciğerde goblet hücreleri santral hava yollarında saptanırken, periferik hava yollarında ise nadir olarak saptanır. Sigara içenlerde ise periferik hava yollarında goblet hücre popülasyonu yanında nötrofillerin de arttığını görmekteyiz. Nötrofiller goblet hücrelerinin sekretuar fonksiyonunu arttırmakta ve aşırı mukus salgılamasına yol açmaktadır. Ayrıca santral, periferik havayolları, subepitel ve epitel dokusunda CD8+ T hücre, makrofaj infiltrasyonu akciğerdeki yaygın inflamasyonun kanıtlarıdır (Saetta 2000).

Sigara içenlerde, dolaşımdaki makrofajların sayısının arttığı ve bu hücrelerden oksijen radikal salgılamasının arttığı gösterilmiştir (Hampton 1998). Sigara içenlerin alveollerinde nötrofiller ve makrofajlar birikir. Nikotin direkt kemotraktan etkisiyle nötrofil ve makrofajları ortama çekerken dumanda bulunan reaktif oksijen türevleri de inflamasyona katkı sağlar (Saetta 2001). Kronik sigara dumanı maruziyeti ile birlikte ;

1. Akciğerlerin terminal hava yollarına inflamatuvar hücre göçü olmakta

2. İnflamatuvar hücrelerden akciğer ekstrasellüler matriksini (ECM) parçalayan elastolitik proteinaz salgılanmakta ve ECM hasarı ortaya çıkmakta

3.Elastik lif ve diğer ECM komponentlerinde efektif olmayan onarım görülmektedir (Bartu 2003).

Sağlıklı sigara içicilerde yapılan kesit alan ve longitudinal çalışmalarda, sigaranın bırakılmasıyla inflamatuvar değişikliklerin kısmen geri dönüşümlü olduğu gösterilmiştir (Ind PW 2005).

2.8. Akut faz proteinleri

İmmünolojik süreçler, inflamatuvar olaylar, enfeksiyonlar, doku hasarları ve organizmada saatler veya günler içinde sistemik bir yanıtı neden olur. Oluşan bu Tabloya akut faz yanıtı, ortaya çıkan maddelere de akut faz reaktanları denir (Khera 2005, Baumann 1994, Yaylı 2005). Akut faz yanıtının görevi; patojenleri etkisizleştirmek ve izole etmek, doku hasarını en düşük seviyeye indirerek başka patojenlerin girişini engellemek, hücre onarımı başlatarak konak hemostatik mekanizmalarının hızlı bir biçimde normal fizyolojik fonksiyonunu kazanmasını sağlamaktır (Saez-Lorens 1993). Akut faz proteinleri, akut veya kronik inflamatuvar olay sonucunda artmış olan sitokinlerin, başlıca interlökin IL-6'nın etkisi ile, en çok karaciğerden salgılanan çeşitli proteinlerdir. Bunlar arasında, fibrinojen, C-reaktif protein (CRP), haptoglobin, komplemanlar, serüloplazmin, ferritin ve serum amiloid A sayılabilir. Bu akut faz proteinleri inflamatuvar durumlarda arttığından pozitif akut faz proteinleri olarak da adlandırılır. İnflamatuvar durumlarda serumdaki seviyeleri azalan albumin, transferrin ve transteyretin gibi akut faz proteinlerine ise negatif akut faz proteinleri denilir. Akut faz proteinlerinden serüloplazmin inflamatuvar uyarıyla %50 artarken, CRP binlerce kat yükselebilir.

Akut faz reaktanları doku yıkımı ve inflamasyonun devam ettiği sürece üretilirken, doku yıkımı ve inflamasyon bitince, bir kısmı hızlı bir kısmı da yavaş yavaş normal değerlere döner. Akut faz reaktanları sadece akut olaylarda değil aynı zamanda kronik süreçlerde de salınır (Meier-Ewert 2001, Pepys 2003). Günümüz pratiğinde akut faz yanıtını değerlendirmek için CRP ve eritrosit sedimentasyon hızı (ESR) testleri kullanılmaktadır (Yücel 2004).

ESR ve CRP tamamen normal sınırlarda olan kişilerde önemli bir iltihabi hastalık genellikle yoktur. CRP'nin kronik olarak hafif de olsa yüksek seyretmesi, koroner arter hastalığı (KAH) için LDL yüksekliğinden daha önemli risk faktörüdür ve CRP değeri kronik olarak yüksek

olanlarda yaşam süresinin kısılacığı hesaplanmıştır. Bu nedenle hastaların genel değerlendirilmesi için istenen laboratuvar tetkikleri içinde, inflamatuvar cevabı sırasıyla indirekt ve direkt gösteren ESR ve CRP mutlaka yer almalıdır. CRP, ESR gibi eritrositlerin şekliinden etkilenmediği için, inflamatuvar hadiselerde daha hızlı yükselip, daha hızlı normale geldiğinden ve inflamasyonu daha iyi titre ettiğinden ESR'den daha üstündür (Ridker 2001, Blake 2002, Ridker 2002).

2.8.1. C-Reaktif Protein (CRP)

1930 yılında ilk kez Francis ve Tillet, hasta serumunda *S.pneumoniae*'nin tipe özgül olmayan bir antijeni ile presipitasyon veren bir protein bulmuşlardır. Bu proteine C-reaktif protein (CRP) adını vermişlerdir (Meier-Ewert 2001, Pepys 2003). CRP her biri 187 aminoasit içeren 5 alt üniteden oluşan, molekül ağırlığı 106 kilodalton olan, pentraxin ailesine üye bir proteindir. Sağlıklı bireylerin serumunda çok az miktarda ve gün içerisinde değişiklik göstermeden bulunur (Vermeire 2005, Hamm 2011).

Serum düzeyi inflamasyonun başlamasından 3-6 saat sonra yükselmeye başlar ve 36-60 saat sonra en yüksek değerine ulaşır. Normal değerinin 1000 katına kadar yükselebilir. Yarılanma ömrü yaklaşık 18-19 saat arasında olup inflamasyon sonlandıktan sonra ortalama 3-5 gün içinde normale döner (Hamm 2011, Mahmoud 2002, Cermak 1993).

Serum seviyesi laboratuvarlarda nefelometrik yöntemle çabuk, güvenilir ve kolaylıkla ölçülebilir. Dondurularak saklanmış serumda bakılabilmesi, hastanın yaş ve cinsiyetten, eritrosit sayısından ve serum protein düzeylerinden etkilenmemesi önemli özellikleridir (Vermeire 2005). Özel metotlarla ölçülebilen yüksek hassasiyete sahip (hs-CRP) bir CRP türevi de klinikte kullanılmaktadır. Hs-CRP genellikle koroner arter hastalığı veya koroner arter hastalığından şüphelenilen durumlarda kullanılmaktadır. Yüksek hs-CRP klasik risk faktörlerine ek bir risk faktörü olarak değerlendirilmektedir (Jones 1999). Nötrofil ve makrofaj gibi inflamatuvar hücreler tarafından strese cevap olarak sitokinler salınır. Özellikle interlökin-6, interlökin-1 ve Tümör nekrozis faktör- α hepatositlerden CRP sekresyonunu indükler (Volanakis 2001).

C-reaktif protein sentezi esas olarak karaciğerde interlökin-6 (IL-6) kontrolü altında gerçekleşir (Heinrich 1990). Sigaranın IL-6 düzeyini artırdığı bilinmektedir (Mendall 1997, Bermudez 2002). Ayrıca, sigaranın, çeşitli kimyasal ve oksidatif uyarılarla da inflamasyona neden olduğu ve kardiyovasküler sistem üzerindeki olumsuz etkileri bu yolla gösterdiğine

dair kanıtlar vardır (Ortlepp 2003). Sigara içenlerde, sigara sayısı artıkça CRP düzeyi de artar (Bazzano 2003).

CRP enfeksiyonun belirlenmesinde ESR ve kan beyaz küre sayısından daha değerlidir (Whicher 2001). Klinikte viral ve bakteriyel enfeksiyonların ayırımını yapmak, enfeksiyonların tedaviye cevabını değerlendirmek ve gelişen komplikasyonların belirlenmesinde kullanılır. 100 mg/L'nin üzerinde bir değer %88 oranında bakteriyel bir enfeksiyonu düşündürür (Mahmoud 2002). 10-50 mg/L arasında hem bakteriyel ve hem de Adenovirus, sitomegalovirus, kabakulak ve bazı organ tutulumu yapan virüslerde yüksek olabilir. Viral enfeksiyonlarda bakteriyel enfeksiyonlara oranla daha düşük bulunmaktadır (Cermak 1993, Lee 2011).

2.8.2 Eritrosit sedimentasyon hızı (ESR)

Eritrosit sedimentasyon hızı (ESR) akut faz yanıtını değerlendirmede sık kullanılan testlerden biridir (Saadeh 1998). ESR inflamasyonun başlangıcından 24 saat sonra yükselir ve düzelmeye bir ay kadar sürebilir (Sox 1986). Testin esası antikoagülan eklenmiş, iyi karıştırılmış venöz kan, özel tüpte dik pozisyonda tutulduğunda, eritrositler plazmadan daha fazla özgül ağırlığa sahip olduklarından yer çekimi etkisi ile aşağı doğru çökmesidir. Eritrositlerin çökme hızı en çok fibrinojen düzeyinden, daha az olarak da diğer globülin düzeyinden etkilenir. Birçok durumdan etkilediğinden nonspesifik bir testtir (Brigden 1998).

Eritrositlerin çeperleri negatif yüklüdür ve birbirlerini itmektir. Başta fibrinojen olmak üzere artan akut faz proteinleri, eritrosit çeperlerindeki negatif yükleri değiştirir ve eritrositlerin birbirlerini çeker duruma gelmesiyle ESR hızlanır. İnflamasyon sırasında fibrinojen düzeyinin yavaş yavaş artması nedeniyle ESR geç olarak yükselir ve inflamasyonun sonlanmasını takiben bir süre daha yüksek düzeylerde kalır. Dolayısıyla ESR kronik inflamatuvar hastalıkların takibinde yararlıdır. Normal ESR kadınlar için <20 mm/saat, erkekler için <15 mm/saattir. Bu değerler yaşlanma ile daha da yükselir. Yaş faktörü dışında ESR teknik nedenlere (ESR'nin 23°C'den büyük sıcaklıktaki ortamda bakılması, sitrat oranının fazla olması vb) bağlı olarak ve bazı klinik durumlarda (anemi, gebelik, azotemi ve hiperkolesterolemi vb) inflamatuvar bir olay olmadan yükselebilir. Ancak bu nedenler için bir düzeltme skalası yoktur. Eritrosit şekil bozuklukları, polisitemi, safra tuzlarında yükseklik, NSAİ ilaç kullanımı ve kalp yetmezliği ise ESR'yi düşürebilen bazı nedenlerdendir (Volanakis 2001).

2.8.3. Fibrinojen

Fibrinojen yüksek molekül ağırlıklı (340,000) bir protein olup, plazmada 100-700 mg/dl düzeyleri arasında bulunmaktadır. Heterotrimer yapıda alfa, beta ve gama polipeptitlerinden oluşur. Sentezi karaciğerde olan fibrinojenin dolaşımdaki konsantrasyonu karaciğer hastalıklarında azalmaktadır. Fibrinojen üretimi de tıpkı C-reaktif protein (CRP) gibi IL-6 tarafından kontrol edilmektedir. Sentezi ise TNF- α , IL-1 β aracılığıyla inhibe edilir (Kıyan 2006).

Dolaşımda düşük fibrinojen seviyelerinin görüldüğü durumlar arasında; yaygın damar içi pıhtılaşma (DIC), akut ve kronik karaciğer hastalıkları, konjenital ve kazanılmış hipo ve afibrinojenemi, akut hemoraji, trombolitik tedavi sonrası, yanık, şok ve asit Tabloları sayılabilir. Bir akut faz proteini olması sebebi ile; travma, operasyon sonrası, miyokard infarktüsü ve enfeksiyon durumlarında geçici fibrinojen düzeyi yüksekliği görülebilir (Nascetti 2001, Scarabin 1993).

Fibrinojenin hemostaz doku onarımı ve yara iyileşmesinde önemli görevleri vardır. İnflamasyon esnasında geç olarak yükselir ve inflamasyon sonlandıktan sonra geç olarak normal seviyelerine iner.

Fibrinojen molekülü hem koagülasyon hem inflamasyon aşamasında etkili olan bir akut faz reaktanı (AFR)'dir (Wilhelmsen 1984). Fibrinojen rekürren vasküler olayların artmış riski ile ilişkili olup, fibrinojen düzeyleri iskemik inme sonrasında ısrarlı bir biçimde yüksek kalmaktadır (Beamer 1998).

Enfeksiyon ve inflamatuvar bozukluklara cevap olarak karaciğerden salınan ve bir akut faz proteini olan fibrinojenin invivo düzenleyici etkisi tam olarak açıklanamamıştır. Kanser ile koagülasyon bozuklukları arasında en önemli noktada karşımıza çıkan fibrinojen tromboz ile fibrinolizis mekanizmalarının önemli bir basamağını oluşturmaktadır (Palumbo 2002).

Sigara, dolaşımdaki fibrinojen konsantrasyonunu artırarak; hematokritte yükselmeye ve kan viskozitesinde artışa neden olur ve böylelikle ateroskleroza kolaylaştırır. Bazı çalışmalarda koroner kalp hastalığının günde 20 veya daha fazla sigara içenlerde sigara içmeyenlere oranla 2-3 kat fazla olduğu gösterilmiştir (Shinton 1983).

Tromboz oluşumunda rol oynayan diğer hematolojik faktörlerde sigara ile ilişkilidir. Sigara kullanımı ile birlikte plazma vizkositesi ve fibrinojen düzeyleri artar, kırmızı hücre

elastikiyeti ve plazminojen düzeyleri azalır (Belch 1984). Fibrinojen ve faktör VII düzeyleri sigara kullananlarda artıp sigarayı bırakanlarda azalır (Meade 1987).

2.9. Sitokinler

Sitokinler T hücrelerinin, B hücrelerinin ve hematopoetik hücrelerin gelişimi ve farklılaşmasında, inflamasyonun uyarılması veya baskılanmasında önemli rol oynarlar. Bazı sitokinler bölgesel etki gösterirken bazı sitokinlerin sistemik etkileri daha belirgindir (Heinrich 2003, Taga 1989).

İnflamatuar sitokinler, enfeksiyona immün yanıtın başlatılması ve korunmasında rol oynayan çözünebilir polipeptid yapıda sinyal proteinleridir (Rothwell 1999). Merkezi sinir sistemi hücrelerinde başlıca mikroglial hücreler ve aktive makrofajlarda ifade edilirler (Vitkovic 2000, Potvin 2008). Sitokinler, tip-1 (Th1), proinflamatuar (interlökin (IL)-1 β , IL-2, IL-6, IL-12, IL-18, tümör nekrosis faktör-alfa (TNF- α), interferon (IFN)- γ); tip-2 (Th2), anti-inflamatuar (IL-4, IL-10, IL-17) ve regülatör sitokinler (TGF- β , IL-27 ve IL-6) olarak sınıflandırılabilir (Abbas 2007).

2.9.1. İnterlökin-6 (IL-6)

IL-6 antijen ya da mitojenle aktive T hücreler, fibroblastlar, makrofajlar ile B hücreleri ve timositler için farklılaşma faktörü olarak hizmet eden, diğer hücreler tarafından üretilen bir lenfokindir ve B hücrelerden immunoglobulin üretimini uyarır. Hem proinflamatuar hem de antiinflamatuar sitokin gibi davranan IL-6, hepatositlerden akut faz yanıtında yer alan çeşitli plazma proteinlerinin sentezini indükler. Tunika mediadaki düz kas hücrelerinden üretilen IL-6 proinflamatuar özellik gösterirken, IL-6'nın antiinflamatuar rolü ise TNF- α ve IL-1 için inhibitör, IL-10 için aktivatör etkileri aracılığıyla olmaktadır. Pleitropik bir sitokindir, lenfoid ve nonlenfoid birçok hücre tarafından üretilir ve T ve B hücre fonksiyonu, Ig salgılanması, akut faz reaksiyonları, hematopoez gibi birçok farklı biyolojik alanı etkiler. IL-1 ve TNF- α gibi sitokin kaskadında yer alır ve enfeksiyona karşı immünoinflamatuvar yanıtı düzenler. T ve B lenfositler, monosit ve/veya makrofajlar, mast hücreleri, fibroblastlar, endotelial hücreler, nöronal hücreler, mezengial hücreler, astrositler, mikroglia, osteoblastlar, epidermal Langerhans adacıkları, dendritik hücreler, keratinositler ve kemik iliği stromal hücrelerini de içine alan çeşitlilikteki hücrelerce salgılanırlar. IL-6 virulan enfeksiyonlara karşı koruyucudur. Bu koruyucu etkinin bir kısmı nötrofil aracılığıyla gerçekleşir. Karaciğer transplantasyonundaki akut komplikasyonlar esnasında IL-6 aşırı salınımı olmaktadır (Rosa 2006).

HDL düzeyleri düşük ve yüksek olan hastalarda proinflamatuar sitokinlerin (IL-1 β , IL-6, IL-8 ve TNF- α) LPS yanıtının farklı bulunması, inflamasyon ve aterogenezdeki

önemlerini göstermektedir. Proinflamatuvar sitokin sekresyonuyla, mast hücreleri monositlerin ve T lenfositlerin vasküler hücreye alınmasına yardımcı olurlar. Bunun sonucunda monosit ve/veya makrofajdan türeyen, kolesterilester içeren köpük hücre oluşumu gerçekleşir. Mast hücreleri makrofaja, doğal ve okside LDL alınmasına yol açarak köpük hücre oluşumunu kolaylaştırır. Mast hücrelerinden türevlenen sitokinler ve büyüme faktörleri vasküler düz kas hücresi ve fibroblast çoğalmasını aktive ederek, aterosklerozda görülen obstrüktif lezyonların gelişimine yol açar (Rosa 2006, Danesh 2008). Proaterojenik bir sitokin gibi davranarak yağlı çizgi lezyonlarının artmasına neden olan IL-6 (Schieffer 2004), bir yandan da IL-1Ra sentezi ve sTNFR salınımını indükleyerek proinflamatuvar sitokin aktivitesini azalmasıyla, antiinflamatuvar bir sitokin gibi de davranır (Tedgui 2006). Sigaranın IL-6 düzeyini artırdığı bilinmektedir (Mendall 1997, Bermudez 2002).

2.9.2 İnterlökin-10 (IL-10)

Aktive T hücreler tarafından sitokin üretimini inhibe eden pleitropik etkili bir sitokindir ve sitokin sentez inhibitör faktör (CSIF) olarak da bilinir. Aktive makrofajlar, belirli lenfositler ile doğal ve T-hücre aracılı immun inflamasyonu azaltan diğer hücreler tarafından üretilir. B-hücre aktivasyonunda rol oynar, IFN- γ üretimini inhibe eder ve IL-1, IL-6, ve TNF'nin makrofajlardan oluşumunu ve antijen sunumunu bloke eder (Rosa 2006).

CD4 T lenfositlerin Th0 ve Th2 altbirimlerinden, aktive B hücrelerden, CD8 T hücrelerden, bazı Th1 hücrelerden, aktive makrofajlardan, regülatuar T hücrelerden ve eozinofil, dendritik hücre ve keratinosit gibi diğer hücrelerden üretilir (Rosa 2006, Galkina 2009).

Pleitropik etkili IL-10, mononükleer hücrelerden proinflamatuvar sitokin sentezini, (TNF- α , IL-1, IL-12) hücre-aracılı immüniteyi, antijen sunucu hücre fonksiyonunu, antijen spesifik T-hücre çoğalmasını inhibe eder ve damar duvarında inflamatuvar yanıtı baskılar. Antikor üretimiyle sonuçlanan B hücrelerinin plazmositlere farklılaşmasını indükler. Th1 lenfositler ve NK hücrelerden sitokin ekspresyonunu baskılayarak hücre-aracılı immüniteyi azaltır, hümorale yanıtı artırır. IL-6 ve PGE2 salınımını baskılar. Alveolar makrofajlar ve periferale kan monositlerinden TNF- α sentez ve salınımını inhibe eden IL-10, lokal immün yanıtta olduğu kadar pulmoner yanıtta da etkilidir. IL-4, IL-10 ve IL-13'ün koruyucu vasküler etkileri arasında fibrinojen sentezini baskılaması da vardır. Makrofajda, IFN- γ ile indüklenen NO ve reaktif oksijen radikalleri üretimini inhibe eder ve CD8 T hücreleri için kemotraktandır (Tedgui 2006, Rosa 2006, Galkina 2009).

HIV-1'e karşı hücresele immün yanıtı baskılar. Kawasaki hastalığının akut fazında IL-10 seviyeleri yüksektir (hümorale immünite artarken, akut inflamasyon baskılanır). Astım

gelişiminde rol oynar. Solid tümörlerin olduğu kanser türlerinde IL-10 düzeyleri yüksektir dolayısıyla neoplastik hastaların tedavi ve takibinde önemli yer tutar. Transplantasyon sonrası erken dönemde yüksek IL-10 düzeyleri görülür (Rosa 2006).

Çeşitli çalışmalarda, lökositten türevlenen IL-10'un aterosklerotik lezyon gelişiminin önlenmesi, hücrel ve kollajen plak kompozisyonunun düzenlenmesi ve sistemik immün yanıtı düzenlemesi gibi özellikleri nedeniyle ateroskleroz üzerine etkili olduğu gösterilmiştir (Tedgui 2006, Schieffer 2004).

2.10. Fagerström Nikotin Bağımlılık Testi (FNBT)

Nikotin bağımlılığını ve nikotin bağımlılığının şiddetini değerlendirmek amacıyla birkaç ölçek geliştirilmiştir. Bunlardan rutinde en çok tercih edilen ve pratikte en çok kullanılan Fagerström testi olup; daha sonra yapılan araştırmalarla bu testten Fagerström Tolerans Testi (FTT) ve Fagerström Nikotin Bağımlılık Testi (FNBT) geliştirilmiştir.

FTT ilk geliştirildiğinde sekiz sorudan oluşmaktaydı. Daha sonra psikometrik çalışmalarda iç tutarlılığının ve farklı zamanlarda yapılan ölçümlerin farklılık göstermesi nedeniyle yeniden düzenlenmiş ve 6 sorudan oluşan FNBT geliştirilmiştir (Orsel 2010, Uysal 2004, Thomas 2006) (Tablo 3). FNBT'de sigara tüketim miktarları ve ilk sigara içme zamanıyla ilgili sorulara ağırlık verilmiştir

Fagerström testlerinde fiziksel tolerans ölçülmektedir. Sigara içme dürtüsü, yoksunluk belirtileri gibi bağımlılığın diğer ölçütleri değerlendirilememektedir (Heatherton 1991, Payne 1994). Ayrıca bu testlerin orta ve ağır derecede bağımlıları saptama gücü zayıftır. Ölçeğin gücünü artıran temel sorular ise sabah kalkıldığında ilk içilen sigara ve tüketilen günlük sigara sayısıdır (Moolchan 2002, Örsel 2005). Günlük sayı ve ilk sigara, bağımlılık düzeylerini gösterme açısından oldukça duyarlı olup, ikisinin birlikte kullanılması durumunda duyarlılık ve özgüllük artmaktadır (Uysal 2005, Etter 1999).

Son yıllarda FNBT'nin iki sorusundan oluşan Sigara Ağırlık İndeksi üzerinde durulmaktadır. Bu iki soru yine günün ilk sigarası ve gün içinde tüketilen toplam sigara sayısını sorgulayan sorulardır. Sigara Ağırlık İndeksi'nin kullanıldığı çalışmalarda FNBT kadar iyi sonuç verebildiği, nikotin alımının biyokimyasal göstergeleri arasında iyi bir korelasyon olduğu bildirilmektedir. Çalışma sonuçlarına göre FNBT, FTT'ne göre daha iyi iç tutarlılık göstermekte, Sigara Ağırlık İndeksi ise FNBT'ne göre daha kolay yanıtlanabilmektedir (Uysal 2005, Etter 1999).

Tablo 3. Fagerström Nikotin Bağımlılık Testi (FNBT)

<p>Soru 1: Sabah uyandıktan sonra ilk sigaranızı ne kadar süre içerisinde içersiniz?</p> <p>a. Uyandıktan sonra ilk 5 dakika içerisinde (3 puan) b. Uyandıktan sonra 6-30 dakika içerisinde (2 puan) c. Uyandıktan sonra 31-60 dakika içerisinde (1 puan) d. Uyandıktan sonra 1 saatten fazla sürede (0 puan)</p>
<p>Soru 2: Sigara içmenin yasak olduğu kapalı alanlarda örneğin; hastane, sinema, toplantı vb. yerlerde yasağa uymak konusunda zorlanır mısınız?</p> <p>a. evet zorlanıyorum (1 puan) b. hayır zorlanmıyorum (0 puan)</p>
<p>Soru 3: Gün boyunca içtiğiniz sigaralardan vazgeçilmesi en zor olan başka bir ifadeyle içmeden duramayacağınız sigara hangisidir?</p> <p>a. Sabahları içtiğim ilk sigara (1 puan) b. Gün içinde herhangi bir zamanda içtiğim sigara (0 puan)</p>
<p>Soru 4: Gün boyunca kaç adet sigara içersiniz?</p> <p>a. 10 adet veya daha az (0 puan) b. 11-20 adet (1 puan) c. 21-30 adet (2 puan) d. 31 adet veya daha fazla (3 puan)</p>
<p>Soru 5: Sabah uyanmayı izleyen ilk saatlerde başka bir ifadeyle öğleden önce, günün diğer saatlerine göre daha fazla sigara içer misiniz?</p> <p>a. evet içerim (1 puan) b. hayır içmem (0 puan)</p>
<p>Soru 6: Günün çoğunu yatakta geçirmenize sebep olacak kadar hasta olduğunuzda bile sigara içmeye devam eder misiniz?</p> <p>a. evet içerim (1 puan) b. hayır içmem (0 puan)</p>
<p>Toplam FNBT skoru</p> <p>0-2 puan Çok az bağımlılık 3-4 puan Az bağımlılık 5 puan Orta derecede bağımlılık 6-7 puan Yüksek bağımlılık 8-10 puan Çok yüksek bağımlılık</p>

3.GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Araştırmanın şekli ve yapıldığı yer

Bu analitik araştırma 05.08.2015-28.03.2016 tarihleri arasında yapılmıştır. Vaka kontrol tipindeki bu araştırmanın olgu grubunu Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Aile Hekimliği Sigara Bırakma Polikliniğine başvuran 18 yaş ve üstü 175 birey oluşturdu. Kontrol grubu olarak herhangi bir nedenle (aşılama, check up vs.) Aile Hekimliği polikliniğine müracaat eden, sigara içmeyen ve çalışmaya katılmayı kabul eden 175 birey alındı. Gruplar cinsiyet ve yaş özellikleri açısından birbirine benzer tutuldu. Sosyodemografik anket formu literatürler doğrultusunda oluşturulmuş olup; bu anket formları araştırmacı tarafından katılımcılarla yüz yüze görüşme tekniği kullanılarak dolduruldu. Her iki grupta çalışmaya alınan kişilerden tam kan, AKŞ, Trigliserid, total kolesterol, HDL, LDL, ürik asit, ESR, CRP, fibrinojen, VEGF, IL-6, IL-10 düzeyleri çalışıldı. Ayrıca hastaların elektrokardiyografi (EKG) ve posteroanterior (PA) Akciğer grafileri çekildi, Solunum Fonksiyon Testleri (SFT) yapıldı.

3.2.Araştırmanın örnekleme

Küresel yetişkin tütün araştırması Türkiye 2012 raporuna göre ülkemize sigara içme oranı %27'dir. Bizim araştırmamızda evrendeki birey sayısı bilinmediği için çalışmaya alınması gereken birey sayısı $n=t^2.p.q/d^2$ formülü kullanılarak hesaplanmıştır.

n = Çalışmaya alınacak denek sayısı

t = Evrendeki birey sayısı bilinmediği için serbestlik derecesi ∞ olarak alınmıştır. 0.05 de ∞ serbestlik derecesinde teorik t değeri Tablodan bakılarak 1.96 bulunmuştur.

p = Ülkemizde sigara içiciliği %27 kabul edildi. p değeri = 0.27 alındı.

q = Sigara içmeme sıklığı $(1-p) 1-0.27 = 0.73$ 'tür.

d = Olayın görülüş sıklığına göre yapılmak istenen \pm standart sapma miktarı. (\pm %5 sapma istediğimizden $d=0.05$ alınmıştır).

$n = (1.96)^2(0.27 \times 0.73) / (0.05)^2 = 302$ Çalışmamıza bu hesap doğrultusunda 18 yaş üstü en az 350 bireyin alınması planlandı.

3.3. Dışlama kriterleri

- ✓ Diabetes mellitusu olanlar
- ✓ Tiroid bozukluğu olanlar
- ✓ Karaciğer ve böbrek yetmezliği bulunanlar
- ✓ Gebeler ve emzirenler
- ✓ Çalışmaya katılmayı kabul etmeyenler dahil edilmedi.

3.4. Etik kurul onayı

Çalışmaya başlamadan önce Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 2015/153 numaralı onay alındı (Ek-1). Uygulama aşamasında çalışmanın amacı ile ilgili hasta ve kontrol grubuna kısaca bilgi verildi. Ayrıca çalışmaya katılmayı kabul edenlerin yazılı ve sözlü ve onamları alındı (Ek-2).

3.5. Verilerin toplanması

3.5.1. Sosyodemografik veriler

Araştırma için gerekli verileri toplama amacı ile katılımcılara bireylerin sosyodemografik özelliklerini sorgulayan bir anket formu uygulandı. Bu formda bireylerin yaşı, cinsiyeti, mesleği, medeni durumu, aile yapısı, eğitim düzeyi, sigara içme durumu, alkol kullanma durumu ve tanı konmuş hastalıkları olup olmadığı sorgulandı (Ek-3). Hastalardan alınan kan örneklerinden tam kan, ESR, fibrinojen hematoloji laboratuvarında; AKŞ, Trigiliserid, Total kolesterol, HDL, LDL, ürik asit, CRP Tıbbi Biyokimya A.D laboratuvarında bekletilmeden çalışıldı. VEGF, IL-6, IL-10 düzeylerini belirlemek için alınan kan örnekleri ise eppendorf tüplerine ayrıldı ve örnekler çalışılana kadar Tıbbi Biyokimya A.D. 'da -80 °C' de saklandı.

3.5.2. Antropometrik ölçümler

Hastaların antropometrik ölçümleri hata oranını en aza indirmek amacıyla aynı araştırmacı tarafından yapıldı. Çalışmaya alınan bireylerin boy ölçümleri ayakkabıları çıkarılarak duvar tipi boy ölçer yardımı ile; ağırlıkları standart baskül ile üstteki fazla giysiler çıktıktan sonra ölçüldü. Hastaların beden kitle indeksi BKİ: $Ağırlık(kg)/Boy(m)^2$ formülü kullanılarak hesaplandı. BKİ 18,49 ve altında olan bireyler zayıf, 18,50–24,99 arasında olan bireyler normal kilolu, 25,00–29,99 arasında olan bireyler fazla kilolu, 30,0 ve üzerinde olan bireyler obez olarak değerlendirildi (WHO 2007). Bel çevresi arkus kostarum ile processus spina iliaca anterior superior arasındaki en dar çap kabul edilerek ölçüldü. Oda giysileri içinde, aç karnına, ayakkabıları olmadan ayakta ve normal bir ekspiryum yaptırdıktan sonra elastik olmayan bir mezura ile belirlendi. Üst ve alt ekstremitedeki kan basınçları OMRON M2® otomatik sfingomanometre cihazı ile hastalar sırtüstü yatar pozisyonda iken ölçüldü. Boy, kilo, bel çevreleri, üst ve alt ekstremiteden ölçülen sistolik kan basınçları anket formuna kaydedildi.

3.5.3. Bağımlılık düzeyinin değerlendirilmesi

Katılımcılardan sigara içen gruba bağımlılık düzeylerinin belirlenmesi amacıyla Fagerström Nikotin Bağımlılık Testi (FNBT) uygulandı. Test 6 sorudan oluşmaktaydı ve verilen cevaplara göre puanlama yapılarak katılımcıların bağımlılık skoru hesaplandı. Katılımcılar

bağımlılık skorlarına göre ; 0-2 puan : Çok az bağımlı, 3-4 puan : Az bağımlı, 5 puan : Orta derecede bağımlı, 6-7 puan : Yüksek derecede bağımlı, 8-10 puan : Çok yüksek derecede bağımlı , olmak üzere değerlendirildi (Heatherton 1991) (Tablo 4).

Tablo 4. Fagerström nikotin bağımlılık testine göre bağımlılık dereceleri

Toplam puan	Bağımlılık düzeyi
0-2 puan	Çok az bağımlı
3-4 puan	Az bağımlı
5 puan	Orta derecede bağımlı
6-7 puan	Yüksek derecede bağımlı
8-10 puan	Çok yüksek derecede bağımlı

3.5.4. Laboratuvar analizleri

Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Bilimsel Araştırma Projeleri (BAP) Koordinatörlüğü tarafından sağlanan maddi kaynak ile hastaların 12 saatlik açlık sonrası venöz kan örnekleri alındı. Alınan kan örnekleri Hettich Rotina 46R (Hettich Zentrifugen, Tuttlingen, Almanya) marka soğutmalı santrifüj cihazında 4⁰C, 1.000 devir hızında ve 10 dakika süreyle santrifüj edilerek serum örnekleri ayrıldı.

3.5.4.1. Biyokimyasal parametrelerin çalışılması

Serum örneklerinde açlık kan şekeri (heksokinaz metodu ile), trigliserid ve HDL kolesterol (enzimatik kolorimetrik metod ile), LDL kolesterol (Friedewal formülü ile), total kolesterol(kolesterol esteraz metodu ile), C-reaktif protein ve ürik asit parametreleri orijinal kitlerle standart otoanalizör metodlarına uygun olarak Abbott C-16000 otoanalizörü (Abbott Laboratories, Abbott Park, IL, ABD) kullanılarak spektrofotometrik yöntemle ölçüldü.

3.5.4.2. VEGF, IL-6 ve IL-10 düzeylerinin çalışılması

Serum örnekleri kapaklı mikrosantrifüj tüplerine alınarak VEGF, IL-6 ve IL-10 parametreleri çalışılincaya kadar New Brunswick U570 (New Brunswick Scientific, New Jersey, USA) buzdolabında -80 °C' de saklandı. Analiz öncesi oda sıcaklığında çözdürülen serum örnekleri vortekslendi. İnsan VEGF, IL-6 ve IL-10 serum seviyeleri ticari kitleri (Boster Biological Technology, California, ABD) ile üretici talimatlarına uygun olarak Enzyme Linked ImmunoSorbent Assay (ELISA) yöntemi ile ölçüldü. ELISA kitlerinin yıkama sürecinde

Biotek ELX 50 mikropate yıkayıcı (BioTek Instruments, Vermont, ABD) kullanıldı. Spektrofotometrik ölçümlerde Bio-rad Mikropate absorban okuyucu xMark (Bio-rad Laboratories, California, ABD) sistemi kullanılarak absorban konsantrasyon kalibrasyon grafiklerine göre sonuçlar hesaplandı.

3.5.4.3. Hematolojik parametrelerin çalışılması

Tam kan sayımı için; K-Edtalı tüplere alınan kanlar Mindray BC-6800 marka cihazda (Germany), patentli reaktiflerle reaksiyona girdikten sonra iki açıdan gelen lazer ışığı saçılımı ve floresan sinyaller kullanılarak ("SF Cube" yöntemiyle) 3 boyutlu olarak incelemeye alınmıştır.

Fibrinojen düzeyi ölçümleri fibrinojen 5 kiti kullanılarak (STAGO, Fransa), STA-R Evolution (STAGO, Fransa) cihazında clauss yöntemi ile çalışılmıştır.

Sedimentasyon mor kapaklı tüpe alınmış kanın (tercihen 2 cc minimum 1cc olacak şekilde) YHLO-biotech-vision-C marka cihazda, cihaz içerisinde 20 dakika mix işlemi yapılarak Westerngren yöntemi ile maximum 2 saat içerisinde labaratuvara ulaştırılarak çalışıldı.

3.6. Verilerin İstatistiksel Değerlendirilmesi

Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken, istatistiksel analizler için SPSS (Statistical Package for Social Sciences) 21.0 paket programı kullanıldı. Kategorik yapıdaki verilerin karşılaştırılmasında Ki-kare testi kullanıldı. Niceliksel verilerin ikili gruplarda karşılaştırılmasında; normal dağılım varsayımını karşılayanlarda Student-t testi, normal dağılım varsayımını karşılamayan ve çarpık dağılım gösterenlerde Mann-Whitney U testi kullanıldı. Cut-off değeri bulunmayan verilerin cut-off değerlerinin belirlenmesi için ROC analizi yapıldı. Sonuçlar %95'lik güven aralığında, anlamlılık $p < 0.05$ düzeyinde değerlendirildi. Parametreler arası korelasyon Pearson korelasyon analizi ile yapıldı. Korelasyon katsayısı (r) ; 0.00–0.24 arası zayıf, 0.25–0.49 arası orta, 0.50–0.74 arası güçlü, 0.75–1.00 arası çok güçlü ilişki olarak değerlendirildi.

4. BULGULAR

4.1. Katılımcıların sigara içme durumlarına göre sosyodemografik özelliklerinin karşılaştırılması

Çalışmamıza yaş ortalaması $35,83 \pm 13,11$ (min=18, max=80) yıl olan %21,4'ü (n=75) kadın, %78,6 (n=275) erkek 350 kişi katıldı. Sigara içen 175 kişinin %21,1'i (n=37) kadın, %78,9'i (n=138) erkekti. Sigara içen grubun yaş ortalaması $35,56 \pm 12,75$ yıl (min:18, max:77) idi. Sigara içmeyen grubun yaş ortalaması $36,10 \pm 13,49$ yıl (min:18, max:80) idi. Katılımcıların ortanca yaş değeri 32 olarak hesaplandı. Bu verilere göre sigara içen grubun %50,3'ü (n=88) 32 yaş ve altında, %49,7'si (n=87) 32 yaşın üzerinde idi. Sigara içmeyen grubun %50,9'u (n=89) 32 yaş ve altında, %49,1'i (n=86) 32 yaşın üzerinde idi. Katılımcılardan sigara içenlerin %68'i (n=119) evli, %29,7'si (n=52) bekar, %2,3'ü (n=4) dul idi. Sigara içmeyenlerin %68'si (n=119) evli, %31,4'ü (n=55) bekar, %0,6'sı (n=1) dul idi. Sigara içenlerin %22,9'sı (n=40) memur, %36,6'sı (n=64) işçi, %10,3'ü (n=18) emekli, %10,9'u (n=19) esnaf, %9,7'si (n=17) ev hanımı, %9,6'sı (n=17) öğrenci idi. Sigara içmeyenlerin %46,3'ü (n=81) memur, %6,9'u (n=12) işçi, %6,3'ü (n=11) emekli, %8'i (n=14) esnaf, %9,7'si (n=17) ev hanımı, %22,8'i (n=40) öğrenci idi. Katılımcılardan sigara içenlerin %0,5'i (n=1) okuryazar değil, %29,7'si (n=52) ilk-ortaokul mezunu, %34,9'u (n=61) lise mezunu, %34,9'u (n=61) üniversite mezunuydu. Sigara içmeyenlerin %1,1'i (n=2) okuryazar değil, %18,9'u (n=33) ilk-ortaokul mezunu, %25,7'si (n=45) lise mezunu, %54,3'ü (n=95) üniversite mezunuydu. Sigara içen grubun aile yapısına incelendiğinde, bireylerin %84'ü (n=147) çekirdek aile yapısında, %14,9'u (n=26) geniş aile yapısına sahip olup, %1,1'i (n=2) ise dağılmış aile kategorisinde yer almaktaydı. Sigara içmeyen grubun aile yapısına bakıldığında bireylerin %81,1'i (n=142) çekirdek aile yapısında, %18,9'u (n=33) geniş aile yapısında yer aldığı görüldü.

Tablo 5'te sigara içen ve içmeyen grubun sosyodemografik özellikleri görülmektedir. Gruplar istatistiksel olarak karşılaştırıldığında yaş (p=0,915), cinsiyet (p=0,896), medeni durum (p=1,000), meslek (p=0,072), aile yapısı (p=0,481), alkol kullanımı (p=0,081) açısından aralarında anlamlı bir ilişki bulunmadı. Eğitim durumuna bakıldığında ise eğitim düzeyi lise ve altı olanların %58,8'i (n=114) sigara içiyordu ve sigara içmeyenlerde eğitim düzeyi 2,219 kat daha yüksek bulundu [**OR=2,219, %95 CI; (1,443-3,412)**] ve bu yükseklik istatistiksel açıdan önemli idi (p<0,001) (Tablo 5).

Tablo 5. Katılımcıların sigara içme durumlarına göre sosyodemografik özelliklerin karşılaştırılması

PARAMETRELER	SİGARA İÇME DURUMU						χ^2	p
	Sigara içenler (n=175)		Sigara içmeyenler (n=175)		Toplam (n=350)			
	n	%	n	%	n	%		
Cinsiyet								
Kadın	37	49,3	38	50,7	75	100,0	0,017	0,896
Erkek	138	50,2	137	49,8	275	100,0		
Yaş dağılımı								
≤ 32 yaş	88	49,7	89	50,3	177	100,0	0,011	0,915
>32 yaş	87	50,3	86	49,7	173	100,0		
Medeni durum								
Evli	121	50,4	119	49,6	240	100,0	0,000	1,000
Evli olmayan	54	49,1	56	50,9	110	100,0		
Meslek								
Çalışıyor	123	53,5	107	46,5	230	100,0	3,246	0,072
Çalışmıyor	52	43,3	68	56,7	120	100,0		
Eğitim durumu								
Lise ve altı	114	58,8	80	41,2	194	100,0	13,369	0,000
Üniversite	61	39,1	95	60,9	156	100,0		
Aile yapısı								
Çekirdek	147	50,9	142	49,1	289	100,0	0,496	0,481
Geniş	28	45,9	33	54,1	61	100,0		
Alkol kullanımı								
Evet	19	65,5	10	34,5	29	100,0	3,045	0,081
Hayır	156	48,6	165	51,4	321	100,0		

4.2. Sigara içenlerin sigara içme durumunun değerlendirilmesi

Sigara içenlerin yaş ortalaması $35,56 \pm 12,75$ (min=18, max=77, ortanca=32) idi. Sigaraya başlama yaşı ortalama $16,36 \pm 4,69$ (min=7, max=48, ortanca=16) idi. Sigara içme süreleri değerlendirildiğinde ortalama sigara içme süresi $18,76 \pm 11,75$ yıl idi (min=2, max=60, ortanca=15). Sigara içenlerin Fagerström bağımlılık puanı ortalaması $5,85 \pm 2,44$ (min=0, max=10, ortanca=6) olarak bulundu. Sigara içenlerin ortalama paket/yılı $22,91 \pm 18,55$ (min=1, max=100, ortanca=18) idi. CO ölçümleri değerlendirildiğinde ortalama CO değeri $14,61 \pm 6,66$ (min=2, max=42, ortanca=12) idi. Günlük içilen sigara sayısı ortalaması $23,31 \pm 9,40$ (min=5, max=60, ortanca=20) idi (Tablo 6).

Tablo 6. Sigara içenlerin bazı özelliklerinin ortalama ve ortanca değerleri

PARAMETRELER	Ortalama±SD	Ortanca	Min	Max
Yaş	35,56 ±12,75	32	18	77
İlk sigara yaşı	16,36 ±4,69	16	7	48
Sigara içme süresi (yıl)	18,76±11,75	15	2	60
Fagerström puanı	5,85±2,44	6	0	10
Paket /yıl	22,91±18,55	18	1	100
CO ölçümleri (ppm)	14,61±6,66	14	2	42
Günlük içilen sigara sayısı	23,31±9,40	20	5	60

Fagerström bağımlılık testine göre sigara içenlerin bağımlılık durumları değerlendirildiğinde 21 kişinin (%12,0) çok az bağımlı, 31 kişinin (%17,7) az bağımlı, 15 kişinin (%8,6) orta derecede bağımlı, 55 kişinin (%31,4) yüksek derecede bağımlı, 53 kişinin (%30,3) çok yüksek derecede bağımlı olduğu görüldü (Tablo 7).

Tablo 7. Sigara içenlerin Fagerström nikotin bağımlılık testine göre bağımlılık durumunun değerlendirilmesi

Bağımlılık durumu	n	%
0-2 puan çok az bağımlı	21	12,0
3-4 puan az bağımlı	31	17,7
5 puan orta derece bağımlı	15	8,6
6-7 puan yüksek derece bağımlı	55	31,4
8-10 puan çok yüksek derece bağımlı	53	30,3

Sigara içenlerin cinsiyetlerine göre sigara içme durumları karşılaştırıldığında kadınların yaş ortalaması $35,97 \pm 12,01$ (min=19, max=61), erkeklerin yaş ortalaması $35,45 \pm 12,98$ (min=18, max=77) idi. İlk sigaraya başlama yaşı kadınlarda ortalama $18,89 \pm 4,05$ (min=13, max=32) erkeklerde ortalama $15,68 \pm 4,63$ (min=7, max=48) olup, iki grup karşılaştırıldığında erkeklerde ilk sigaraya başlama yaşı anlamlı derecede daha düşüktü ($p < 0,001$). Sigara içme süreleri değerlendirildiğinde ortalama sigara içme süresi kadınlarda $15,51 \pm 9,31$ (min=2, max=37), erkeklerde $19,63 \pm 12,20$ (min=3, max=60) idi. Araştırmamızda sigara içen kadınların Fagerström bağımlılık puanı ortalaması $4,97 \pm 2,30$ (min=1, max=9) bulundu. Sigara içen erkeklerin Fagerström bağımlılık puanı ortalaması ise $6,08 \pm 2,43$ (min=0, max=10,) olup, iki grup karşılaştırıldığında erkeklerde Fagerström bağımlılık puanı anlamlı derecede daha yüksekti ($p < 0,001$). Sigara içenlerde ortalama paket/yılı karşılaştırıldığında kadınlarda $13,90 \pm 10,19$ (min=1, max=40), erkeklerde $25,33 \pm 19,54$ (min=2, max=100) olup, erkeklerde paket/yıl değeri anlamlı derecede daha yüksekti ($p < 0,001$). CO ölçümleri değerlendirildiğinde kadınlarda ortalama CO değeri $12,75 \pm 7,72$ (min=0, max=42) erkeklerde $15,11 \pm 6,28$ (min=0, max=34) idi. Araştırmamızda günlük içilen sigara sayısı değerlendirildiğinde kadınlarda ortalama $16,18 \pm 5,80$ (min=5, max=30), erkeklerde ortalama $15,11 \pm 6,28$ (min=8, max=60) bulundu. İki grup karşılaştırıldığında günlük içilen sigara sayısı erkeklerde kadınlara oranla anlamlı derecede daha yüksekti ($p < 0,001$) (Tablo 8).

Tablo 8. Sigara içenlerin cinsiyetlerine göre sigara içme durumlarının karşılaştırılması

PARAMETRELER	CİNSİYET		Z	p
	Kadın Ortanca (min-max)	Erkek Ortanca (min-max)		
Yaş	34 (19-61)	32 (18-77)	-0,439	0,661
İlk sigara yaşı	18 (13-32)	15 (7-48)	5,781	0,000
Sigara içme süresi	15 (2-37)	17 (3-60)	1,810	0,070
Paket/yıl	14 (1-40)	20 (2-100)	3,726	0,000
Fagerström puanı	5 (1-9)	6,5 (0-10)	17,161	0,000
Günde kaç sigara	15 (5-30)	25 (8-60)	5,781	0,000
CO ölçümleri (ppm)	2 (0-42)	2 (0-34)	-0,609	0,543

4.3. Daha önce sigarayı bırakmayı denemiş olanların değerlendirilmesi

Hayatının herhangi bir döneminde sigarayı bırakmayı denemiş ve/veya bir süre sigara içmemiş olanlar değerlendirildiğinde (n=118), bu bireylerin %47,4'ü (n=83) sağlık problemleri nedeniyle, %10,3'ü (n=18) ekonomik problemleri nedeniyle, %9,7'si (n=17) sosyal problemler nedeniyle (eşi, çocuğu, yakınları istemiş) sigarayı bıraktığı kaydedildi. Sigarayı bırakma şekilleri sorgulandığında ise %47,4'ü (n=83) birden bire, %2,9'u (n=5) nikotin bandı/cikleti ile, %4,0'ü (n=7) zyban ile, %4,1'i champix ile, %2,9'u akupunktur ile, %1,1'i SSRI/cipralelex vb. antidepresan kullanarak bıraktığı öğrenildi (Tablo 9).

Tablo 9. Sigara bırakmayı deneyenlerin sigarayı bırakma nedeni ve yöntemleri

PARAMETRELER	n	%
Sigarayı niçin bıraktınız?		
Sağlık problemleri	83	47,4
Ekonomik problemler	18	10,3
Sosyal nedenler (eşi, çocuğu istemiş)	17	9,7
Sigarayı nasıl bıraktınız?		
Birdenbire	83	47,4
Nikotin bandı/cikleti ile	5	2,9
Zyban ile	7	4,0
Champix ile	16	9,1
Akupunktur ile	5	2,9
SSRI/cipralelex vb antidepresan kullanarak	2	1,1

4.4. Sigara içen ve içmeyenlerde laboratuvar bulgularının ortalama değerleri

Sigara içen ve içmeyen bireylerde biyokimyasal parametrelerden AKŞ, LDL, HDL, TG, T.kolesterol, CRP ve ürik asit değerleri Tablo 10'da görülmektedir. Buna göre sigara içen ve içmeyen gruplar AKŞ (p=0,319), LDL (p=0,368), HDL (p=0,527), TG (p=0,128), T.kolesterol (p=0,847) değerleri açısından karşılaştırıldığında iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı. Sigara içenlerle içmeyenlerin CRP ve ürik asit düzeyleri karşılaştırıldığında ise sigara içenlerde CRP (**p=0,001**) ve ürik asit (**p=0,012**) düzeyleri anlamlı derecede düşük bulundu (Tablo 10).

Tablo 10. Sigara içen ve içmeyenlerde biyokimyasal parametrelerin karşılaştırılması

PARAMETRELER	SİGARA İÇME DURUMU		Z	p
	Sigara içen Ortanca (min-max)	Sigara içmeyen Ortanca (min-max)		
AKŞ (mg/dL)	93,0 (70-480)	93,0 (67-177)	-0,998	0,319
LDL (mg/dL)	110,7 (43,3-259,8)	113,2 (38,1-209)	-0,900	0,368
HDL (mg/dL)	44,0 (12-66,4)	43,1 (27,3-69,6)	-0,633	0,527
TG (mg/dL)	131,0 (39-882)	117,0 (41-709)	-1,521	0,128
T.kolesterol (mg/dL)	183 (70-321)	186 (88-294)	-0,193	0,847
CRP (mg/dL)	2,0 (1-38)	2,0 (1,2-16)	-3,272	0,001
Ürik asit (mg/dL)	5,7 (2,3-9,5)	5,3 (2,5-9,9)	-2,510	0,012

Sigara içen ve içmeyenlerde hematolojik parametrelerden WBC, nötrofil, lenfosit, RBC, HGB, HCT, MCV, MCH, MCHC, trombosit, MPV, ESR, fibrinojen ; büyüme faktörlerinden VEGF ; sitokinlerden IL-6 ve IL-10 değerleri Tablo 11’de görülmektedir. Buna göre sigara içen ve içmeyenler RBC (p=0,603), MCHC (p=0,239), trombosit (p=0,720), MPV (p=0,888), ESR (p=0,079) ve fibrinojen (p=0,499) değerleri açısından karşılaştırıldığında iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu. Sigara içenlerle içmeyenlerin WBC (p<0,001), nötrofil (p=0,003), lenfosit (p<0,001), HGB (p=0,004), HCT (p=0,012), MCV (p=0,007), MCH (p=0,001) düzeyleri karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki mevcuttu. Sigara içmeyenlerde WBC, nötrofil, lenfosit, HGB, HCT, MCV, MCH düzeyleri anlamlı derecede düşük bulundu. Sigara içenlerle içmeyenlerin VEGF, IL-6, IL-10 parametreleri karşılaştırıldığında sigara içenlerde VEGF (p<0,001) ve IL-6 (p<0,001) düzeyleri anlamlı derecede daha yüksek bulundu. IL-10 düzeyleri ise sigara içmeyenlerde daha yüksekti ve bu yükseklik istatistiksel olarak önemliydi (p<0,001) (Tablo 11).

Tablo 11. Sigara içen ve içmeyenlerde hematolojik parametrelerin karşılaştırılması

PARAMETRELER	SİGARA İÇME DURUMU		Z	p
	İçiyor Ortanca (min-max)	İçmiyor Ortanca (min-max)		
WBC (10 ³ /ml)	8,3 (4,2-19)	7,3 (4-15,4)	-3,972	0,000
Nötrofil (10 ³ /ml)	4,5 (1,7-13,7)	4,2 (1,9-11,2)	-2,961	0,003
Lenfosit (10 ³ /ml)	2,7 (1,2-9,6)	2,3 (1-4,7)	-4,282	0,000
RBC (10 ⁶ /ul)	5,4 (3,9-6,5)	5,4 (3-6,50)	-0,519	0,603
HGB (g/dL)	15,8 (10,1-18,9)	15,2 (9,1-17,7)	-2,909	0,004
HCT (%)	45,4 (31,5-54,8)	44,3 (27,8-51,1)	-2,524	0,012
MCV (fL)	84,9 (71,9-96)	84,2 (51,5-97,8)	-2,687	0,007
MCH (pg)	29,4 (22,8-33,9)	29 (15,8-37)	-3,178	0,001
MCHC (g/dL)	34,5 (24,8-37,7)	34,4 (24,1-39,9)	-1,178	0,239
Trombosit (10 ³ /ul)	252 (135-576)	244 (124-420)	-0,358	0,720
MPV (fL)	10,3 (8,5-13,9)	10,4 (6,8-14,1)	-0,141	0,888
ESR (mm/h)	4 (1-140)	3 (1-74)	-1,757	0,079
Fibrinojen (mg/dL)	293 (67-633)	292 (140-552)	-0,677	0,499
VEGF (pg/mg)	54,9 (27,7-155,2)	29,7 (18,3-83)	-13,799	0,000
IL-6 (pg/mg)	16,2 (4,8-172,2)	4,3 (2,5-61)	-14,837	0,000
IL-10 (pg/mg)	5,5 (4,2-24,9)	11,1 (3,2-90,5)	-10,899	0,000

Çalışmamızda sigara içme durumu ile VEGF düzeyi arasında anlamlı bir ilişki mevcuttu. Sigara içen kişilerde VEGF seviyesi, içmeyen kişilere göre anlamlı olarak fazla idi ($\chi^2=184,42$, $p<0,001$). VEGF düzeyi, sigara içen kişilerde sigara içmeyen kişilere göre 39,855 kat daha fazla idi [OR=39,855, %95 CI; (21,635-73,419)], bu yükseklik istatistiksel olarak çok önemli idi (Tablo 12).

Çalışmamızda sigara içme durumu ile IL-6 düzeyi arasında anlamlı bir ilişki mevcuttu. Sigara içen kişilerde IL-6 seviyesi, içmeyen kişilere göre anlamlı olarak fazla idi ($\chi^2=116,58$, $p<0,001$). IL-6 düzeyi, sigara içen kişilerde sigara içmeyen kişilere göre 250,537 kat daha fazla idi [OR=250,537, %95 CI; (102,794-610,624)], bu yükseklik istatistiksel olarak çok önemli idi (Tablo 12).

Çalışmamızda sigara içme durumu ile IL-10 düzeyi arasında anlamlı bir ilişki mevcuttu. Sigara içmeyen kişilerde IL-10 seviyesi, içen kişilere göre anlamlı derecede fazla idi ($\chi^2=116,58$, $p<0,001$). IL-10 düzeyi, sigara içmeyen kişilerde sigara içen kişilere göre

13,911 kat daha fazla idi [OR=13,911, %95 CI; (8,327-23,239)], bu yükseklik istatistiksel olarak çok önemli idi (Tablo 12).

Tablo 12. Sigara içen ve içmeyen bireylerde bazı parametrelerin karşılaştırılması

PARAMETRELER		OR	%95 güven aralığı		p
			Alt sınır	Üst sınır	
VEGF	Sigara içmiyor	1	21,635	73,419	<0,001
	Sigara içiyor	39,855			
IL-6	Sigara içmiyor	1	102,794	610,624	<0,001
	Sigara içiyor	250,537			
IL-10	Sigara içiyor	1	8,327	23,239	<0,001
	Sigara içmiyor	13,911			

4.5. Kadın ve erkeklerde laboratuvar bulgularının ortalama değerleri

Kadın ve erkeklerde bazı biyokimyasal parametreler Tablo 13'te gösterilmiştir. Cinsiyetlere göre bazı biyokimyasal parametreler karşılaştırıldığında AKŞ (p=0,190), LDL (p=0,361), CRP (p=0,536) ve T. kolesterol (p=0,726) değerleri arasında aralarında anlamlı bir ilişki bulunmadı. HDL (p<0,001) düzeyi kadınlarda erkeklere göre, TG (p<0,001) ve ürik asit (p<0,001) düzeyleri ise erkeklerde kadınlara göre anlamlı derecede yüksekti (Tablo 13).

Tablo 13. Katılımcıların cinsiyetlerine göre biyokimyasal parametrelerinin karşılaştırılması

PARAMETRELER	CİNSİYET		Z	p
	Kadın Ortanca (min-max)	Erkek Ortanca (min-max)		
AKŞ (mg/dL)	92 (71-122)	94 (67-480)	1,310	0,190
LDL (mg/dL)	113,5 (51,3-219,10)	111,8 (38,1-259,8)	0,914	0,361
HDL (mg/dL)	49,3 (31,2-66,4)	42,7 (12-69,6)	6,237	0,000
TG (mg/dL)	101(39-469)	134(46-882)	4,392	0,000
CRP (mg/dL)	2 (1-160)	2 (1-138)	0,619	0,536
T.kolesterol (mg/dL)	183 (100-294)	184 (5,5-321)	0,350	0,726
Ürik asit (mg/dL)	4,2 (2,3-9)	5,8 (2,5-9,9)	7,754	0,000

Kadın ve erkeklerde hematolojik parametreler, büyüme faktörleri ve sitokin düzeyleri Tablo 14'te gösterilmiştir. Cinsiyetlere göre hematolojik parametreler karşılaştırıldığında RBC

($p<0,001$), HGB ($p<0,001$), HCT ($p<0,001$) ve MCHC ($p<0,001$) düzeyleri erkeklerde kadınlara göre anlamlı derecede daha yüksek bulundu. Trombosit ($p<0,001$), MPV ($p=0,015$), ESR ($p<0,001$) ve fibrinojen ($p=0,002$) düzeyleri ise kadınlarda erkeklere göre anlamlı derecede yüksekti. VEGF, IL-6, IL-10 düzeyleri de erkeklerde kadınlara göre daha yüksek bulundu fakat bu yükseklik istatistiksel olarak anlamlı değildi. Diğer hematolojik parametreler karşılaştırıldığında ise cinsiyetler arasında anlamlı bir fark saptanmadı ($p>0,05$) (Tablo 14).

Tablo 14. Katılımcıların cinsiyetlerine göre hematolojik parametrelerinin karşılaştırılması

PARAMETRELER	CİNSİYET		Z	p
	Kadın Ortanca (min-max)	Erkek Ortanca (min-max)		
WBC ($10^3/ml$)	7,7 (4-14,8)	8 (4,1-19)	0,905	0,366
Nötrofil ($10^3/ml$)	4,5 (1,9-9,8)	4,3 (1,7-13,7)	0,431	0,667
Lenfosit ($10^3/ml$)	2,3 (1,1-4)	2,5 (1-9,6)	1,369	0,171
RBC ($10^6/ul$)	4,8 (3-6,10)	5,5 (3,9-6,5)	10,140	0,000
HGB (g/dL)	13,7 (9,1-16,3)	15,8 (10,1-18,9)	10,904	0,000
HCT (%)	40,3 (27,8-47,3)	45,7 (31,5-54,8)	10,850	0,000
MCV (fL)	85,5 (51,5-97,8)	84,3 (63,10-95,2)	1,740	0,082
MCH (pg)	28,8 (15,8-37)	29,3 (19,9-33,9)	0,858	0,391
MCHC (g/dL)	34 (24,1-39,9)	34,6 (24,8-37,7)	4,263	0,000
Trombosit ($10^3/ul$)	267 (168-421)	243 (124-576)	3,563	0,000
MPV (fL)	10,7 (8,5-14,1)	10,2 (6,80-13,9)	2,433	0,015
ESR (mm/h)	9 (1-60)	2 (1-140)	6,631	0,000
Fibrinojen (mg/dL)	303 (142-552)	286 (67-633)	3,146	0,002
VEGF (pg/mg)	37,3 (23,2-123,3)	39,9 (18,3-155,2)	0,369	0,712
IL-6 (pg/mg)	11,9 (2,5-61)	13,4 (2,50-172,2)	0,547	0,585
IL-10 (pg/mg)	6,6 (3,2-81,8)	7,1 (3,5-90,5)	1,068	0,285

4.6. Sigara içen ve içmeyenlerde bazı parametrelerin karşılaştırması

Sigara içen ve içmeyen bireylerin; yaş, AKŞ, T.kolesterol, TG, VEGF, IL-6, IL-10, BKİ, FEV1/FVC değerleri Tablo 15'te gösterilmiştir. Sigara içen ve içmeyen bireyler yaş ($p=0,915$), AKŞ ($p=0,136$), T.kolesterol ($p=0,736$), TG ($p=0,057$), BKİ ($p=0,070$) parametrelerine göre gruplara ayrılıp karşılaştırıldığında aralarında anlamlı bir ilişki

bulunmadı. VEGF ($\chi^2 = 184,42$, $p < 0,001$), IL-6 ($\chi^2 = 271,12$, $p < 0,001$), IL-10 ($\chi^2 = 116,58$, $p < 0,001$) parametreleri karşılaştırıldığında ise VEGF $\geq 39,3$ (yüksek) bireylerin %85,5'i (n=153), IL-6 $\geq 39,3$ (yüksek) bireylerin %93,3'ü (n=166), IL-10 $\leq 6,90$ (düşük) bireylerin %78,9'u (n=138) sigara içiyordu ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı idi. Sigara içen ve içmeyenlerde FEV1/FVC karşılaştırıldığında FEV1/FVC < 80 (obstriksiyon) olan bireylerin %74,5'i (n=35), FEV1/FVC ≥ 80 (normal veya restriksiyon) olan bireylerin %46,2'si sigara içiyordu. Buna göre FEV1/FVC < 80 (obstriksiyon) olan grupta sigara içme sıklığı anlamlı derecede yüksekti ($\chi^2 = 13,001$, $p < 0,001$) ve sigara içenlerde obstriksiyon 3,396 kat daha fazla görülmekteydi [**OR**=3,396, **%95 CI**; (1,697-6,794)] (Tablo 15).

Tablo 15. Sigara içen ve içmeyenlerde bazı parametrelerin karşılaştırılması

PARAMETRELER	SİGARA İÇME DURUMU						χ^2	p
	İçiyor		İçmiyor		Total			
	n	%	n	%	n	%		
YAŞ								
≥ 32 yaş	88	49,7	89	50,3	177	100,0	0,011	0,915
< 32 yaş	87	50,3	86	49,7	173	100,0		
AKŞ (mg/dL)								
< 100 normal	138	52,3	126	47,7	264	100,0	2,220	0,136
≥ 100 diyabetik	37	43,0	49	57,0	86	100,0		
T.kolesterol (mg/dL)								
< 200 normal	113	49,3	116	50,7	229	100,0	0,114	0,736
≥ 200 yüksek	62	51,2	59	48,8	121	100,0		
TG (mg/dL)								
< 150 normal	104	46,0	122	54,0	226	100,0	4,057	0,057
≥ 150 yüksek	71	57,3	53	42,7	124	100,0		
VEGF (pg/dL)								
< 39 iyi	22	12,9	149	87,1	171	100,0	184,42	0,000
≥ 39 yüksek	153	85,5	26	14,5	179	100,0		
IL-6 (pg/dL)								
$< 12,85$ iyi	9	5,2	163	94,8	172	100,0	271,12	0,000
$\geq 12,85$ kötü	166	93,3	12	6,7	178	100,0		
IL-10 (pg/dL)								
$> 6,90$ iyi	37	21,1	138	78,9	175	100,0	116,58	0,000
$\leq 6,90$ kötü	138	78,9	37	21,1	175	100,0		
BKİ kg/m²								
$< 18,5$ zayıf	6	50,0	6	50,0	12	100,0	7,076	0,070
18,5-24,99 normal kilolu	101	56,7	77	43,3	178	100,0		
25,0-29,99 fazla kilolu	44	44,0	56	56,0	100	100,0		
≥ 30 obez	24	40,0	36	60,0	60	100,0		
FEV1/FVC								
< 80 obstriksiyon	35	74,5	12	25,5	47	100,0	13,001	0,000
≥ 80 normal/restriksiyon	140	46,2	163	53,8	303	100,0		

4.10. Sigara içen ve içmeyen erkeklerde bazı parametrelerin karşılaştırması

Sigara içen ve içmeyen erkeklerde bazı hematolojik ve biyokimyasal parametreler Tablo 16 ve Tablo 17'de görülmektedir. Buna göre sigara içen ve içmeyen erkekler AKŞ (p=0,459), LDL (p=0,284), HDL (p=0,535), T.kolesterol (p=0,481), CRP (p=0,106), RBC (p=0,273), MCV (p=0,135), MCHC (p=0,397), trombosit (p=0,584), MPV (p=0,917), fibrinojen (p=0,611) değerleri açısından karşılaştırıldığında iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı. WBC (**p<0,001**), nötrofil (**p=0,001**), lenfosit (**p<0,001**), HGB (**p=0,001**), MCH (**p=0,021**), ESR (**p=0,004**), TG (**p=0,040**) ve ürik asit (**p=0,008**) düzeyleri sigara içenlerde anlamlı derecede yüksek bulundu (Tablo 16 ve Tablo 17).

Tablo 16. Sigara içen ve içmeyen erkeklerde bazı hematolojik ve biyokimyasal parametrelerin karşılaştırılması

PARAMETRELER	ERKEKLERDE SİGARA İÇME DURUMU		Z	p
	Sigara içen Ortanca (min-max)	Sigara içmeyen Ortanca (min-max)		
WBC (10 ³ /ml)	8,5 (4,2-19)	7,3 (4,1-15,4)	3,898	0,000
Nötrofil (10 ³ /ml)	4,5 (1,7-13,7)	4,1 (2,1-11,2)	3,260	0,001
Lenfosit (10 ³ /ml)	2,7(1,2-9,6)	2,4 (1-4,7)	3,558	0,000
RBC (10 ⁶ /ul)	5,5 (4,4-6,5)	5,5 (3,9-6,5)	1,097	0,273
HGB (g/dL)	16,1 (10,1-18,9)	15,6 (11,6-17,7)	3,232	0,001
MCV (fL)	84,45 (71,9-95,2)	84,2 (63,1-94,0)	1,496	0,135
MCH (pg)	29,4 (22,8-33,9)	29,0 (19,9-32,1)	2,307	0,021
MCHC (g/dL)	34,7 (24,8-37,7)	34,6 (31,5-37,0)	0,847	0,397
Trombosit (10 ⁶ /ul)	247,5 (135-576)	239 (124-413)	0,548	0,584
MPV (fL)	10,2 (8,6-13,9)	10,3 (6,8-12,9)	0,104	0,917
ESR (mm/h)	3 (1-140)	2 (1-74)	2,890	0,004
Fibrinojen (mg/dL)	285,5 (67-633)	286 (140-517)	0,508	0,611
AKŞ (mg/dL)	94,0 (70-480)	94 (67-177)	0,740	0,459
CRP (mg/dL)	2 (1-38)	2 (1,2-35,7)	1,615	0,106
Ürik asit (mg/dL)	6 (2,7 -9,5)	5,5 (2,5-9,9)	2,636	0,008
T.kolesterol (mg/dL)	182 (5,5-321)	188 (88-274)	0,705	0,481
TG (mg/dL)	139 (46-882)	122 (49-709)	2,050	0,040

Tablo 17. Sigara içen ve içmeyen erkeklerde bazı hematolojik ve biyokimyasal parametrelerin karşılaştırılması

PARAMETRELER	ERKEKLERDE SİGARA İÇME DURUMU		t	p
	Sigara içen Ortalama±SD	Sigara içmeyen ortalama±SD		
HDL (mg/dL)	42,56±7,52	43,14±7,80	0,622	0,535
LDL (mg/dL)	111,60±35,80	115,97±31,56	1,073	0,284
HCT (%)	46,08±3,13	45,14±2,68	2,666	0,008

Sigara içen ve içmeyen erkekler sosyodemografik özellikler açısından karşılaştırıldığında aralarında anlamlı bir ilişki bulunmadı ($p>0,05$). Sigara içen ve içmeyen erkeklerde; VEGF ≥ 39 yüksek olanların %83,2'si ($n=119$), IL-6'sı $\geq 12,85$ kötü olanların %93'ü ($n=133$), IL-10 $\leq 6,90$ kötü olanların %80,9'u ($n=110$), bel çevresi >102 cm (yüksek) olanların %60,9'u ($n=42$) sigara içiyordu. Her iki grubun VEGF, IL-6, IL-10 ve bel çevresi parametreleri karşılaştırıldığında sigara içen erkeklerin VEGF ($p<0,001$), IL-6 ($p<0,001$) ve bel çevreleri ($p=0,040$) sigara içmeyen erkeklere oranla anlamlı derecede yüksek bulunurken; IL-10 ($p<0,001$) düzeyleri ise sigara içmeyenlerde anlamlı derecede daha yüksekti (Tablo 18).

Tablo 18. Sigara içen ve içmeyen erkeklerde VEGF, IL-6, IL-10 ve bel çevresi düzeylerinin karşılaştırılması

PARAMETRELER	ERKEKLERDE SİGARA İÇME DURUMU						χ^2	p
	İçiyor		İçmiyor		Total			
	n	%	n	%	n	%		
VEGF (pg/dL)								
<39 iyi	19	14,4	113	85,6	132	100,0	130,049	
≥ 39 yüksek	119	83,2	24	16,8	143	100,0		
IL-6 (pg/dL)								
<12,85 iyi	5	3,8	127	96,2	132	100,0	218,554	
$\geq 12,85$ kötü	133	93,0	10	7,0	143	100,0		
IL-10 (pg/dL)								
>6,90 iyi	28	20,1	111	79,9	139	100,0	101,441	
$\leq 6,90$ kötü	110	80,9	26	19,1	136	100,0		
Bel çevresi (cm)								
≤ 102 normal	96	46,6	110	53,4	206	100,0	4,209	
>102 yüksek	42	60,9	27	39,1	69	100,0		

4.10. SİGARA İÇEN VE İÇMEYEN KADINLARDA BAZI PARAMETRELERİN KARŞILAŞTIRMASI

Sigara içen ve içmeyen kadınlarda bazı hematolojik ve biyokimyasal parametreler Tablo 19 ve Tablo 20'de görülmektedir. Buna göre sigara içen ve içmeyen kadınlar AKŞ

(p=0,445), LDL (p=0,442), HDL (p=0,091), T.kolesterol (p=0,514), TG (p=0,592), ürik asit (p=0,742), WBC (p=0,254), nötrofil (p=0,836), RBC (p=0,488), MCHC (p=0,201), trombosit (p=0,696), MPV (p=0,706), ESR (p=0,081), fibrinojen (p=0,857) değerleri açısından karşılaştırıldığında iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı. Lenfosit (p=0,012), HGB (p=0,024), HCT (p=0,027), MCH (p=0,022), MCV (p=0,004) düzeyleri sigara içenlerde; CRP (p<0,001) düzeyi ise sigara içmeyenlerde anlamlı derecede yüksek bulundu (Tablo 29 ve Tablo 30).

Tablo 19. Sigara içen ve içmeyen kadınlarda bazı hematolojik ve biyokimyasal parametrelerin karşılaştırılması

PARAMETRELER	KADINLARDA SİGARA İÇME DURUMU		Z	p
	Sigara içen Ortanca (min-max)	Sigara içmeyen Ortanca (min-max)		
WBC (10 ³ /ml)	7,8 (4,7-14,8)	7,3 (4-14,3)	1,140	0,254
Nötrofil (10 ³ /ml)	4,3 (2,2-9,1)	4,5 (1,9-9,8)	0,207	0,836
Lenfosit (10 ³ /ml)	2,7(1,7-4)	2,2 (1,1-3,9)	2,509	0,012
MCV (fL)	86,7 (79,6-96,0)	84,3 (51,5-97,8)	2,877	0,004
MCH (pg)	29,3 (26,4-33,0)	28,7 (15,8-37,0)	2,290	0,022
MCHC (g/dL)	34,2 (32,4-33,0)	33,8 (24,1-39,9)	1,278	0,201
MPV (fL)	10,5 (8,5-12,8)	10,75 (8,9-14,1)	0,377	0,706
ESR (mm/h)	7 (1-39)	11,5 (1-60)	1,746	0,081
Fibrinojen (mg/dL)	300 (212-500)	312,5(142-552)	0,180	0,857
AKŞ (mg/dL)	92,0 (71-104)	91 (82-122)	0,764	0,445
CRP (mg/dL)	2 (1,0-9,0)	2 (1,7-160,0)	3,807	0,000
Ürik asit (mg/dL)	4,2 (2,3 -9,0)	4,15 (2,8-7,0)	0,329	0,742
TG (mg/dL)	97 (39-220)	104,5 (41-469)	0,535	0,592

Tablo 20. Sigara içen ve içmeyen kadınlarda bazı hematolojik ve biyokimyasal parametrelerin karşılaştırılması

PARAMETRELER	KADINLARDA SİGARA İÇME DURUMU		t	p
	Sigara içen Ortalama±SD	Sigara içmeyen Ortalama±SD		
RBC (10 ⁶ /ul)	4,74±0,33	4,81±0,50	0,697	0,488
HGB (g/dL)	13,98±0,95	13,36±1,33	2,308	0,024
HCT (%)	41,03±2,74	39,37±3,54	2,258	0,027
Trombosit (10 ³ /ul)	276±606	282±659	0,393	0,696
T.kolesterol (mg/dL)	192,35±42,40	185,89±42,89	0,655	0,514
HDL (mg/dL)	51,57±7,38	48,28±9,11	1,715	0,091
LDL (mg/dL)	120,78±34,48	114,85±31,90	0,773	0,442

Sigara içen ve içmeyen kadınlar sosyodemoğrafik özellikler açısından karşılaştırıldığında aralarında anlamlı bir ilişki bulunmadı. VEGF \geq 39 yüksek olanların %94,4'ü (n=34), IL-6'sı \geq 12,85 kötü olanların %94,3'ü (n=33), IL-10 \leq 6,90 kötü olanların %71,8'i (n=28), bel çevresi $>$ 88 cm (yüksek) olanların %33'ü (n=10) sigara içiyordu. Her iki grubun VEGF, IL-6, IL-10 ve bel çevresi parametreleri karşılaştırıldığında sigara içen kadınlarda VEGF (**p<0,001**) ve IL-6 (**p<0,001**) düzeyleri daha yüksek; IL-10 (**p<0,001**) düzeyleri ve bel çevreleri (**p=0,024**) ise daha düşük idi. Bu ilişki istatistiksel olarak önemli idi (Tablo 21).

Tablo 21. Sigara içen ve içmeyen kadınlarda VEGF, IL-6, IL-10, bel çevresi düzeylerinin karşılaştırılması

PARAMETRELER	KADINLARDA SİGARA İÇME DURUMU						χ^2	p
	İçiyor		İçmiyor		Total			
	n	%	n	%	n	%		
VEGF (pg/dL)								
<39 iyi	3	7,7	36	92,3	39	100,0	56,364	0,000
\geq 39 yüksek	34	94,4	2	5,6	36	100,0		
IL-6 (pg/dL)								
<12,85 iyi	4	10,0	36	90,0	40	100,0	53,053	0,000
\geq 12,85 kötü	33	94,3	2	5,7	35	100,0		
IL-10 (pg/dL)								
>6,90 iyi	9	25,0	27	75,0	36	100,0	16,400	0,000
\leq 6,90 kötü	28	71,8	11	28,2	39	100,0		
Bel çevresi (cm)								
\leq 88 normal	27	60,0	18	40,0	45	100,0	5,121	0,024
>88 yüksek	10	33,3	20	66,7	30	100,0		

4.11. BAZI PARAMETRELER ARASINDAKİ KORELASYONLAR

4.11.1. VEGF ile inflamatuvar ve antiinflamatuvar belirteçler arasındaki korelasyonlar

VEGF ile inflamatuvar ve antiinflamatuvar belirteçler arasındaki korelasyonlar Tablo 22'de gösterilmiştir. Buna göre; VEGF ile IL-6 düzeyleri arasında pozitif yönde orta derecede bir korelasyon bulundu (**r=0,486, p<0,001**). VEGF ile IL-10 arasında negatif yönde zayıf derecede bir korelasyon olduğu görüldü (**r=-0,210, p<0,001**). IL-6 ile IL-10 arasında negatif yönde zayıf derecede bir korelasyon bulunmaktaydı. (**r=-0,185, p=0,001**). ESR ile CRP arasında pozitif yönde orta derecede bir korelasyon vardı (**r=0,276, p<0,001**). IL-10 ile CRP arasında pozitif yönde orta derecede bir korelasyon bulunmakta idi (**r=0,332, p<0,001**). Fibrinojen ile ESR arasında pozitif yönde zayıf derecede bir korelasyon mevcuttu. (**r=0,185,**

p=0,001). Fibrinojen ile CRP arasında pozitif yönde zayıf derecede bir korelasyon vardı (**r=0,162, p=0,002**). VEGF ile fibrinojen arasında pozitif yönde zayıf derecede bir korelasyon mevcuttu (**r=0,154, p=0,004**).

Tablo 22. VEGF ile inflamatuvar ve antiinflamatuvar belirteçler arasındaki korelasyonlar

PARAMETRELER		1.ESR	2.CRP	3.VEGF	4.IL-6	5.IL-10	6.Fibrinojen
1.ESR		1					
2.CRP	r	0.276**	1				
	p	0,000					
3.VEGF	r	-0.023	-0.040	1			
	p	0.671	0.453				
4.IL-6	r	-0.020	-0.073	0.486**	1		
	p	0.707	0.173	0,000			
5.IL-10	r	0.075	0.332**	-0.210**	-0.185**	1	
	p	0.160	0,000	0,000	0,001		
6.Fibrinojen	r	0.185	0.162**	0.154**	0.058	-0.021	1
	p	0,001	0,002	0,004	0.278	0.699	

r: korelasyon katsayısı

** Korelasyon 0,01 seviyesinde önemlidir.

4.11.2. Sigara içenlerde bazı parametreler arasındaki korelasyonlar

Sigara içenlerde bazı parametreler arasındaki korelasyonlar Tablo 23'de gösterilmiştir. Sigara paket/yıl ile Fagerstöm bağımlılık puanı arasında pozitif yönde orta derecede bir korelasyon olduğu görüldü (**r=0,292, p<0,001**). Sigara paket/yıl ile sigara içme süresi arasında pozitif yönde çok yüksek derecede bir korelasyon bulunmaktaydı (**r=0,813, p<0,001**). CO düzeyi ile Fagerström bağımlılık puanı arasında pozitif yönde orta derecede bir korelasyon bulunmakta idi (**r=0,802, p<0,001**). CO düzeyi ile ilk sigara yaşı ve sigara içme süresi arasında negatif yönde zayıf derecede bir korelasyon mevcuttu (sırasıyla **r=-0,172, p=0,023; r=-0,163, p=0,031**) (Tablo 33).

Tablo 23. Sigara içenlerde bazı parametreler arasındaki korelasyonlar

PARAMETRELER		1	2	3	4	5	6
1.Fagerström puanı		1					
2.İlk sigara yaşı	r	-0,132	1				
	p	0,082					
3.Sigara içme süresi (yıl)	r	-0,025	-0,078	1			
	p	0.740	0.307				
4.Sigara paket/yıl	r	0,292**	-0,136	0,813**	1		
	p	0,000	0,072	0,000			
5.Alkol kullanımı	r	-0,104	-0,016	0,082	0,051	1	
	p	0,171	0,835	0,280	0,502		
6.CO düzeyi	r	0,330**	-0,172*	-0,163*	-0,039	-0,028	1
	p	0,000	0,023	0,031	0,605	0,709	

** Korelasyon 0,01 seviyesinde önemlidir.

* Korelasyon 0,05 seviyesinde önemlidir.

4.11.3 Sigara içenlerde bazı parametreler arasındaki korelasyonlar

Sigara içenlerde bazı parametreler arasındaki korelasyonlar Tablo 24'de gösterilmiştir. Sigara içenlerde IL-6 ile VEGF düzeyi arasında pozitif yönde orta derecede bir korelasyon mevcuttu (**r=0,274, p<0,001**). Fibrinojen ile VEGF düzeyi arasında pozitif yönde zayıf derecede bir korelasyon mevcuttu (**r=0,206, p=0,006**). CO düzeyi ile IL-6 düzeyi arasında pozitif yönde zayıf derecede bir korelasyon mevcuttu (**r=0,168, p=0,026**). CO düzeyi ile Fagerström bağımlılık puanı arasında pozitif yönde orta derecede bir korelasyon mevcuttu (**r=0,330, p<001**). Sigara paket/yıl ile IL-6 ve VEGF düzeyi arasında pozitif yönde orta derecede bir korelasyon mevcuttu. (sırasıyla **r=0,370, p<0,001; r=0,259, p<0,001**). Sigara paket/yıl ile fibrinojen düzeyi ve Fagerström bağımlılık puanı arasında pozitif yönde orta derecede bir korelasyon vardı (sırasıyla **r=0,262, p<0,001; r=0,292, p<0,001**) (Tablo 24).

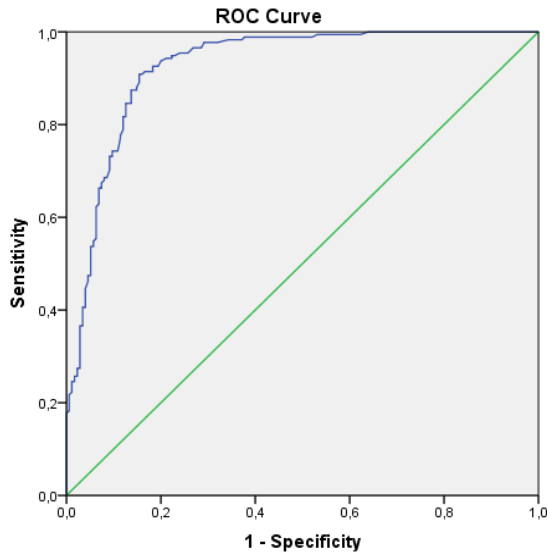
Tablo 24. Sigara içenlerde bazı parametreler arasındaki korelasyonlar

PARAMETRELER		1	2	3	4	5	6	7
1.VEGF		1						
2.IL-6	r	0,274**	1					
	p	0,000						
3.IL-10	r	0,133	0,123	1				
	p	0,080	0,106					
4.Fibrinojen	r	0,206**	-0,003	0,035	1			
	p	0,006	0,970	0,649				
5.Fagerström puanı	r	0,091	0,052	0,021	-0,018	1		
	p	0,231	0,495	0,786	0,810			
6.CO düzeyi	r	0,040	0,168*	-0,038	0,013	0,330**	1	
	p	0,603	0,026	0,614	0,864	0,000		
7.Sigara paket/yıl	r	0,370**	0,259**	-0,008	0,262**	0,292**	-0,039	1
	p	0,000	0,001	0,911	0,000	0,000	0,605	

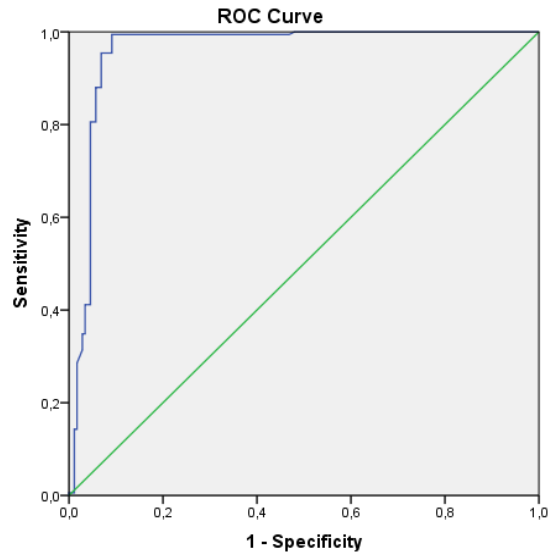
** Korelasyon 0,01 seviyesinde önemlidir.

* Korelasyon 0,05 seviyesinde önemlidir.

VEGF, IL-6 ve IL-10 parametrelerinin cut off değerleri belirlenmek üzere ROC analizi yapıldı. Analiz sonucu VEGF düzeylerinin eğri altında kalan alanı (EAA) %92,6 (Grafik 1), IL-6 düzeylerinin EAA'sı %95,8 idi (Grafik 2). Her iki testin de EAA değeri %50'nin üzerinde idi ve istatistiki olarak anlamlı bulundu ($p<0,001$) (Tablo 25).



Grafik 1. VEGF sensitivite ve spesifisitesi



Grafik 2. IL-6 sensitivite ve spesifisitesi

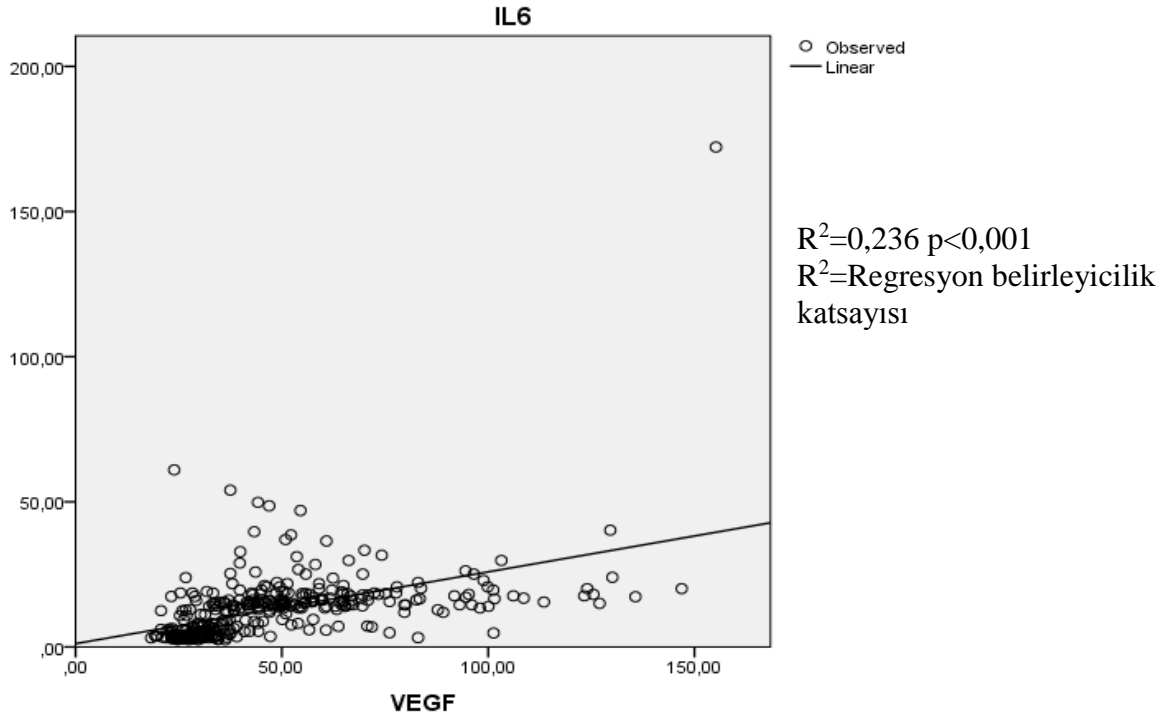
Tablo 25. VEGF ve IL-6 düzeylerinin ROC analizi ile değerlendirilmesi

PARAMETRELER	EAA*	p	%95 CI	
			Alt sınır	Üst sınır
VEGF	0,926	<0,001	0,899	0,954
IL-6	0.958	<0,001	0,934	0,983

EAA*=Eğri altında kalan alan

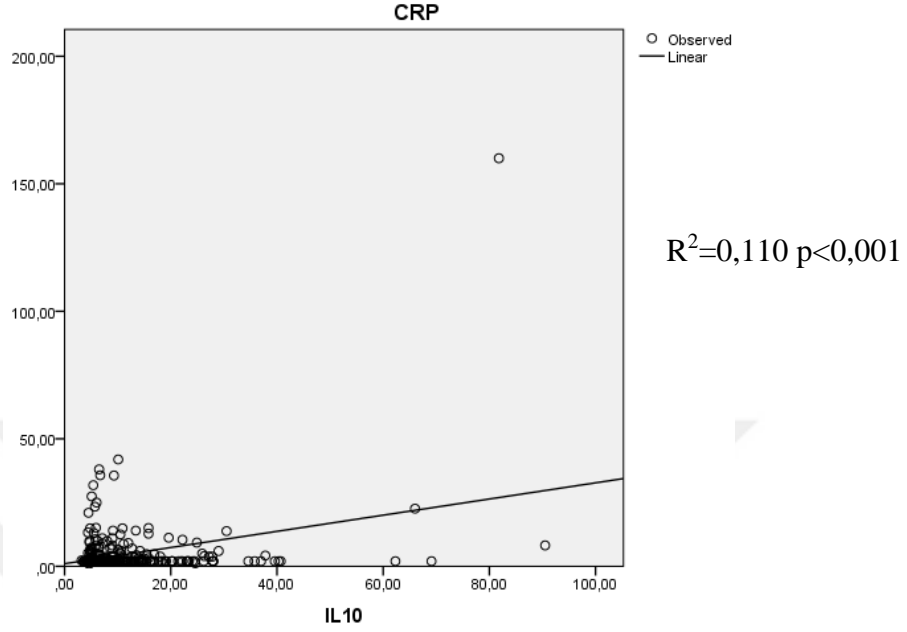
Yapılan ROC analizinde IL-10 testinin EAA değeri %50'nin altında olup istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0,05$) ve bu yüzden IL-10 için cut off değeri ortanca alınarak hesaplandı. Yapılan istatistiksel değerlendirmede IL-10 ortanca değeri 6,90 pg/ml bulundu ve cut-off değeri olarak alındı. VEGF değerinin cut-off değeri 39 pg/ml olarak alındığında testin sensitivitesi %87,4; spesifitesi %85,1 olarak bulundu. IL-6 değerinin cut-off değeri 12,85 pg/mg olarak alındığında ise testin sensitivitesi %94,9; spesifitesi %93,1 olarak bulundu.

Sigara içen ve içmeyenlerde ölçülen VEGF ve IL-6 düzeylerinin lineer regresyon analizine baktığımızda, VEGF'deki yüksekliğin %23,6'sı IL-6 seviyesine atfedilmektedir ($R^2=0,236$, $p<0,001$) (Şekil 1).



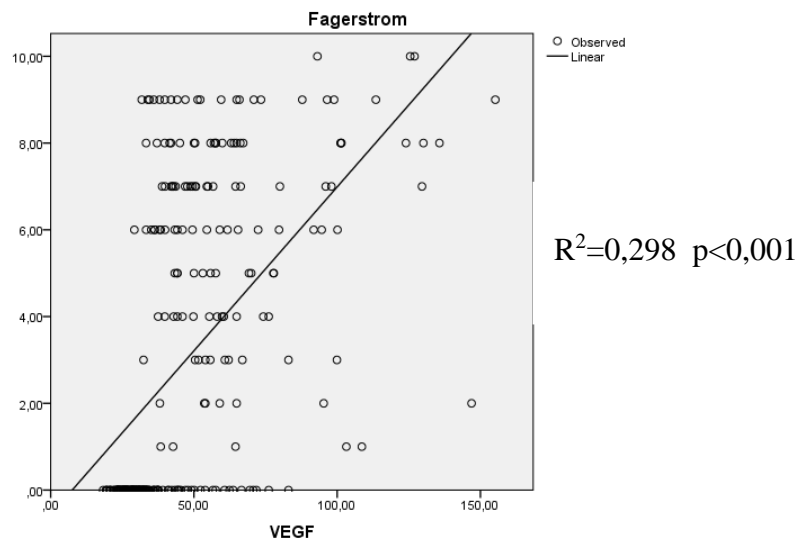
Şekil 1. VEGF ile IL -6 seviyesi arasındaki lineer regresyon analizi

Sigara içen ve içmeyenlerde ölçülen IL-10 ve CRP düzeylerinin lineer regresyon analizine baktığımızda, IL-10'daki yüksekliğin %11,0 'ı CRP seviyesine atfedilmektedir ($R^2=0,110$, $p<0,001$) (Şekil 2).



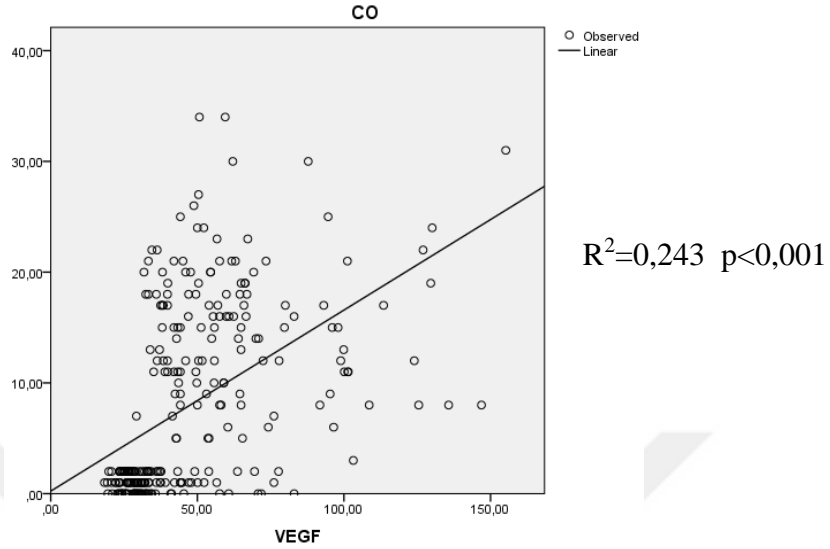
Şekil 2. IL-10 ile CRP seviyesi arasındaki lineer regresyon analizi

Erkeklerde ölçülen VEGF ve Fagerström bağımlılık puanının lineer regresyon analizine baktığımızda, VEGF seviyesindeki yüksekliğin %29,8'i Fagerström bağımlılık puanına atfedilmektedir ($R^2=0,298$, $p<0,001$) (Şekil 3).



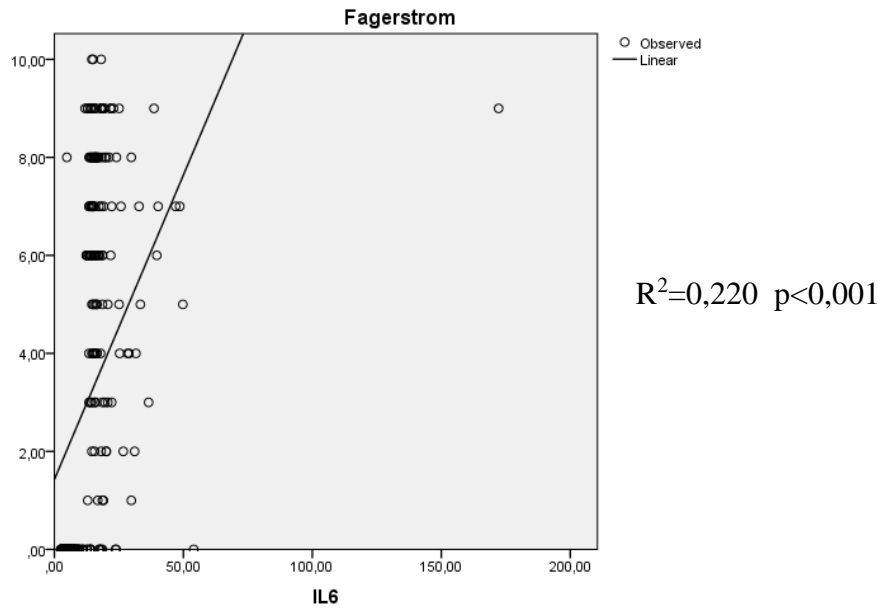
Şekil 3. Erkeklerde VEGF ile Fagerström arasındaki lineer regresyon analizi

Erkeklerde ölçülen VEGF ve CO düzeylerinin lineer regresyon analizine baktığımızda, VEGF'deki yüksekliğin %24,3'ü CO seviyesine atfedilmektedir ($R^2=0,243$, $p<0,001$)(Şekil 4).



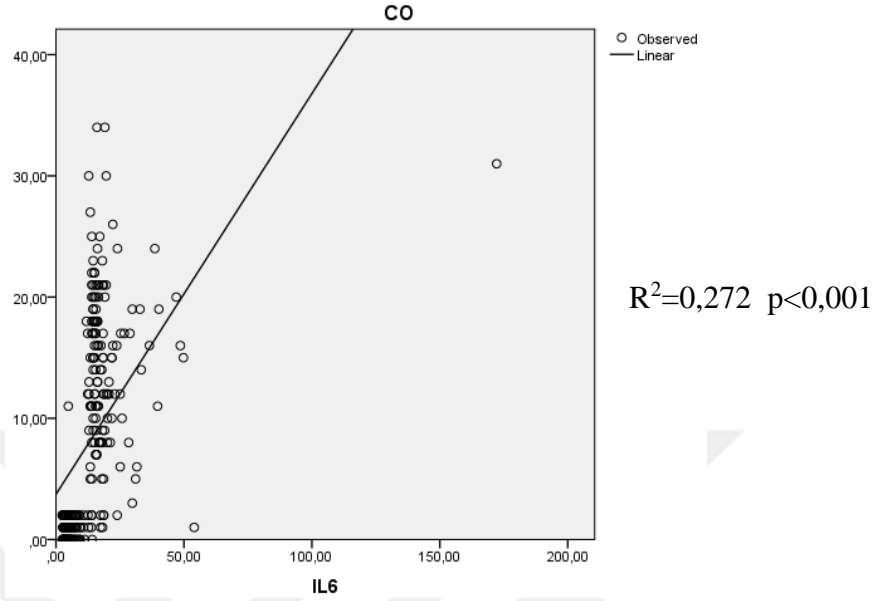
Şekil 4. Erkeklerde VEGF ile CO ölçümü arasındaki lineer regresyon analizi

Erkeklerde ölçülen IL-6 ve Fagerström bağımlılık puanının lineer regresyon analizine baktığımızda, IL-6 seviyesindeki yüksekliğin %22,0'ı Fagerström bağımlılık puanındaki yüksekliğe atfedilmektedir ($R^2=0,220$, $p<0,001$) (Şekil 5).



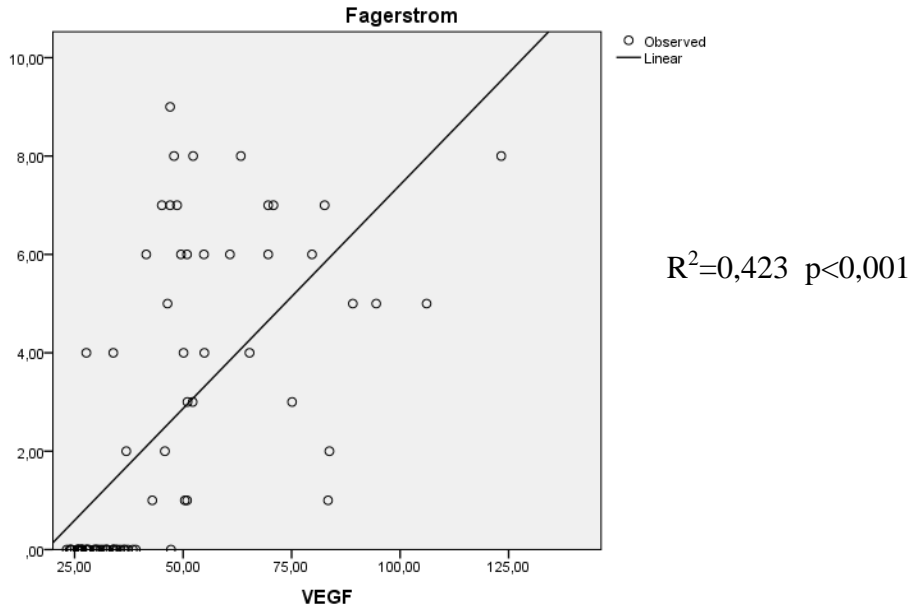
Şekil 5. Erkeklerde IL-6 ile Fagerström arasındaki lineer regresyon analizi

Erkeklerde ölçülen IL-6 ve CO düzeylerinin lineer regresyon analizine baktığımızda, IL-6'daki yüksekliğin %27,2'si CO seviyesine atfedilmektedir ($R^2=0,272$, $p<0,001$) (Şekil 6).



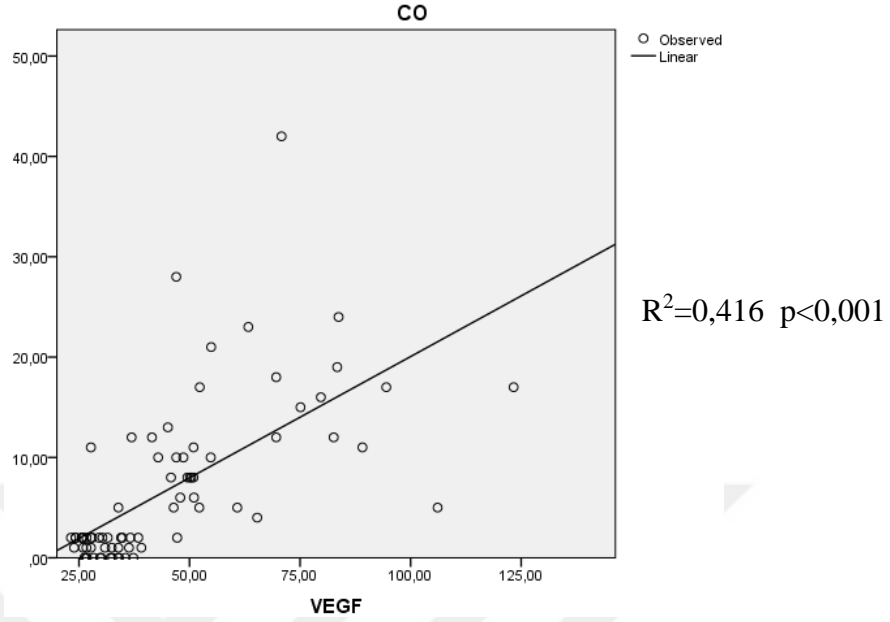
Şekil 6. Erkeklerde IL-6 ile CO arasındaki lineer regresyon analizi

Kadınlarda ölçülen VEGF ve Fagerström bağımlılık puanının düzeylerinin lineer regresyon analizine baktığımızda, VEGF seviyesindeki yüksekliğin %42,3'ü Fagerström bağımlılık puanındaki yüksekliğe atfedilmektedir ($R^2=0,423$, $p<0,001$) (Şekil 7).



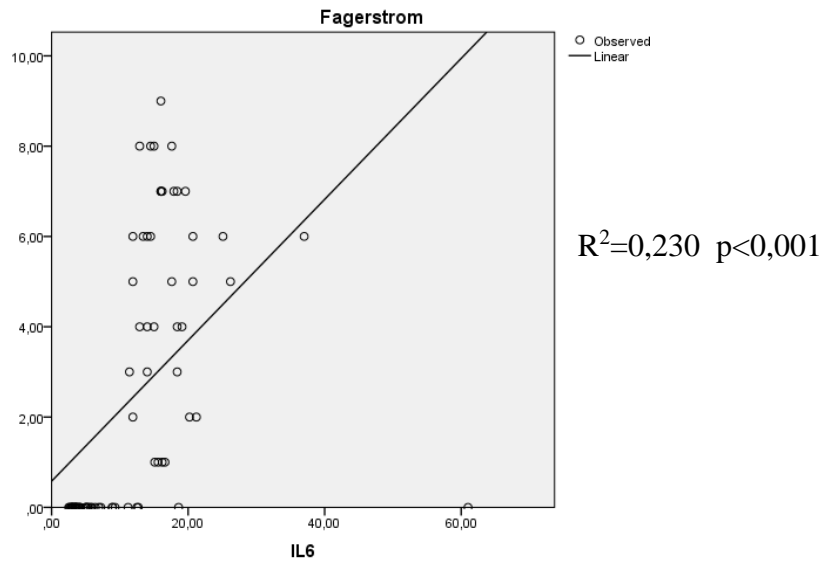
Şekil 7. Kadınlarda VEGF ile Fagerström arasındaki lineer regresyon analizi

Kadınlarda ölçülen VEGF ve CO düzeylerinin lineer regresyon analizine baktığımızda, VEGF'deki yüksekliğin %41,6'sı CO seviyesine atfedilmektedir ($R^2=0,416$, $p<0,001$)(Şekil8).



Şekil 8. Kadınlarda VEGF ile CO düzeyi arasındaki lineer regresyon analizi

Kadınlarda ölçülen IL-6 ve Fagerström bağımlılık puanının düzeylerinin lineer regresyon analizine baktığımızda, IL-6 seviyesindeki yüksekliğin %23,0'ı Fagerström bağımlılık puanındaki yüksekliğe atfedilmektedir ($R^2=0,230$, $p<0,001$) (Şekil 9).



Şekil 9. Kadınlarda Fagerström ile IL-6 arasındaki lineer regresyon analizi

TARTIŞMA

Dünyada en çok ölüme sebep olan iki nedenden birisi açlık, diğeri tütün kullanımıdır. Tütün ürünlerinden en yaygın olarak kullanılan sigara solunum sistemi, gastrointestinal sistem, kardiyovasküler sistem ve ürogenital sistem gibi birçok sistemi etkilemekte, birçok hastalığın oluşmasına ve ilerlemesine yol açmaktadır. Biz de bu çalışmada Meram Tıp Fakültesi Aile hekimliği Polikliniğine müracaat eden sigara içen ve içmeyen bireylerde VEGF, IL-6 ve IL-10 düzeylerinin inflamasyonla ilişkisini değerlendirdik.

Çalışmamıza sigara bırakmak amacıyla aile hekimliği polikliniğine başvuran ve sigara içmekte olan 175 kişi ile herhangi bir nedenle polikliniğimize başvuran ve sigara içmeyen 175 kişi dahil edildi. Her iki grup cinsiyet ve yaş açısından birbirine benzer tutuldu. PİAR Araştırma Şirketi'nin (1988) 15 yaş üzeri bireylerde yaptığı çalışmada, sigara içme sıklığı toplamda %43,6 olup, erkeklerde %62,8, kadınlarda %24,3 bulunmuştur. Çan ve ark (2007) Doğu Karadeniz bölgesinde 6103 katılımcıyla yaptıkları çalışmada erkeklerde sigara içme sıklığının %53,2, kadınlarda %20,4 olduğunu tespit etmişlerdir. Küresel Yetişkin Tütün Araştırması (KYTA) 2012 verilerine göre Türkiye'de 14,8 milyon (%27,1) kişi tütün ürünü kullanmaktadır. Tütün kullanım sıklığı erkeklerde (%41,5) kadınlara (%13,1) göre daha fazladır (Küresel Yetişkin Tütün Araştırması).

Bireylerin yaş, cinsiyet, mesleği, medeni durumu, aile yapısı, eğitim düzeyi, alkol kullanma durumu ve tanı konmuş hastalık olup olmadığı sigara içme üzerine etkili önemli faktörlerdendir. Bizim çalışmamızda lise ve altı eğitim düzeyi olan bireylerde sigara içme sıklığı %58,8, üniversite mezunlarında %39,1 olup, lise ve altı eğitim düzeyi olan bireylerde sigara içme sıklığı anlamlı derecede yüksek bulundu. Türk Kalp Çalışması sonuçlarına göre batı ülkelerinin tersine sigara içme sıklığı Türkiye'de eğitim düzeyine paralel olarak artmaktadır. Ülke genelinde yapılmış ilk çalışma sonuçlarına göre okula gitmeyenlerde sigara içme oranı %26, ilkokul mezunlarında %47, ortaokul mezunlarında %52 lise mezunlarında %45 ve üniversite mezunlarında %59'dur (PİAR 1988). KYTA 2012 verilerine göre hem erkeklerde hem de kadınlarda sigara kullanım sıklığı lise düzeyine kadar artış göstermekte, üniversite eğitimi olanlarda ise azalmaktadır (Ministry of Health, Ankara, 2010).

Bizim çalışmamızda evli olanların %50,4'ü evli olmayanların ise %49,1'i sigara içmekte olup evli olan kişilerde sigara içme sıklığı bekâr olan kişilere göre daha yüksek bulundu. Alman Hastanesi'nde çalışan personelin katıldığı bir araştırmaya göre evli olanların %26,8'i sigara kullanmaktayken evlenmemiş olanların %61,6'sı, boşanmışların ise %50'si sigara kullanmaktaydı (Atılğan 2008).

Araştırmamızda meslek gruplarına göre sigara içme sıklığını değerlendirdiğimizde; memurların %33,1'i, işçilerin %84,2'si, emeklilerin %62,1'i, esnafın %57,6'sı, ev hanımlarının %50'si, öğrencilerin ise %29,8'i sigara kullanmaktaydı. Çalışmaya alınan bireyler çalışan ve çalışmayan olarak gruplandırıldığında çalışanların %53,5'i, çalışmayanların %43,3'ü sigara içiyordu. Bu sonuçlar bize bir işle meşgul olan bireylerde sigara içme oranının daha fazla olduğunu göstermektedir. Bilir ve ark.nın (1997) yaptığı çalışmada hekimlerin %44'ünün, öğretmenlerin %51'inin, gazetecilerin %64'ünün sigara içtiği bulunmuştur. Kutlu ve ark.nın (2007) Konya'da yaptıkları çalışmada sigara içme sıklığı öğretmenlerde %42,7, polislerde %41,9, hemşirelerde %56,5 olarak saptanmıştır.

İlk sigaraya başlama yaşı, sigara içme süresi, Fagerström nikotin bağımlılık puanı ve paket/yıl, CO ölçümleri ve günlük içilen sigara sayısı sigara bağımlılığının değerlendirilmesinde önemli faktörlerden bazılarıdır. Bizim çalışmamızda ilk sigaraya başlama yaşı ortalaması $16,36 \pm 4,69$ idi. KYTA Türkiye (2012) raporuna göre hergün sigara içenlerin sigara içmeye başladıkları yaş ortalaması $17,1 \pm 0,3$ yaştır. Erişkin sigara içicilerin %90'ı ilk sigaralarını 18 yaşından önce içmişlerdir (Centers for Disease Control and Prevention (CDC) 2006). Biz de çalışmamızda yapılan çalışmalarla benzer sonuçlar elde ettik.

Çalışmamızda sigara içenlerin ortalama sigara içme süresi $18,76 \pm 11,75$ yıl, Fagerström bağımlılık puanı ortalaması $5,85 \pm 2,44$ olarak bulundu. Çalışmamıza katılan sigara içen bireyler Fagerström nikotin bağımlılık testine göre değerlendirildiğinde %31,4'ü yüksek, %30,3'ü ise çok yüksek derecede bağımlı idi. Sigara içen öğrencilerde yapılmış bir tez çalışmasında 114 öğrencinin (%59,4) bağımlılık düzeyinin çok düşük, 27 öğrencinin (%14,1) düşük, 29 öğrencinin (%15,1) orta, 14 öğrencinin (%7,3) yüksek, 8 öğrencinin ise (%4,2) bağımlılık düzeyinin çok yüksek olduğu görülmüş olup tüm sınıflarda katılımcıların büyük çoğunluğunun bağımlılık düzeyinin çok düşük olduğu saptanmıştır (Koçak 2016). Kutlu ve ark.nın (2004) Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi'nde çalışan 248 hemşirede yaptıkları bir çalışmada sigara içen hemşirelerde Fagerström nikotin bağımlılık testine göre %17,2'si yüksek ve çok yüksek derecede bağımlı olarak bulunmuştur. Bizim çalışmamızda katılımcıların bağımlılık düzeyi yapılan mevcut çalışmalardan daha yüksek bulundu.

Çalışmamızda sigara kullananların sigara içme miktarı ortalama $22,91 \pm 18,55$ paket/yıl olarak saptandı. Salepci ve ark. (2012) çalışmaya dahil ettikleri 372 olgunun ortalama sigara içme öyküsünü $31,9 \pm 18,5$ paket/yıl olarak bulmuş, 203 olgunun ise (%54,8) 30 paket/yıl'dan fazla sigara içicisi olduğunu saptamışlardır. Bizim çalışmamızda bulduğumuz değerler bu çalışmalarda bulunan değerlerden daha düşüktür.

Çalışmamızda sigara kullanan bireylerin CO ölçümleri ortalaması $14,61 \pm 6,66$ ppm olarak bulundu. Çalışmamıza benzer şekilde Salepci ve ark.nın (2015) yaptığı çalışmada ekspiryum havasında ölçülen ortalama CO düzeyi $14,1 \pm 6,9$ ppm bulunmuştur. Deveci ve ark.nın (2004) yaptığı bir çalışmada ise aktif sigara içicilerde ortalama CO düzeyi $17,13 \pm 8,50$ ppm bulunmuş olup; yine benzer şekilde Cunnington ve Hormbery (2002) yaptıkları çalışmada sigara içenlerde CO düzeyinin 1-68 ppm arasında değiştiğini ve ortalamanın $16,4 \pm 2,8$ ppm olduğunu saptamıştır. Bizim çalışmamızda bu çalışmalardan daha düşük bir değer bulunmuştur.

Çalışmamızda sigara kullananların günlük içilen sigara sayısı ortalaması $23,31 \pm 9,40$ olarak bulundu. KYTA Türkiye (2012) raporuna göre hergün sigara içenlerin yaklaşık dörtte üçü (%70,4) günde yarım paketten fazla (11 ve daha çok sayıda) sigara içmektedir; günde içilen ortalama sigara sayısı $19,2 \pm 1,0$ 'dir. Ayrıca sigara içenlerin yarısından çoğu (%56,0) günde 16 ve daha çok sayıda sigara içmektedir (E: %63,1, K: %30,4). Bizim bulduğumuz sonuçlar da KYTA Türkiye (2012) sonuçlarıyla benzer nitelikler taşımaktaydı.

Çalışmamızda sigara içen ve içmeyen gruplar hematolojik parametreler açısından karşılaştırıldığında WBC, nötrofil, lenfosit, HGB, HCT, MCV, MCH değerleri arasında iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark vardı. RBC, MCHC, trombosit, MPV, ESR ve fibrinojen değerleri açısından ise istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmadı. Lowe ve arkadaşlarının (2000) yaptığı çalışmada plazma viskozitesi, fibrinojen, MCV, WBC ve trombosit sayısı sigara içenlerde (n=2907) sigarayı bırakmış olanlara göre (n=2265) istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek saptanmıştır. Bu çalışmaya benzer şekilde bizim çalışmamızda da sigara içiminin MCV, lökosit, nötrofil ve lenfosit düzeyinde anlamlı bir artışa neden olduğu tespit edildi. Trombosit ve fibrinojen düzeyinin ise sigara içen grupta daha yüksek olduğu fakat bu yüksekliğin istatistiksel olarak anlamlı olmadığı saptandı. Sigaranın sağlıklı insanlar üzerindeki hematolojik parametreleri üzerine etkisinin araştırıldığı çalışmalarda sonuçlar birbirinden farklı bulunmuştur. Karabulut ve ark. (2002) 88 sigara içen, 386 sigara içmeyen bireylerde eritrosit sayı ve indekslerinden RBC, MCV, MCHC ve HCT parametrelerinin her iki grupta da benzer olduğunu belirtmişlerdir. Bizim çalışmamızda iki grup arasında RBC ve MCHC açısından bu çalışmaya benzer nitelikte anlamlı bir ilişki bulunmadı. MCV ve HCT açısından ise gruplar arasında anlamlı bir ilişki mevcuttu. İnal ve ark. (2014) genç erkeklerde MCV'nin sigara içenlerde anlamlı olarak yüksek olduğunu, HGB ve HCT değerlerinin ise gruplar arası fark göstermediğini belirtmişlerdir. Bizim çalışmamızda ise HGB sigara içenlerde sigara içmeyenlere göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu. Khan ve ark. (2014) 50 sigara içen, 50 sigara içmeyen erkek bireyde yaptıkları

çalışmada RBC, HCT ve MCH değerlerinin sigara içenlerde yüksek olduğunu, MCV ve MCHC değerlerinin ise gruplar arasında fark göstermediğini belirtmişlerdir. Çalışmamızın bu çalışmaya benzer bulguları arasında; her iki grup karşılaştırıldığında MCHC değerleri açısından fark olmaması ve sigara içen grupta HCT ile MCH değerlerinin istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek olması sayılabilir. Bazı çalışmalar sigara içiciliğinin MPV de etkisiz olduğunu rapor ederken (Butkiewicz 2006, Arslan 2008) , Kario ve ark. (1992) sigara içenlerde MPV değerlerinin arttığını bulmuşlardır. Koç ve ark.nın (2015) bronşektazili, sigara içen ve içmeyen olarak üç gruba ayırdığı hastalarda yaptığı bir çalışmada üç hasta grubunda da MPV değerlerinin farklılık göstermediği saptanmıştır. Bizim çalışmamızda da sigara içen grupta MPV içmeyen gruba göre daha düşüktü fakat bu düşüklük istatistiksel olarak anlamlı değildi.

Biyokimyasal parametreler açısından sigara içen ve içmeyen bireyler karşılaştırıldığında CRP ve ürik asit değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark vardı. TG, AKŞ, LDL, HDL ve T.kolesterol değerleri arasında anlamlı bir fark yoktu. Yapılan bir çalışmada sigara içenlerin yüksek plazma trigliserid ve düşük HDL kolesterol seviyesine sahip oldukları gösterilmiştir (Willett 1983, Clarke 1986, Craig 1989). Bir başka çalışmada ise sigara içiminin lipid ve lipoprotein düzeyleri üzerine doğrudan etkili olduğu (Shennan 1985, Stein 1994, Smith 1994) HDL-kolesterolü azaltırken, LDL-kolesterol ve VLDL-kolesterolü arttırdığı saptanmıştır (Goot 1986). Bizim çalışmamızda LDL, HDL ve T.kolesterol değerleri açısından gruplar arasında anlamlı ilişki bulunmadı. Literatürdeki bazı çalışmalarda sigara içiminin TG düzeyini etkilemediği bilinmektedir (Brischetto 1983, Mjos 1988). Aliyev ve ark.nın (2010) sigara içen ve içmeyenlerde yaptığı bir çalışmada ise sigara içen grupta TG seviyesi istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Biz de çalışmamızda TG düzeyini sigara içenlerde içmeyenlere oranla daha yüksek bulduk fakat bu sonuç istatistiksel olarak anlamlı değildi. Aliyev ve ark (2010) yine aynı çalışmada sigara içen ve içmeyen bireylerin ürik asit düzeylerini incelemiş ve gruplar arasında anlamlı bir ilişki saptamamıştır. Kaleli ve ark.nın (1996) yaptıkları çalışmada sigara içen ve içmeyen bireyler ürik asit değerleri açısından karşılaştırıldığında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamıştır. Başka bir çalışmada ürik asit düzeyi normal olanlara dışarıdan ürik asit verilmesinin plazma antioksidan kapasiteyi arttırdığı, tip 1 diyabetli ve düzenli sigara içenlerde endotel fonksiyonunu restore ettiği gösterilmiştir (Cheng 2010). Bizim çalışmamızda literatürdeki çalışmalardan farklı olarak ürik asit düzeyleri sigara içenlerde daha yüksek bulundu. Çalışmamızda AKŞ düzeyleri her iki grupta birbirine benzer nitelikteydi. Çalışmamıza benzer şekilde Işıksoluğu ve ark.nın (1994) sigara içen ve içmeyen bireylerde

yapmış oldukları bir çalışmada da AKŞ açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır.

Sigaranın enerji kullanımını artırıcı (Hofstetter 1986) ve iştahı azaltıcı etkisi sayesinde sigara içenler içmeyenlere göre daha düşük vücut ağırlığına ve BKİ'ye sahiptirler (Williamson 1991, Shimokata 1989, Flegal 1995, Huot 2004). Bizim çalışmamızda da gruplar BKİ'lerine göre karşılaştırıldığında normal kilolu olanların çoğunluğu sigara içiyor; fazla kilolu ve obez olanların çoğunluğu ise sigara içmiyordu fakat iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı.

Çalışmamızda sigara içen ve içmeyen bireyler VEGF, IL-6 ve IL-10 değerleri açısından karşılaştırıldığında iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki vardı.

Sigara kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH) gelişiminde en başta gelen risk faktörü olmasının yanısıra; hem KOAH hem de astım tedavisine alınan yanıtı bozan bir ögedir (Workshop Report 2005). Gök ve ark.nın (2012) KOAH alevlenme nedeni ile hastaneye müracaat eden 30 aktif atakta KOAH hastası, 30 stabil KOAH hastası ve 30 sağlıklı bireyde yaptıkları bir çalışmada VEGF düzeyleri KOAH alevlenme gösteren grupta, stabil KOAH ve sağlıklı kontrol grubuna göre yüksek saptanmış, fakat bu yüksekliğin istatistiksel olarak anlamlı olmadığı görülmüştür. Biz de çalışmamızda sigara içenlerde VEGF düzeyini içmeyenlere göre yüksek bulduk ve bu yükseklik istatistiksel olarak anlamlıydı. Yine bizim çalışmamıza benzer şekilde Mittermayer ve ark. (2003) yaptıkları çalışmada; sağlıklı gönüllülerde deneysel olarak uyarılan sistemik inflamasyon sonrası, dolaşımdaki VEGF konsantrasyonlarında belirgin bir artış olduğunu saptamışlardır.

Sigaranın periferik hava yollarında, özellikle subepitelyal bölgede, inflamasyona yol açtığı bilinmektedir (Saetta 2000). Cosio ve ark. (2002) yaptıkları bir çalışmada sigara içenlerde erken dönemde havayollarında hücrel infiltrasyon görüldüğünü saptamışlardır. Ayrıca sigara dumanının olasılıkla VEGF reseptörlerini inhibe ederek endotel fonksiyonlarını bozduğu ve böylelikle apoptozise yol açtığı düşünülmektedir (MacNee 2005, Kanazawa 2003). Gök ve ark. (2012) yaptıkları çalışmada VEGF düzeylerinin yanısıra bazı inflamatuvar belirteçleri de değerlendirmişlerdir. Çalışmalarında KOAH alevlenme gösteren hasta grubunda ESR, CRP, fibrinojen, WBC düzeylerini stabil KOAH hasta grubu ve kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek saptamış; IL-6 düzeylerini stabil KOAH hasta grubunda, kontrol grubuna göre istatistiksel açıdan anlamlı olarak yüksek bulmuşlardır. Aynı çalışmada fibrinojen düzeylerine baktıklarında KOAH alevlenme gösteren hasta grubunda fibrinojen düzeyleri, stabil KOAH hasta grubu ile kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek bulunmuş; stabil KOAH hasta grubu fibrinojen düzeyleri, kontrol grubuna göre daha

yüksek düzeyde saptanmıştır. Bu çalışmalara benzer şekilde bizim çalışmamızda da inflamatuvar belirteçlerden lökosit (WBC) ve lökosit alt grupları (nötrofil ve lenfosit) sigara içen grupta içmeyenlere göre anlamlı derecede yüksek bulundu. Sedimentasyon ve fibrinojen düzeyleri de çalışmamızda sigara içenlerde içmeyenlere göre daha yüksek bulundu fakat bu yükseklik istatistiksel olarak anlamlı değildi.

Ortlepp ve ark (2003) çalışmalarında sigaranın, çeşitli kimyasal ve oksidatif uyarılarla da inflamasyona neden olduğunu ve kardiyovasküler sistem üzerindeki olumsuz etkileri bu yolla gösterdiğine dair bulgulara rastlamışlardır. Yapılan çalışmalar sigaranın inflamatuvar IL-6 düzeyini artırdığını göstermiştir (Mendall 1997, Bermudez 2002). Ayrıca sigara dumanına maruz kalınması ile bronkoalveolar lavaj sıvısında IL-6 ve IL-1 artışı olduğu birçok çalışmada gösterilmiştir (Munford 2000, Mikuniya 1999, Mendall 1997). CRP'nin karaciğerden IL-6 aracılığı ile salındığı da bilinmektedir (Munford 2000). Bazzano ve ark.nın (2003) yaptığı bir çalışmada sigara içenlerde, sigara sayısı arttıkça CRP düzeyinin de arttığı saptanmıştır. Bununla beraber Crook ve ark (2000) çalışmalarında sigarayı bıraktıktan bir yıl sonra da CRP düzeylerinin yüksek kaldığını göstermişlerdir. Bizim çalışmamızda literatürdeki bu çalışmalarda elde edilen bulguların aksine CRP düzeyleri sigara içmeyen bireylerde daha yüksek bulundu ve bu yükseklik istatistiksel açıdan anlamlıydı. Bu da bize tütünün direkt etkisinin yanı sıra henüz açıklanamayan başka mekanizmalarla da inflamasyon belirteçlerinin yüksek kalabileceğini düşündürmektedir.

Sigara içimi, akciğer makrofajlarının devamlı uyarılmasına yol açar ve makrofajlardan salgılanan IL-6, karaciğerden fibrinojen yapımını artırır. Yapılan çalışmalarda sigara içen sağlıklı insanlarda, fibrinojen düzeyinin yüksek olduğu ve vasküler hastalıklara zemin hazırladığı bildirilmiştir (Bijnen 1996, Thomas 1991). Hunter ve ark.da (2003) fibrinojen sentezinin sigara içenlerde sigara içmeyenlere göre daha fazla olduğunu göstermişlerdir. Gitte (2011) sigara içen ve içmeyen erkeklerde yaptığı bir çalışmada iki grup arasında fibrinojen seviyelerini karşılaştırmış ve istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulmuştur. Bizim çalışmamızda da fibrinojen düzeyleri sigara içenlerde içmeyenlere göre daha yüksek bulundu fakat bu yükseklik istatistiksel olarak anlamlı değildi.

Antiinflamatuvar IL-10 immün yanıtta en önemli sitokindir (DePalo 2000). IL-10, Th1 hücrelerinde inflamatuvar sitokin sentezinin üretimini azaltıcı yönde etki ederken, makrofajların doğal öldürücü hücrelerin ve periferik kanda mononükleer hücrelerin de etkilerini baskılar (Conti 2003). IL-10, potent bir regülatör sitokindir ve havayollarını inhale edilen yabancı partiküllere karşı geliştirilen inflamatuvar yanıtı korur, inflamatuvar yanıtın derecesini azaltır (Ceyhan 2004). Yapılan çalışmalarda nikotinin IL-6, IL-7, IL-8, IL-10 ve

IL-15 salınımını arttırdığı bildirilmiştir (Johnson 2010, Mahanonda 2009). Başka bir çalışmada LPS ya da CD40 ligandıyla aktive edilmiş myeloid dendritik hücrelerde sigara içimiyle birlikte inflamatuvar mediatörlerin üretimini arttırdığı (salgılanan prostaglandin E2 üretimi, IL-8 ve IL-10) ya da baskılandığı (IL-12 ve IL-13) gösterilmiştir. (Vassallo 2005). Türkkan ve ark. (2008) sigara içen, sigarayı bırakmış (en az bir yıldır içmeyen olgular) ve sigara içmeyenlerde yaptıkları bir çalışmada IL-10 düzeylerini karşılaştırmış; aktif sigara içenlerle diğer gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptamamışlardır. Aynı çalışmada sigarayı bırakan olgularla içmeyenler arasında da anlamlı bir ilişki bulamamışlardır. Ancak aktif sigara içen olgularda, sigara içme süresi arttıkça IL-10 düzeyinin de paralel olarak artış eğilimi gösterdiğini saptamışlardır. Literatürdeki çoğu çalışmanın aksine bizim çalışmamızda IL-10 sigara içenlerde daha düşük düzeyde bulundu ve bu düşüklük istatistiksel olarak anlamlıydı. Bu sonuç bize sigaranın organizmada antiinflamatuvar cevabın azalmasına yol açtığını düşündürmektedir; dolayısıyla sigaranın bu etkisini araştırmak amacıyla yapılacak yeni çalışmalar literatüre katkı sağlayacaktır.

SONUÇLAR

Bu çalışmaya Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Aile Hekimliği Sigara Bırakma Polikliniğine başvuran 18 yaş ve üstü 175 birey ile herhangi bir nedenle (aşılama, check up vs.) müracaat eden, sigara içmeyen ve çalışmaya katılmayı kabul eden 175 birey dahil edildi.

Sigara içen ve içmeyen bireylerde VEGF, IL-6, IL-10 düzeylerinin inflamasyonla ilişkisini değerlendirdiğimiz bu çalışmadan elde edilen bulgular sonucunda;

*Çalışmamızda eğitim düzeyi ile sigara içme durumu karşılaştırıldığında sigara içenlerde eğitim düzeyinin daha düşük seviyede olduğu tesbit edildi.

*Cinsiyetlere göre sigara içme durumu karşılaştırıldığında erkeklerde ilk sigaraya başlama yaşı anlamlı derecede daha düşüktü. Fagerström bağımlılık puanı, ortalama paket/yılı ve günlük içilen sigara sayısı ise kadınlarda anlamlı derecede daha düşük bulundu.

*Sigara içme durumu ile biyokimyasal parametreler karşılaştırıldığında; ürik asit düzeylerinin sigara içenlerde, CRP değerlerinin ise sigara içmeyen bireylerde anlamlı derecede yüksek olduğu görüldü.

*Sigara içme durumu ile hematolojik parametreler karşılaştırıldığında; WBC, nötrofil, lenfosit, HGB, HCT, MCV ve MCH değerleri sigara içenlerde anlamlı derecede daha yüksek bulundu.

*Çalışmamızda sigara içme durumu ile VEGF düzeyleri karşılaştırıldığında sigara içenlerde VEGF düzeyi sigara içmeyenlere göre anlamlı derecede daha yüksek bulundu. VEGF düzeyi, sigara içen kişilerde sigara içmeyen kişilere göre 39,855 kat daha fazla idi.

*Çalışmamızda sigara içme durumu ile IL-6 düzeyleri karşılaştırıldığında sigara içenlerde IL-6 düzeyi sigara içmeyenlere göre anlamlı derecede daha yüksek bulundu. IL-6 düzeyi, sigara içen kişilerde sigara içmeyen kişilere göre 250,537 kat daha fazla idi

*Çalışmamızda sigara içme durumu ile IL-10 düzeyleri karşılaştırıldığında sigara içmeyenlerde IL-10 düzeyi sigara içenlere göre anlamlı derecede yüksek daha bulundu. IL-10 düzeyi, sigara içmeyen kişilerde sigara içen kişilere göre 13,911 kat daha fazla idi

*Cinsiyetlere göre biyokimyasal parametreler karşılaştırıldığında HDL kadınlarda, TG ve ürik asit erkeklerde anlamlı derecede daha yüksek saptandı.

*Cinsiyetlere göre hematolojik parametreler karşılaştırıldığında RBC, HGB, HCT, MCHC erkeklerde; trombosit, MPV, ESR ve fibrinojen kadınlarda anlamlı derecede daha yüksek saptandı.

*FEV1/FVC oranı ile sigara içme durumunu karşılaştırdığımızda obstrüksiyon (FEV1/FVC<80) olanlarda sigara içme sıklığı anlamlı derecede daha yüksek saptandı.

* Sigara içen ve içmeyen erkekler hematolojik ve biyokimyasal parametreler açısından karşılaştırıldığında WBC, nötrofil, lenfosit, HGB, HCT, MCH, ESR, TG ve ürik asit düzeyleri sigara içen erkeklerde anlamlı derecede daha yüksek bulundu.

* Erkeklerde sigara içme durumu ile VEGF, IL-6 ve IL-10 düzeyleri karşılaştırıldığında sigara içenlerde VEGF, IL-6 ve IL-10 düzeyi sigara içmeyenlere göre anlamlı derecede daha yüksek bulundu.

* Erkeklerde bel çevresi ile sigara içme durumu karşılaştırıldığında sigara içenlerde bel çevresi sigara içmeyenlere göre anlamlı derecede daha yüksek bulundu.

* Sigara içen ve içmeyen kadınlar hematolojik ve biyokimyasal parametreler açısından karşılaştırıldığında lenfosit, MCV, HGB, HCT, MCH düzeyleri sigara içen erkeklerde; CRP ise sigara içmeyen bireylerde anlamlı derecede daha yüksek bulundu.

* Kadınlarda sigara içme durumu ile VEGF, IL-6 ve IL-10 düzeyleri karşılaştırıldığında sigara içenlerde VEGF, IL-6 ve IL-10 düzeyi sigara içmeyenlere göre anlamlı derecede daha yüksek bulundu.

*Kadınlarda sigara içme durumu ile bel çevresi karşılaştırıldığında sigara içenlerde bel çevresi daha düşük bulundu.

*Çalışmamızda VEGF ile IL-6 düzeyleri arasında pozitif yönde orta derecede; VEGF ile IL-10 arasında negatif yönde zayıf derecede bir korelasyon bulundu.

* IL-6 ile IL-10 arasında negatif yönde zayıf derecede; ESR ile CRP arasında pozitif yönde orta derecede bir korelasyon bulunmaktaydı.

*IL-10 ile CRP arasında pozitif yönde orta derecede; fibrinojen ile ESR arasında pozitif yönde zayıf derecede bir korelasyon bulunmakta idi.

*Fibrinojen ile CRP arasında pozitif yönde zayıf derecede; VEGF ile fibrinojen arasında pozitif yönde zayıf derecede bir korelasyon vardı.

*İlk sigara yaşı ile fagerstöm bağımlılık puanı arasında negatif yönde zayıf derecede; sigara paket/yıl ile fagerstöm bağımlılık puanı arasında pozitif yönde orta derecede bir korelasyon bulundu.

*Sigara paket/yıl ile sigara içme süresi arasında pozitif yönde çok yüksek derecede; alkol kullanımı ile Fagerström bağımlılık puanı arasında negatif yönde zayıf derecede bir korelasyon vardı

*CO düzeyi ile Fagerström bağımlılık puanı arasında pozitif yönde çok yüksek derecede; CO düzeyi ile ilk sigara yaşı arasında negatif yönde zayıf derecede bir korelasyon mevcuttu.

*CO düzeyi ile sigara içme süresi arasında negatif yönde zayıf derecede bir korelasyon vardı.

- * VEGF ile CO düzeyi ve Fagerström bağımlılık puanı arasında pozitif yönde yüksek derecede; VEGF ile sigara paket/yıl arasında pozitif yönde orta derecede bir korelasyon mevcuttu.
- * IL-6 ile sigara paket/yıl ve Fagerström bağımlılık puanı arasında pozitif yönde orta derecede; IL-6 ile CO düzeyi arasında pozitif yönde yüksek derecede bir korelasyon mevcuttu.
- * IL-10 ile CO düzeyi ve Fagerström bağımlılık puanı arasında negatif yönde orta derecede bir korelasyon mevcuttu.
- * Sigara içenlerde fibrinojen ile paket /yıl ve sigara içme süresi arasında pozitif yönde orta derecede bir korelasyon bulundu.
- * Sigara içenlerde VEGF ile paket /yıl ve sigara içme süresi arasında pozitif yönde orta derecede bir korelasyon bulundu.
- * Sigara içenlerde VEGF ile yaş, WBC, nötrofil, lenfosit ve T.kolesterol arasında pozitif yönde orta derecede bir korelasyon bulundu.
- * Erkeklerde VEGF ile CO düzeyi arasında pozitif yönde orta derecede, VEGF ile Fagerström bağımlılık puanı arasında pozitif yönde yüksek derecede bir korelasyon mevcuttu.
- * Erkeklerde IL-6 ile CO düzeyi arasında pozitif yönde yüksek derecede, IL-6 ile Fagerström bağımlılık puanı arasında orta derecede bir korelasyon mevcuttu.
- * Erkeklerde IL-10 ile CO düzeyi ve Fagerström bağımlılık puanı arasında negatif yönde orta derecede bir korelasyon mevcuttu.
- * Kadınlarda VEGF ile CO düzeyi ve Fagerström bağımlılık puanı arasında pozitif yönde yüksek derecede bir korelasyon mevcuttu.
- * Kadınlarda IL-6 ile CO düzeyi Fagerström bağımlılık puanı arasında pozitif yönde orta derecede bir korelasyon mevcuttu.
- * Kadınlarda IL-10 ile CO düzeyi ve Fagerström bağımlılık puanı arasında negatif yönde orta derecede bir korelasyon mevcuttu.
- * Sigara içen ve içmeyenlerde ölçülen VEGF ve IL-6 düzeylerinin lineer regresyon analizine baktığımızda, VEGF 'deki yüksekliğin %23,6'sı IL-6 seviyesine atfedilmekteydi.
- * Sigara içen ve içmeyenlerde ölçülen IL-10 ve CRP düzeylerinin lineer regresyon analizine baktığımızda, IL-10'daki yüksekliğin %11,0'ı IL-6 seviyesine atfedilmekteydi.
- * Erkeklerde ölçülen VEGF ve Fagerström bağımlılık puanının lineer regresyon analizine baktığımızda, Fagerström bağımlılık puanındaki yüksekliğin %29,8'i VEGF seviyesine atfedilmekteydi.

- * Erkeklerde ölçülen VEGF ve CO düzeylerinin lineer regresyon analizine baktığımızda, VEGF'deki yüksekliğin %24,3'ü CO seviyesine atfedilmektedir.
- * Erkeklerde ölçülen IL-6 ve Fagerström bağımlılık puanının lineer regresyon analizine baktığımızda, Fagerström bağımlılık puanındaki yüksekliğin %22,0'ı VEGF'deki seviyesine atfedilmektedir.
- * Erkeklerde ölçülen IL-6 ve CO düzeylerinin lineer regresyon analizine baktığımızda, IL-6'daki yüksekliğin %27,2'si CO seviyesine atfedilmektedir.
- * Kadınlarda ölçülen VEGF ve Fagerström bağımlılık puanının düzeylerinin lineer regresyon analizine baktığımızda, Fagerström bağımlılık puanındaki yüksekliğin %42,3'ü VEGF seviyesine atfedilmektedir.
- * Kadınlarda ölçülen VEGF ve CO düzeylerinin lineer regresyon analizine baktığımızda, VEGF'deki yüksekliğin %41,6'sı CO seviyesine atfedilmektedir.
- * Kadınlarda ölçülen IL-6 ve Fagerström bağımlılık puanının düzeylerinin lineer regresyon analizine baktığımızda, Fagerström bağımlılık puanındaki yüksekliğin %23,0'ı IL-6 seviyesine atfedilmektedir.

ÖNERİLER

Sigara dumanı solunum yolu epitel hücrelerinde; interselüler iletişimde bozulma ve epitelyal geçirgenlikte artmaya neden olarak sitokin salınımı artırmakta ve hava yolu inflamasyonuna neden olmakta; ayrıca VEGF reseptörlerini inhibe ederek endotel fonksiyonlarını bozduğu ve böylelikle apoptozise yol açtığı düşünölmekte ve bazı büyüme faktörlerini uyararak işlev kaybına yol açan fibrozisi tetiklediği bilinmektedir. Böylelikle sigara içmek kalp ve akciğer hastalıkları başta olmak üzere birçok sağlık probleminin ortaya çıkmasına zemin hazırlamaktadır. Çalışmamızda da sigara içiminin inflamatuvar belirteçlerin salınımına neden olduğu saptanmış olup; toplumun her kesiminin sigaranın zararları ile ilgili bilinçlendirilmesi ve sigara kullanmakta olanların sigarayı bırakma konusunda teşvik edilmesi birçok hastalığın önlenmesinde etkili olacaktır.

KAYNAKLAR

- Abbas AK, Lohr J, Knoechel B (2007) Balancing autoaggressive and protective T cell responses. *J Autoimmun* 28: 59-61.
- Akakin A, Ozkan A, Akgun E, Koc DY, Konya D, Pamir MN ve ark. Endovascular Treatment Increases but Gamma Knife Radiosurgery Decreases Angiogenic Activity of Arteriovenous Malformations: An in Vivo Experimental Study Using a Rat Cornea Model. *Neurosurgery* 66:121-130, 2010.
- Alberg AJ, Samet JM. Epidemiology of lung cancer. *Chest* 2003;123:21S-49S.
- Aliyev V, Yalçın S, Kayaaltı Z, Saygı Ş, Söylemezoğlu T. Sigara Kullanımının Oksidatif Stres, Protein Karbonil düzeyi ve Biyokimyasal Parametreler Üzerine Etkisi. *Mersin Univ Sağlık Bilim Derg*, 2009;2(3):15-20.
- Arslan E, Yakar T, Yavasoğlu I. The effect of smoking on mean platelet volume and lipid profile in young male subjects. *Anadolu Kardiyol Derg*. 2008;8(6):422-425.
- Atılgan Y, Gürkan S, Şen E.: Hastanemizde Çalışan Personelin Sigara İçme Durumu ve Etkileyen Faktörler. *Tur Toraks Der* 2008;9:160-6.
- Aytemur ZA, Akçay Ş, Elbek O. Tütün ve Tütün Kontrolü. *Türk Toraks Derneği yayınları*. İstanbul. 2010; 44-513.
- Bain BJ, Rothwell M, Feher MD, Robinson R, Brown J, Sever PS. Acute changes in haematological parameters on cessation of smoking. *J R Soc Med* 1992;85:80-82.
- Barış I. Tütün kullanımının tarihçesi. *Toraks Derneği Merkezi Kursları: Tütün Kontrol Uzmanlığı*, Ankara, 2003.
- Barış I. Tütün kullanımının Tarihçesi. www.toraks.org.tr/archive.php. Erişim tarihi: 20 Mart 2006.
- Bartu SS, Acıcan T. Epidemiyoloji ve risk faktörleri. In: *Güncel Bilgiler Işığında KOAH*, Bilimsel Tıp Kitabevi, Ankara 2003;s:12-32.
- Baumann H, Gauldie J. The acute phase response. *Immunology Today* 1994; 15(2): 74-80.
- Bazzano LA, He J, Muntner P, Vupputuri S, Whelton PK. Relationship between cigarette smoking and novel risk factors for cardiovascular disease in the United States. *Ann Intern Med* 2003;138:891-7.
- Beamer NB, Coull BM, Clark WM, Briley DP, Wynn M, Sexton G. Persistent inflammatory response in stroke survivors. *Neurology* 1998; 50: 1722-8.

- Belch JJF, McArdle BM, Burns F, et al: The effects of acute smoking on platelet behavior, fibrinolysis and hemorrheology in habitual smokers. *Thromb Haemost* 51:6-8, 1984.
- Bermudez EA, Rifai N, Buring J, Manson JE, Ridker PM. Interrelationships among circulating interleukin-6, C-reactive protein, and traditional cardiovascular risk factors in women. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2002; 22:1668-73.
- Berrettini WH, Lerman CE. Pharmacotherapy and pharmacogenetics of nicotine dependence. *Am J Psychiatry* 2005;162:1441-51.
- Bijnen F, Feskens E, Gianpaoly S et al. Haemostatic parameters and life style factors in elderly men Italy and Netherlands. *Thromb Heamos* 1996;76:411.
- Bikfalvi A. Recent developments in the inhibition of angiogenesis: examples from studies on platelet factor-4 and the VEGF/VEGFR system. *Biochemical Pharmacology* 2004; 68: 1017-21.
- Bilir N, Doğan BG, Yıldız AN. Smoking Behavior and Attitudes-Ankara, Turkey. Hacettepe Public Health Foundation and International Development Research Center, Ankara, 1997.
- Blake GJ, Ridker PM, Kuntz KM. Projected life-expectancy gains with statin therapy for individuals with elevated C-reactive protein levels. *J Am Coll Cardiol* 2002; 40: 49-55.
- Brigden M. The erythrocyte sedimentation rate: still a helpful test when used judiciously. *Postgrad Med* 1998;103:257-74.
- Brischetto CS, Connor WE, Connor SL, Matarazzo JD. Plasma-lipid and lipoprotein profiles of cigarette smokers from randomly selected families: enhancement of hyperlipidemia and depression of high-density lipoprotein. *Am J Cardiol* 1983;52: 675-80.
- Butkiewicz AM, Kemonia-Chetnik I, Dymicka-Piekarska V, Matowicka-Karna J, Kemonia H, Radziwon P. Does smoking affect thrombocytopoiesis and platelet activation in women and men? *Adv Med Sci.* 2006;51:123-126.
- Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Cigarette use among high school students--United States, 1991-2005. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2006; 55:724.
- Cermak J, Key NS, Bach RR, et al. C-reactive protein induces human peripheral blood monocytes to synthesize tissue factor. *Blood* 1993;82:513.
- Ceyhan BB, Enc YF, Sahin S. IL-2 and IL-10 levels in induced sputum and serum samples of asthmatics. *J Invest Allergol Clin Immunol* 2004; 14(1): 80-85.

- Cheng TH, Lin JW, Chao HH, Chen YL, Chen CH, Chan P, et al. Uric acid activates extracellular signal-regulated kinases and thereafter endothelin-1 expression in rat cardiac fibroblasts. *Int J Cardiol* 2010; 139: 42-9.
- Clarke WR, Srinivasan SR, Shear CL, Hunter SM, Croft JB, Weber LS, Berenson GS. Cigarette smoking initiation and longitudinal changes in serum lipids and lipoproteins in early adulthood: the Bogalusa Heart Study. *Am J Epidemiol* 1986;124:207-219.
- Clauss M. Molecular biology of the VEGF and the VEGF receptor family. *Semin Thromb Hemost* 2000;26(5):561-9.
- Collins. Acute and chronic inflammation. In: Contran RS, Kumar V, Collins T (eds). *Pathologic Basis of Disease*. 6th ed. WB Saunders Company.
- Conti P, Kempuraj D, Kandere K, et al. IL-10 inflammatory/ inhibitory cytokine, but not always. *Immunology letters* 2003; 86: 123-129.
- Craig WY, Palomaki GR, Haddow JE. Cigarette smoking and serum lipid and lipoprotein concentrations: an analysis of published data. *BMJ* 1989; 298:784–8.
- Critchley J, Capewell S. Smoking cessation for the secondary prevention of coronary heart disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2004; CD003041.
- Cunnington A, Hormbrey P. Breath analysis to detect recent exposure to carbon monoxide. *Postgrad Med J*. 2002; 78: 233-237.
- Çan G, Çakırbay H, Topbaş M, Korkucak M, Çapkın E. Doğu Karadeniz Bölgesi'nde sigara içme prevalansı. *Tüberküloz ve Toraks Dergisi* 2007; 55(2): 141-47.
- Danesh J, Kaptoge S, Mann AG, Sarwar N, Wood A, Angleman SB et al. Long-Term Interleukin-6 Levels and Subsequent Risk of Coronary Heart Disease: Two New Prospective Studies and a Systematic Review. *PLoS Med*, 2008; 5(4): e78.
- Dayar JM, Choy E. Therapeutic targets in rheumatoid arthritis: the interleukin-6 receptor. *Rheumatology (Oxford)* 2010;49: 15-24.
- DePalo VA. Anti-inflammatory cytokines. *Chest* 2000;117:1162-72.
- Deveci SE, Deveci F, Acik Y, Ozan AT. The measurement of exhaled carbon monoxide in healthy smokers and non-smokers. *Respir Med* 2004; 98: 551-6.
- DSÖ Küresel Tütün Salgını Raporu, 2008: MPOWER–KUVVET- Paketi. (Bilir N –Çev Ed.), Cenevre, Dünya Sağlık Örgütü, 2008.
- Dubey S, Powell CA. Update in lung cancer 2008. *Am J Respir Crit Care Med* 179:860-868, 2009.

- Erken S, Sekin S ve Tenbayram M. Türk tütüncülüğünün genel durumu ve ege bölgesi üzerine bir değerlendirme, ege bölgesinde tütün Tarımı ve Sorunları Çalıştay. İzmir: Euzf Yayınları 2005.
- Etter J, Duc TV, pergener TV. Validity of the Fagerström test for nicotine dependence and of the heaviness of smoking index among relatively light smokers. *Addiction* 1999; 94: 269-81.
- Ferrara N, Gerber HP, LeCouter J. The biology of VEGF and its receptors. *Nat Med* 2003;9(6):669-76.
- Ferrara N, Henzel WJ. Pituitary follicular cells secrete a novel heparin-binding growth factor specific for vascular endothelial cells. *Biochem Biophys Res Commun.* 1989;161:851-858.
- Ferrero-Miliani L, Nielsen OH, Andersen PS, Girardin SE: Chronic inflammation: importance of NOD2 and NALP3 in interleukin-1beta generation. *Clin Exp Immunol* 2007;147:227-35.
- Flegal KM, Troiano RP, Pamuk ER, Kuczmarski RJ, Campbell SM. The influence of smoking cessation on the prevalence of overweight in the United States. *N Engl J Med* 1995;333(18): 1165–70.
- Fletcher C, Peto R. The Natural History Of Chronic Airflow Obstruction. *Brit Med J.* 1977 ; 1 : 1945-48.
- Gabay C, Kushner I. Acute-phase proteins and other systemic responses to inflammation. *N Engl J Med* 1999; 340: 448-454.
- Galkina E, Ley K. Immune and Inflammatory Mechanisms of Atherosclerosis. *Annu Rev Immunol*, 2009; 27: 165–197.
- Gaudry M, Bregerie O, Andrieu V, El Benna J, Pocard MA, Hakim J. Intracellular pool of vascular endothelial growth factor in human neutrophils. *Blood* 1997; 90: 4153-61.
- Genco RJ. Current View of Risk Factors for Periodontal Diseases. *Journal Of Periodontology.* 1996; 67(10): 1041-49.
- Gitte NR. Effect of Cigarette Smoking on Plasma Fibrinogen and Platelet Count. *Asian Journal of Medical Sciences* 2 (2011): 181-184.
- Goot AM. Interaction of the major risk factors for coronary heart disease. *Am J Med* 80:48-55;1986.
- Gök NY, Ortaköylü MG, Bahadır A, Alkan F, Çağlar E. Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığında Vasküler Endotelial Growth Faktör ile İnflamasyon Belirteçlerinin Kan

- Düzeylerinin Karşılaştırılması ve Fonksiyonel Parametrelerle Arasındaki İlişki. *Solunum* 2013; 15(1): 25-31.
- Hamm CW, Nef HM, Rolf A, Möllmann H. Calcium and C-reactive protein. *J Am Coll Cardiol* 2011; 57:465-467.
- Hampton MB, Kettle AJ, Winterbourn CC. Inside the neutrophil phagosome: oxidants, myeloperoxidase and bacterial killing. *Blood* 1998; 92: 3007-17.
- Hatsukami DK, et al. Tobacco addiction. *Lancet*. 2008 Jun 14;371 (9629):2027-38
- heart disease. *Heart* 1997;78:273-7.
- Heatherton TF, Kozlowski LT, Frecker RC, Fagerström KO. The Fagerström Test for Nicotine Dependence: a revision of the Fagerström Tolerance Questionnaire. *Br J Addict*. 1991; 86: 1119-27.
- Heinrich PC, Behrmann I, Haan S, Hermanns HM, MüllerNewen G, Schaper F. Principles of interleukin (IL)-6-type cytokine signalling and its regulation. *Biochem J*. 2003;374:1-20.
- Heinrich PC, Castell JV, Andus T. Interleukin-6 and the acute phase response. *Biochem J* 1990;265:621-36.
- Henningfield JE, Miyasato K, Jasinski DR. Abuse liability and pharmacodynamic characteristics of intravenous and inhaled nicotine. *J Pharmacol Exp Ther* 1985; 234.
- Hofstetter A, Schutz Y, Jequier E, Wahren J. Increased 24-hour energy expenditure in cigarette smokers. *N Engl J Med* 1986;314(2):79-82.
- Hughes JR, Stead LF, Lancaster T. Antidepressants for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007 Jan 24;(1):CD000031.
- Hunter KA, GarlickPJ, Broom I, Anderson SE, McNurlan MA. Effects of smoking and abstention from smoking on fibrinogen synthesis in humans. *Clin Sci* 2003; 100: 459–465.
- Huot I, Paradis G, Ledoux M; Quebec Heart Health Demonstration Project Research Group. Factors associated with overweight and obesity in Quebec adults. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2004;28(6): 766–74.
- Hurt RD, Sachs DPL, Glover ED, et al. A Comparison of sustained-release bupropion and placebo for smoking cessation. *N Engl J Med* 1997; 337:1195.
- Husein AN, Kumar V. The Lung. In Kumar AV, Abbas AK, Fausto N ed. *Robbins and Cotran Pathologic Basis of Disease*, 7th ed. Elsevier Saunders; 2005; 711-72.
- Inal B, Hacıbekiroglu T, Cavus B, et al. Effects of smoking on healthy young men's hematologic parameters. *North Clin Istanbul* 2014;1(1):19-25.

- Ind PW. COPD disease progression and airway inflammation: uncoupled by smoking cessation. *Eur Respir J*, 2005; 26:764-766.
- Işıksoluğu MK, Özdemir Y, İlhan N, Sondaç Ü. Açlık kan şekeri, protein ve hemoglobin düzeyleri ile vücutağırlığı, cinsiyet, çay ve sigara arasındaki ilişkiler. *Biyokimya Dergisi* 1994;1: 9-22.
- Jarvis MJ. *BMJ* 2004; 328:277-279.
- Jime'nez-Ruiz CA. Pharmacological treatment for smoking cessation. *Eur Respir Mon* 2008; 42: 74-97.
- John R, Hughes MD. Nikotine bağılı bozukluklar. *Kaplan And Sadock's Comprehensive Textbook Of Psychiatry*. 8. Baskı. Philadelphia 2005:1257-64.
- Johnson GK, Guthmiller JM, Joly S, Organ CC, Dawson DV. Interleukin-1 and interleukin-8 in nicotine and lipopolysaccharide-exposed gingival keratinocyte cultures. *J Periodontal Res* 2010;45:583-8.
- Jones SA, Novick D, Horiuchi S, et al. C-reactive protein: a physiological activator of interleukin 6 receptor shedding. *J Exp Med* 1999; 189:599.
- Jorenby DE, LeischowmSJ, Nides MA, et al. A controlled trial of sustained-release bupropion, a nicotine patch, or both for smoking cessation. *N Engl J Med* 1999; 340:685.
- Kaiser PK. Antivascular endothelial growth factor agents and their development: therapeutic implications in ocular disease. *Am J Ophthalmol*. 2006;142:660-668.
- Kaleli S, Mahmut A, Akkaya A, Mahmut A. Sigara İçen ve İçmeyen Sağlıklı kişilerde AKŞ, Üre, Kreatinin, Ürik asid, SGOT ve SGPT Düzeylerinin Araştırılması. *SDÜ Tıp Fakültesi* 1997; 4(4): 13-15.
- Kanazawa H, Asai K, Hirata K, Yoshikawa J. Possible effects of vascular endothelial growth factor in the pathogenesis of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Med* 2003; 114: 354-8.
- Karabulut AB, Özerol E, Temel İ, et al. Yaş ve Sigara İçiminin Eritrosit Katalaz Aktivitesi ve Bazı Hematolojik Parametreler Üzerine Etkisi. *İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi* 2002; 9(2): 85-8.
- Karadağ M, Bilgiç H. Tütün ve tütün kontrolü. *Türk Toraks Derneği kitabı*, 2010.
- Karadağ M. 'The Impact of Public Capital on the Efficiency of Private - Manufacturing Industry at the Regional Level' , *Ege Akademik Bakış*, 10, 4, pp.1167-1173, 2010.

- Kario K, Matsuo T, Nakao K. Cigarette smoking increases the mean platelet volume in elderly patients with risk factors for atherosclerosis. *Clin Lab Haematol.* 1992;14(4):281-287.
- Khan MI, Bukhari MH, Akhtar MS et al. Effect of smoking on Red Blood Cells Count, Hemoglobin Concentration and Red Cell indices. *Pakistan Journal of Medical and Health Sciences* 2014; 8 (2): 361-4.
- Khera A, McGuire DK, Murphy SA, Stanek HG, Vongpatanasin W, Wians FH, et al. Race and gender differences in C-reactive protein levels. *J Am Coll Cardiol.* 2005;46(3):464-469.
- Kıyan E. Solunum Fonksiyon Testleri. Türk Toraks Derneği V. Kış Okulu Program ve Özet Kitabı, 2006:22-42.
- Koç İ, Doğan Y, Dökme A, Kaya A, Karataş ZA, Mandollu E ve ark. Bronşektazili Hastalarda Ortalama Trombosit Hacmi ve Trombosit Dağılım Genişliğinin Değerlendirilmesi. *Ankara Med J*, 2015, 15(1):16-20.
- Koçak G, Ondokuz mayıs üniversitesi tıp fakültesi öğrencilerinin sigara ile ilgili bilgi, tutum ve davranışları[Uzmanlık Tezi].Samsun: Ondokuz mayıs üniversitesi; 2016.
- Kono T, Otsuka M. Negative C-reactive protein in children with bacterial infection. *Pediatr Int* 1999; 41: 496-9.
- Kumar V, Abbas AK, Fausto N, Mitchell RN. *Robbins Basic Pathology*. 8th ed. Philadelphia: Saunders; 2007.
- Kutlu R, Çivi S. Konya ili lise öğretmenlerinin sigara içme sıklığı ve etkileyen faktörler. *TSK Koruyucu Hekimlik Bülteni*, 2007; 6(4):22-9.
- Kutlu R, Marakoğlu K, Çivi S. Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi hemşirelerinde sigara içme durumu ve etkileyen faktörler. *Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi* 2005;27(1):29-34.
- Lam Tea. *IARC Handbooks of Cancer Prevention, Tobacco Control, Vol. 11: Reversal of Risk After Quitting Smoking*. IARC,World Health Organization, 2007; 366.
- Lee LA, Huang CG, Chen NH, Wang CL, Fang TJ, Li HY. Severity of obstructive sleep apnea syndrome and high-sensitivity C-reactive protein reduced after relocation pharyngoplasty. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2011;144(4):632-8.
- Leung FW. Risk Faktors for gastrointestinal complications in aspirin users; review of clinical and experimental data. *Dig Dis Sci.* 2008; 53: 2604-15.

- Lowe G, Rumley A, Norrie J, Ford L, Shepherd J, Cobbe S, et al. Blood Rheology, Cardiovascular Risk Factors, and Cardiovascular Disease: The West of Scotland Coronary Prevention Study; *Thromb Haemost* 2000;84:553-558.
- Mackay J, Amos A. Women and tobacco. *Respirology*. 2003; 8(2): 123-30.
- MacNee W. Pathogenesis of chronic obstructive pulmonary disease. *Proc Am Thorac Soc* 2005; 2: 258-66.
- Madhok R, Crilly A, Watson J, Capell HA. Serum interleukin 6 levels in rheumatoid arthritis: correlation with clinical and laboratory indices of disease activity. *Ann Rheum Dis* 1993;52:232-4.
- Mahanonda R, Sa-Ard-Iam N, Eksomtramate M, Rerkyen P, Phairat B, Schaecher KE, et al. Cigarette smoke extract modulates human beta-defensin-2 and interleukin-8 expression in human gingival epithelial cells. *J Periodontal Res* 2009;44:557-64.
- Mahmoud FA, Rivera NI: The role of C-reactive protein as a prognostic indicator in advanced cancer. *Curr Oncol Rep* 2002;4(3):250-5.
- Majno G. *The healing hand: Man and Wound In The Ancient World*. Cambridge: Harvard University Press, 1975.
- McBride PE. The health consequences of smoking: Cardiovascular diseases. *Med Clin North Am*. 1992; 76(2): 333-353.
- Meade TW, Imeson J, Stirling Y. Effects of changes in smoking and other characteristics on clotting factors and the risk of ischaemic heart disease. *Lancet* 2:986-988, 1987.
- Medicine* 2002; 346(7):506-12.
- Medzhitov R. Origin and physiological roles of inflammation. *Nature*. 2008; 454: 428-35.
- Meier-Ewert HK, Ridker PM, Rifai N, Dinges DF, Mullington JM. Absence of diurnal variation of C-reactive protein concentrations in healthy human subjects. *Clin Chem* 2001; 47: 426-30.
- Mendall MA, Patel P, Asante M, Ballam L, Morris J, Strachan DP, et al. Relation of serum cytokine concentrations to cardiovascular risk factors and coronary heart disease. *Heart* 1997;78:273-7.
- Meyers MG, McCarthy DM, MacPherson L, Brown SA. (2003), "Constructing A Short Form Of The Smoking Consequences Questionnaire With Adolescents And Young Adults", *Psychological Assessment*, Vol. 75, No. 2, s.163-172.
- Mikuniya T, Nagai S, Tsutsumi T, Morita K, Mio T, Satake N, Izumi T. Proinflammatory or regulatory cytokines released from BALF macrophages of healthy smokers. *Respiration*. 1999;66(5):419-26.

- Ministry of Health. Global Adult Tobacco Survey, Turkey Report (2008), Publication, No. 803, Ankara, 2010.
- Mittermayer F, Pleiner J, Schaller G, Weltermann A, Kapiotis S, Jilma B, et al. Marked increase in vascular endothelial growth factor concentrations during Escherichia coli endotoxin-induced acute inflammation in humans. *Eur J Clin Invest* 2003; 33: 758-61.
- Mjos OD. Lipid effects of smoking. *Am.Heart J* 1988; 115 (1): 272-5.
- Moolchan ET, Radzius A, Epstein Dh, et al. Fagerström test for nicotine dependence and the diagnostic interview schedules: do they diagnose the same smokers? *Addict Behav* 2002; 27: 101-3.
- Munford SR. C-reactive protein and cardiovascular risk. 18th Annual Harry E. Dascomb Lecturship Louisiana State University medical Center New Orleans, LA Oct 19, 2000
- myeloperoxidase and bacterial killing. *Blood* 1998; 92: 3007-17.
- Nascetti S, Elosua R, Pena A, et al. Variables associated with fibrinogen in a population-based study: Interaction between smoking and age on fibrinogen concentration. *European Journal of Epidemiology* 2001;17:953-58.
- Oppenheim JJ, Ruscetti FW. Cytokines. Parslow TG, Stites DP, Terr AI (Eds). *Medical Immunology*. 10th edition, McGraw-Hill Companies. 2001;148-66.
- Orsel S. Nikotin Bağımlılığı ve Nikotin Bağımlılığının Klinik Değerlendirilmesi. Aytemur ZA, ed. *Tütün ve Tütün Kontrolü*, vol 1, 1.ci baskı, Türk Toraks Derneği Kitapları, İstanbul: Aves Yayıncılık : 406-16.
- Ortlepp JR, Metrikat J, Vesper K, Mevissen V, Schmitz F, Albrecht M, et al. The interleukin-6 promoter polymorphism is associated with elevated leukocyte, lymphocyte, and monocyte counts and reduced physical fitness in young healthy smokers. *J Mol Med* 2003;81:578-84.
- Örsel O, Örsel S, Alpar S, et al. Sigara bırakmada nikotin bağımlılık düzeylerinin tedavi sonuçlarına etkisi. *Solunum Hastalıkları* 2005; 16: 112-18.
- Özlu T, Metintaş M, Karadağ M, Kaya A. *Solunum Sistemi ve Hastalıkları Temel Başvuru Kitabı*. 1. Baskı. İstanbul Tıp Kitabevi. 2010; 1723-77.
- Özyardımcı N. Sigara ve sağlık. Bursa. 2002; 30-440.
- Palumbo Joseph S, Potter Jill M, Kaplan Lisa S, Talmage Kathryn, Jackson David G, Degen Jay L. Spontaneous hematogenous and lymphatic metastasis, but not primary tumor growth or angiogenesis, is diminished in fibrinogen-deficient mice. *Cancer Res*.2002 Dec 1;62(23):6966–6972.

- Payne JP, Smith PO, McCracken LM, et al. Assessing nicotine dependence: a comparison of the Fagerstrom tolerance questionnaire (FTQ) with the Fagerström test for nicotine dependence (FTND) in a clinical sample. *Addict Behav* 1994; 19: 307-17.
- Pecavar B, Nadrah K, Papst L, Cec V, Kotar T, Maticic M, et al. Clinical characteristics of adult patients with influenza-like illness hospitalized in general ward during Influenza A H1N1 pandemic 2009/2010. *Wien Klin Wochenschr*. 2011 Sep 22.
- Pepys MB, Hirschfield GM. C-reactive protein: a critical update. *J Clin Invest*. 2003;111(12):1805–1812.
- PIAR. Sigara Alışkanlıkları ve Sigara ile Mücadele Kampanyası Kamuoyu Araştırma Raporu. İstanbul; 1988.
- Potvin S, Stip E, Sepehry AA ve ark. (2008) Inflammatory cytokine alterations in schizophrenia: a systematic quantitative review. *Biol Psychiatry* 63:801–8.
- Ridker PM, Rifai N, Rose L, et al. Comparison of C-reactive protein and low-density lipoprotein cholesterol levels in the prediction of first cardiovascular events. *N Engl J Med* 2002; 347: 1557-65.
- Ridker PM. High-sensitivity C-reactive protein: Potential adjunct for global risk assessment in the primary prevention of cardiovascular disease. *Circulation* 2001; 103: 1813-8.
- Rigotti NA. Treatment of tobacco use and dependence. *The New England Journal Of Medicine* 2002; 346(7):506-12.
- Rosa MS, Pinto AM. Cytokines. In: Burtis CA, Ashwood ER, Bruns DE. Eds. *Tietz textbook of clinical chemistry and molecular diagnostics*, 4 th Ed. Missouri: Elsevier Saunders, 2006: 645-744.
- Rothwell NJ (1999) Annual review prize lecture cytokines - killers in the brain? *J Physiol* 514: 3-17.
- Saadeh C. The erythrocyte sedimentation rate: old and new clinical applications. *South Med J* 1998; 3:220-5.
- Saaristo A, Karpanen T, Alitalo K. Mechanisms of angiogenesis and their use in the inhibition of tumor growth and metastasis. *Oncogene* 2000;19(53):6122-9.
- Saetta M, Baraldo S, Corbino L, et al. CD 8+ve cells in the lungs of smokers with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160: 711-7.
- Saetta M, Turato G, Baraldo S, et al. Goblet cell hyperplasia and epithelial inflammation in peripheral airways of smokers with both symptoms of chronic bronchitis and chronic airflow limitation. *Am J respir Crit Care Med* 2000; 161: 1016-21.

- Saetta M, Turato G, Maestrelli P, et al. Cellular and structural bases of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163: 1304-9.
- Saez-Lorens X, Lagrutta F. The acute phase reaction during bacterial infection and its clinical impact in children. *Pediatr Infect Dis J.* 1993; 12(1): 83-7.
- Salepçi BM, Fidan A, Parmaksız TE, Coşkun E, Kırıl N, Çağlayan B ve ark. Solunum Fonksiyon Testinde Küçük Hava Yolu Obstrüksiyon Varlığı Ekspiryum Havasında Ölçülen Karbonmonoksit Düzeyini Etkiler Mi? *Eurasian J Pulmonol* 2015; 17(3): 154-158.
- Scarabin PY, Bara L, Ricard S, et al. Genetic variation at the b-fibrinogen locus in relation to plasma concentrations and risk of myocardial infarction. *Arteriosclerosis Thromb* 1993;13:886-91.
- Schieffer B, Selle T, Hilfiker A, Hilfiker-Kleiner D, Grote K, Tietge UJ, Trautwein C, Luchtefeld M, Schmittkamp C, Heeneman S, Daemen MJ, Drexler H. Impact of interleukin-6 on plaque development and morphology in experimental atherosclerosis. *Circulation*, 2004; 110: 3493–3500.
- Scholl Jm, Benacerraf A, ducimetiere P, et al: Comparison of risk factors in vasospastic angina without significant fixed coronary narrowing to significant fixed coronary narrowing and no vasospastic angina. *Am J Cardiol* 1986 (57):199-202,.
- Schroedl C, Kalhan R. Incidence, treatment options, and outcomes of lung cancer in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Curr Opin Pulm Med* 2012;18:131-7.
- Senger DR, Gali SJ, Dvorak AM, et al.: Tumor cells secrete a vascular permeability factor that promotes accumulation of ascites fluid. *Science.* 1983;219:983-985.
- Shennan NM, Seed M, Wynn V. Variation in serum lipid and lipoprotein levels associated with changes in smoking behaviour in non obese Caucasian males. *Atherosclerosis* 58:17-25,1985.
- Shinton R, Beavers G. Meta-analysis of relation between cigarette smoking and stroke. *BMJ.*1983; 298: 789-794.
- Shimokata H, Muller DC, Andres R. Studies in the distribution of body fat. III. Effects of cigarette smoking. *JAMA* 1989;261(8):1169–73.
- Shweiki D, Itin A, Soffer D, Keshet E. Vascular endothelial growth factor induced by hypoxia may mediate hypoxia-initiated angiogenesis. *Nature* 1992; 359: 843-5.
- Simon JA, Duncan C, Carmody TP, Hudes ES. Bupropion for smoking cessation: a randomized trial. *Arch Intern Med* 2004; 164:1797.
- Smith U. Carbohydrates, fat and insulin action. *Am J Clin Nutr.* 59 (Suppl 3):686-689, 1994.

- Sox HC Jr, Liang MH. The erythrocyte sedimentation rate: guidelines for rational use. *Ann Intern Med* 1986;104:515-23.
- Stein EA, Myers GL. Lipids, lipoproteins and apolipoproteins. In: Burtis CA, Ashwood ER, eds. *Tietz textbook of clinical chemistry*. Philadelphia, WB Saunders, 1002-87,1994.
- Sziası M, Dolinay T, Nemes Z, Strausz J. Pathology of chronic pulmonary disease. *Pathol Oncol Res* 2006; 12: 52-60.
- T.C. Sağlık Bakanlığı, Küresel Yetişkin Tütün Araştırması (KYTA) - 2012, Yönetici Özeti: Türkiye.
- Taga T, Hibi M, Hirata Y, Yamasaki K, Yasukawa K, Matsuda T, Hirano T, Kishimoto T. Interleukin-6 triggers the association of its receptor with a possible signal transducer, gp130. *Cell*. 1989;58:573-81.
- Tedgui A, Mallat Z. Cytokines in Atherosclerosis: Pathogenic and Regulatory Pathways. *Physiol Rev*, 2006; 86: 515-581.
- Thomas AE, Green FR, Kelleher CH et al. Variation in the promoter region of the beta fibrinogen gene is associated with plasma fibrinogen levels in smokers and in non smokers. *Thromb Haemos* 1991; 65: 487-90.
- Thomas JL, Ebbert JO, Patten CA, et al. Measuring nicotine dependence among smokeless tobacco users. *Addictive Behaviors* 2006; 31: 1511-21.
- Toraks Derneği Kronik Obstruktif Akciğer Hastalığı Tanı ve Tedavi Rehberi 2000.
- Türk Toplumunda Sigara İçme Davranışları ve Sigara İçme ve Sigara Karşıtı Kampanyalara Karşı Tutumlar, TC. Sağlık Bakanlığı Raporu, PİAR, Ocak 1988.
- Türkkan GÖ. Sigara bırakmanın immün sistem üzerine etkileri[Uzmanlık tezi]. Ankara: Başkent Üniversitesi; 2002.
- Uysal A, Kadakal A, Karşıdağ Ç, et al. Fagerström test for nicotine dependence: reliability in a Turkish sample and factor analysis. *Tüberküloz ve Toraks Dergisi* 2004; 52: 115-21.
- Uysal A. Sigara bağımlılığı ve değerlendirilmesi. İÜ Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Göğüs Hast ABD Dizisi -5, İstanbul 2005; s: 130-48.
- Vanderschueren S, Deeren D, Knockaert DC, et al. Extremely elevated C-reactive protein. *Eur J Intern Med* 2006; 17:430.
- Vassallo R, Tamada K, Lau JS, Kroening PR, Chen LJ *Immunol*. 2005 Aug 15; 175(4):2684-91.
- Vermeire S, Van Assche G, Rutgeerts P. The role of C-reactive protein as an inflammatory marker in gastrointestinal diseases. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol*. 2005;2(12):580-586.

- Vincenti V, Cassano C, Rocchi M, et al.: Assignment of the vascular endothelial growth factor gene to human chromosome 6p21.3. *Circulation*. 1996;93:1493-1495.
- Vitkovic L, Bockaert J, Jacque C “Inflammatory” cytokines: neuromodulators in normal brain? *J Neurochem* 2000;74: 457-71.
- Volanakis JE, Human C-reactive protein; Expression, structure and function. *Mol. Immunol* 2001;38:189-97.
- Weissman G. In hammatation: Historical perspectives. In: Gallin JI, et al (eds). *Inflamation: Basic Principles and Clinical Correlates*. 2nd ed. New York: Raven Press, 1992:5-13.
- Whicher J, Bienvenu J, Monneret G. Procalcitonin as an acute phase marker. *Ann Clin Biochem* 2001; 38:483–93.
- WHO Report on the Global Tobacco Epidemic, 2008: The MPOWER Package. Geneva, World Health Organization, 2008.
- Wilhelmsen L, Svärdsudd K, Korsan-Bengtson K, Larsson B, Welin L, Tibblin G. Fibrinogen as a risk factor for stroke and myocardial infarction. *N Engl J Med*. 1984; 311: 501-5.
- Willett W, Hennekens CH, Castelli W, Rosner B, Evans D, Taylor J, Kass EH. Effects of cigarettes smoking on fasting triglyceride, total cholesterol, and HDL cholesterol in women. *Am Heart J* 1983;105:417–21.
- Williamson DF, Madans J, Anda RF, Kleinman JC, Giovino GA, Byers T. Smoking cessation and severity of weight gain in a national cohort. *N Engl J Med* 1991;324:739–45. 40.
- Workshop Report 2005. Global strategy for asthma management and prevention. www.ginasthma.org. Date accessed: December 2006.
- Workshop Report 2005. Global strategy for the diagnosis, management and prevention of COPD. [www. goldCOPD.org](http://www.goldCOPD.org). Datelast accessed: December 2006.
- World Health Organization. *Guidelines for Controlling and Monitoring the Tobacco Epidemic, Tobacco of Health*. Programme, Geneva 1998.
- WHO Report on the Global Tobacco Epidemic, 2008: The MPOWER Package. Geneva, World Health Organization, 2008.
- World Health Organization. WHO report on the global tobacco epidemic, 2009: implementing smoke-free environments.2009.
- World Health Organization. WHO report on the global tobacco epidemic, 2013: enforcing bans on tobacco advertising, promotion and sponsorship. World Health Organization, 2013.
- World Health Organization. WHO report on the global tobacco epidemic, 2015: Raising Taxes On Tobacco. 2015.

- Wright JL, Churg A. Advances in the pathology of COPD. *Histopathology* 2006; 49: 1-9.
- Yaylı G. İnfeksiyon hastalıklarında C-reaktif protein, sedimentasyon ve lökositler. *Ankem Derg.* 2005; 19 (Suppl. 2): 80-4.
- Yazır Y. Vasküler Endotel Büyüme Faktörü (vegf): Reseptörleri ve Fonksiyonları. *C.Ü. Tıp Fakültesi Dergisi* 2007; 29: 128-36.
- Yücel AE, C-Reaktif Protein (CRP) ve Diğer Akut Faz Proteinlerinin Klinik Kullanımı. *Türkiye Tıp Dergisi* 2004; 11(1): 42-52.
- Zafar I, Mohammad KN, Nisar M, et al. Effect of Cigarette Smoking on Erythrocytes, Leukocytes and Haemoglobin. *J Med Sci* 2003;3(3): 245-50.



EKLER

EK-1. ETİK KURUL ONAYI

T.C. NEĞMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ MERAM TIP FAKÜLTESİ İLAÇ VE TIBBİ CİHAZ DIŞI ARAŞTIRMALAR ETİK KURUL KARARI	
Toplantı Sayısı:09	Toplantı Tarihi: 13.03.2015
Karar Sayısı:2015/154:Fakültemiz Dahili Tıp Bilimleri Bölümü Aile Hekimliği Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Ruben KUTLU'nun "Sigara İçen Ve İçmeyen Bireylerde Vasküler Endotelial Nitrik Oksit (NO) Düzeyleri İle İnflamasyon Belirteçlerinin Karşılaştırılması" başlıklı uzmanlık tez çalışması ile ilgili 09.03.2015 tarihli düzeltme dilekçesi ve ekleri görüşüldü. Arş. Gör. Dr. Merve GÜZELDÜLGER'in uzmanlık tez çalışmasını İstanbul Dahili Tıp Bilimleri Bölümü Aile Hekimliği Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Ruben KUTLU'nun sorumluluğunda bütçe desteğinin sağlandığına dair ilgililerin İlaç Ve Tıbbi Cihaz Dışı Araştırmalar Etik Kuruluna sunulduktan sonra çalışmanın başlanmasının uygun olduğuna oybirliği ile karar verilmiştir.	
Sorumlu Araştırmacı: Prof. Dr. Ruben KUTLU Yardımcı Araştırmacılar: Arş. Gör. Dr. Merve GÜZELDÜLGER, Yrd. Doç. Dr. Fatma Gökşin ÇİHAN, Yrd. Doç. Dr. İbrahim KİLİNC	
ASLİ İMZA 13.03.2015	
Prof. Dr. Saim ACIKGÖZOĞLU İlaç ve Tıbbi Cihaz Dışı Araştırmalar Etik Kurul Başkanı	
Prof. Dr. A. Saim ACIKGÖZOĞLU İlaç ve Tıbbi Cihaz Dışı Araştırmalar Etik Kurul Başkanı	

EK-2. HASTALARIN BİLGİLENDİRİLMİŞ OLUR (RIZA) FORMU

Sayın.....

Tarih:

Sigara bağımlılığı tüm dünyada olduğu gibi ülkemizde de önemli bir sağlık sorunudur ve Türkiye’de her 3 kişiden 1’i sigara içmektedir. Sigaranın zararları herkes tarafından bilinmektedir. Sigara akciğer kanseri başta olmak üzere, bronşit, amfizem ve tedavisi geri dönüşsüz olup en ileri seviyesi oksijene bağlı yaşamak olan KOAH gibi hastalıklara neden olur. İçilen her sigara sizi kansere bir adım daha yaklaştırır. Sigara içenlerde akciğerlerin doğal savunma sistemi bozulur ve bu da enfeksiyon kapma riskini artırır. Biz de bu çalışmamızda sigara içen ve içmeyen bireylerde vücuttaki iltihap hücreleri ve hücre yenileyici faktörlerin vücutta yaptığı değişiklikleri inceleyeceğiz. Bu çalışma için tüm giderlerin üniversite tarafından karşılanacağını belirtmek isteriz. Araştırma için sizden 12 cc kan alınacak ve laboratuarda çalışılacaktır.

Bilgi için Arş. Gör. Dr. Merve Güzeldülger ile görüşebilirsiniz.

Çalışmaya katılmayı, başta veya çalışmanın seyri sırasında herhangi bir zamanda reddedebilirsiniz. Aynı zamanda çalışmacı da sizi çalışma dışı bırakabilir. Çalışmadan ayrılmış olmanız tedavi ve takibinizi kesinlikle etkilemeyecektir. Çalışma esnasında yapılacak olan harcamalar için hiçbir şekilde sizin sağlık güvencenizden faydalanılmayacaktır. Bu çalışmaya gönüllü olarak katıldığınızı imzalamanız gerekmektedir. Yukarıdaki gönüllü araştırmadan önce verilmesi gereken bilgileri gösteren metni okudum. Bunlar hakkında bana yazılı ve sözlü açıklamalar yapıldı. Bu koşullarda söz konusu klinik araştırmaya kendi rızamla, hiçbir baskı ve zorlama olmaksızın katılmayı kabul ediyorum.

Gönüllünün;

Adı Soyadı:

İmzası:

Adresi:

Telefon:

EK-3. SİGARA İÇME DURUMUNU BELİRLEME FORMU

Yaş				
Cinsiyet	1-Erkek	2-Kadın		
Boy:	Kilo:	Bel çevresi	Boyun çevresi	Kalça çevresi
TA:	Sağ kol:	Sol kol:	Sağ ayak:	Sol ayak:
Mesleği	1-Memur	2-İşçi	3-Emekli	4-Esnaf
	5-Ev hanımı	6-Öğrenci	7-İşsiz	
Medeni durum	1-Evli	2-Bekar	2-Dul	
Aile yapısı	1-Çekirdek	2-Geniş	3-Dağılmış	
Eğitim düzeyi	1-Okuryazar değil	2-İlköğretim	3-Orta-lise	4-Üniversite
Yaşamınız boyunca toplam 100 adet (5 paket) sigara içtiniz mi?	1-Evet	2-Hayır		
Halen sigara içiyor musunuz?	1-Hayır, hiç içmedim (diğer soruları boş bırakınız)			
	2-İçiyordum ama bıraktım			
	3-Her gün olmamakla birlikte ara sıra içiyorum			
	4-Evet, her gün içiyorum			
Günde kaç sigara içiyorsunuz?	<input type="checkbox"/> 10 ADET VEYA DAHA AZ SİGARA (0)			
	<input type="checkbox"/> 11-20 ADET SİGARA (1)			
	<input type="checkbox"/> 21-30 ADET SİGARA (2)			
	<input type="checkbox"/> 31 ADET VE ÜZERİ (3)			
Sabah ilk sigaranızı uyandıktan ne kadar sonra içersiniz?	<input type="checkbox"/> İLK 5 DAKİKA İÇERİSİNDE (3)			
	<input type="checkbox"/> 6-30 DAKİKA İÇERİSİNDE (2)			
	<input type="checkbox"/> 31-60 DAKİKA İÇERİSİNDE (1)			
	<input type="checkbox"/> 61 DAKİKA VE ÜZERİ (0)			
Sigara içmenin yasak olduğu yerlerde içmeden durmakta zorlanıyor musunuz?	<input type="checkbox"/> EVET (1)			
	<input type="checkbox"/> HAYIR (0)			
Uyanmayı izleyen ilk saatlerde, günün diğer saatlerine göre daha sık mı sigara içersiniz?	<input type="checkbox"/> EVET (1)			
	<input type="checkbox"/> HAYIR (0)			
Günün çoğunu yatakta geçirecek kadar hasta olsanız, yinede sigara içer misiniz?	<input type="checkbox"/> EVET (1)			
	<input type="checkbox"/> HAYIR (0)			
Gün boyunca içtiğiniz sigaralarda vazgeçilmesi en zor olanı hangisi?	<input type="checkbox"/> SABAHIN İLK SİGARASI (1)			
	<input type="checkbox"/> DİĞER ZAMANLARDA İÇTİKLERİM (0)			
Evde başka sigara içen var mı?	1- Evet		2-Hayır	
Daha önce bırakmayı denemiş mi?	1- Evet		2-Hayır	
İlk sigaraya kaç yaşında başlamış				
Günde kaç tane içiyor				
Kaç seneden beri içiyor				
Sigara paket /yıl				

Tanı konmuş hastalık	1- Var 2-Yok	
Daha önce bırakmayı denemiş mi?	1- Evet 2-Hayır	
Bırakma nedeni	1- Sağlık 2-Ekonomik 3-Sosyal nedenler (Eşi, Çocukları is.)	
Sigarayı nasıl bıraktınız?	<input type="checkbox"/> Birden bire kendiliğinden bırakarak <input type="checkbox"/> Nikotin bandı/cikleti ile <input type="checkbox"/> Zyban <input type="checkbox"/> Champix <input type="checkbox"/> Akupunktur <input type="checkbox"/> Moraterapi ile <input type="checkbox"/> Cipralex gibi antidepresanlar kullanarak	
Alkol kullanma	1-Evet 2-Hayır	
Solunum fonksiyon testi		
Akciğer grafisi		
EKG		
Sigara bırakma eğitimi	1-Eğitim aldı	2-Eğitim almadı
VEGF	Sedimantasyon:	S.Fibrinojen:
CRP:	IL-6:	IL-10:
WBC:		