

T.C.

ÇANAKKALE ONSEKİZ MART ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

TIBBİ BİYOKİMYA ANABİLİM DALI



**TÜTÜN KULLANIMININ OKSİDATİF STRES VE İNFLAMATUVAR
PARAMETRELER ÜZERİNE ETKİSİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Ertan Eşsizöğlü

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. Can Duman

Çanakkale/2013

T.C.
ÇANAKKALE ONSEKİZ MART ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
TIBBİ BİYOKİMYA ANABİLİM DALI

**TÜTÜN KULLANIMININ OKSİDATİF STRES VE İNFLAMATUVAR
PARAMETRELER ÜZERİNE ETKİSİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Ertan Eşsizöğlu

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. Can Duman

Çanakkale/2013


T.C.
ÇANAKKALE ONSEKİZ MART ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

Tıbbi Biyokimya uzmanlık/yan dal uzmanlık
çerçevesinde yürütülmüş olan bu çalışma, aşağıdaki jüri tarafından
Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir.

Tez Savunma Tarihi:07.01.2014

TEZ KONU BAŞLIĞI

**Tütün Kullanımının Oksidatif Stres Ve İnflamatuvar Parametreler
Üzerine Etkisi**

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Can DUMAN 


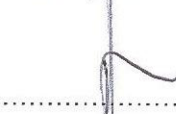
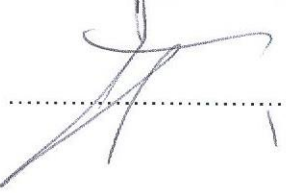
Tez Jürisi Üyeleri:
Adı Soyadı

Prof. Dr. Can DUMAN

Doç. Dr. Dilek ÜLKER ÇAKIR

Yrd. Doç. Dr. Hakan TÜRKÖN

İmzası


.....

.....

.....

ONAY:

Bu tez Anabilim/Bilim Dalı Akademik Kurulunca belirlenen yukarıdaki
jüri üyeleri tarafından uygun görülmüş ve Fakülte Yönetim
Kurulunun 22/01.../2014 tarih ve 1/2014./03... sayılı kararıyla kabul edilmiştir.

.....
Dekan

Prof. Dr. Hüseyin ÖZDEMİR
ÇOMÜ Tıp Fakültesi
DEKAN

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince desteklerini, bilgi ve tecrübelerini cömertçe aktaran hocalarım; tez danışmanım sayın Prof. Dr. Can DUMAN, Doç. Dr. Dilek ÜLKER ÇAKIR ve Yrd. Doç. Dr. Hakan TÜRKÖN'e,

AD'nın değerli öğretim üyeleri sayın Yrd. Doç. Dr. Müşerref Hilal ŞEHİTOĞLU ve Yrd. Doç. Dr. Sema UYSAL'a,

Çalışmamın her aşamasında fikir ve deneyimleriyle katkıda bulunan sayın Doç. Dr. Coşkun BAKAR'a, desteklerinden dolayı sayın Yrd. Doç. Dr. Ayşegül ULUDAĞ'a ve istatistiksel analizlerin yapılmasında yardımını esirgemeyen sayın Dr. Merve ÇELİK'e,

Birlikte eğitim gördüğüm ve tanımış olmaktan büyük mutluluk duyduğum arkadaşlarım sayın Dr. Funda Kırtay Tütüncüler, Dr. Elif Demircan ve sayın Dr. Buket Güngör'e,

Berber çalışmaktan onur duyduğum ve yardımlarını hiçbir zaman esirgemeyen sayın Güller KUTLU, Canan TOPRAK AHMED, Hülya AKBUDAK, Ebru YUNUSOĞLU KESKİN, Sefa COŞKUN, Ayten ÇOBAN, Pınar ASLAN, Koray ŞAL ve Burak CAN'a,

Birlikte çalışmaktan büyük keyif aldığım sayın Lütfi YILDIRIM ve Durmuş Ali KARAKAYA'ya,

Sevgilerini ve ilgilerini her zaman yanımda hissettiğim değerli anneme, babama ve sevgili kardeşim Eylem EŞSİZOĞLU'na,

Beni en çok anladığına inandığım, can yoldaşım, sevgili eşim Selma EŞSİZOĞLU ve sevgili kızım Ezgi Hazal EŞSİZOĞLU'na en içten sevgi ve teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Ertan EŞSİZOĞLU

ÖZET

Amaç: Sigara kullanımı, önlenabilir ölümlerin en önemli nedenlerinden biridir. Sigara dumanı içerdiği toksik maddeler nedeniyle vücutta oksidatif stres kaynağıdır. Oksidatif stresin neden olduğu patolojik olayları dengelemek için organizmada antioksidan savunma mekanizmaları devreye girmektedir.

Biz bu çalışmada sigara kullanımının çok yaygın olması ve sigaraya bağlı komplikasyonların sık görülmesi nedeniyle sigara içen ve içmeyenlerde oksidatif stres ve inflamatuvar durumu, araştırmayı hedefledik.

Bu amaçla serumda Total Oksidan Status, Total Antioksidan Status, İskemi Modifiye Albumin, Lipit Profili, Açlık Kan Şekeri, Albumin değerleri yanısıra sigaranın proinflamatuvar parametreler üzerine etkisini araştırmak amacıyla İnterlökin-6 düzeyi, Tam Kan Sayımı, Sedimantasyon ve C- Reaktif Protein düzeylerini ölçtük.

Yöntem: Çalışmaya katılan gönüllüler Çanakkale 18 Mart Üniversitesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi Poliklinikleri'ne herhangi bir nedenle başvuran, sigara içen ve hiç sigara içmeyen, 18-40 yaş arası, benzer demografik özellikler gösteren toplam 160 kişiden oluşmaktadır. Serumda İMA, TOS ve TAS düzeyleri spektrofotometrik yöntemle, İL-6 düzeyleri ise ELİSA yöntemi ile çalışılmıştır.

Bulgular: Araştırmanın verileri SPSS 19,0 istatistik programı kullanılarak değerlendirilmiştir. Çalışmamızda sigara kullanan grupta ortalama İMA düzeyi $0,327 \pm 0,65$, sigara kullanmayan grupta ise $0,260 \pm 0,55$ olarak bulundu ve sigara içen grupta yüksek olarak tespit edildi. (p: 0,001) Paket yıl miktarına göre ise sigara kullananlarda İMA düzeyleri açısından anlamlı bir fark olmadığı saptandı. Sigara kullananlar ile sigara kullanmayanlar arasında TAS, TOS, OSİ ve İL-6 düzeyleri ise benzer bulundu.

Sonuç: Çalışmamızda elde edilen bulgular, sigara kullanan ve sigara kullanmayan bireyler arasında, İMA değerlerinin sigara kullananlarda yükseldiğini ancak TAS, TOS, OSİ ve İL-6 değerlerinin değişmediğini ortaya koymuştur. Sigara kullanımının etkili olduğu dūřünölen hastalıkların patogeneğinde sigaranın etkisinin oksidan-antioksidan denge açısından daha detaylı olarak çalışılması yeni yaklaşımlar ve tedavi modelleri açısından yararlı olacaktır.

Anahtar Sözcükler: Sigara, Tütün, Oksidatif Stres, İMA, TAS, TOS, İL-6

ABSTRACT

Smoking is one of the major causes of preventable death. Due to the toxic substances contained in cigarette smoke is a source of oxidative stress in the body. Oxidative stress caused by the organism to compensate for pathological events in the antioxidant defense mechanisms are activated.

In this study, we aimed to study the oxidative stress and the inflammatory status in smokers and non-smokers because of the smoking and its related complications is seen commonly.

For this purpose, we measured the serum Total Oxidant Status, Total Antioxidant Status and Ischemia Modified Albumin values, besides, in order to investigate the effect of smoking on proinflammatory parameters, IL-6 levels.

Volunteers participated in the study were people appealed to Çanakkale 18 Mart University Research and Training Hospital polyclinics for any reason. The group formed from persons who were smokers or non smokers, between 18-40 age and showed similar demographic features.

IMA, TOS and TAS levels in serum were studied spectrophotometrically and the IL-6 levels were studied with ELISA method.

Research data were evaluated using SPSS 19.0 statistical software. Smokers in our study group, the average IMA level $0,327 \pm 0,65$, $0,260 \pm 55$ in the group of non-smokers and smokers were found to be higher in the group were identified. Package is based on the amount of years in terms of IMA levels in smokers was found to be a significant difference. Smokers and non-smokers between the TAS, TOS, OSI and IL-6 levels were similar.

The findings obtained in our study showed that the IMA values between smokers and non-smokers increased but TAS, TOS, OSI and did not change.

It will be usefull to develop new approaches and treatment models to study the effect of smoking on oxidant-antioxidant balance in the pathogenesis of diseases in which the smoking is effective.

Key Words: Cigarette, Tobacco, Oxidative Stress, IMA, TAS, TOS, IL-6,

İÇİNDEKİLER

İç Kapak.....	i
Kabul Onay Sayfası.....	ii
Teşekkür.....	iii
Özet.....	iv
Abstract.....	vi
İçindekiler.....	viii
Kısaltmalar Ve Simgeler Dizini.....	ix
Şekiller Dizini.....	xi
Tablolar Dizini.....	xii
1. Giriş ve Amaç.....	1
2. Genel Bilgiler.....	3
2.1.Tütün Kullanımının Tarihçesi	3
2.2.Tütün Kullanımının Epidemiyolojisi	4
2.3.Sigara Dumanının İçeriği.....	6
2.4.Sigaranın Sağlığa Etkileri.....	10
2.5.Oksidatif Stres.....	17
2.6.Serbest Radikaller.....	18
2.6.1.Süperoksit Radikali (O ₂ ⁻).....	19

2.6.2.Hidroksil radikali ($\cdot\text{OH}$).....	20
2.6.3.Alkoksil Radikali ($\text{LO}\cdot$).....	21
2.6.4.Peroksil Radikali ($\text{LOO}\cdot$).....	21
2.6.5.Hidrojen Peroksit (H_2O_2).....	22
2.6.6.Nitrik Oksit ($\text{NO}\cdot$).....	23
2.6.7.Hipoklorik Asit (HOCl).....	24
2.7 Serbest Radikallerin Etkileri.....	24
2.7.1.DNA ve Nükleik Asitlere Etkileri.....	24
2.7.2.Lipitlere Etkileri.....	25
2.7.3.Proteinlere Etkileri.....	25
2.7.4.Karbonhidratlara Etkileri.....	26
2.8.Antioksidanlar.....	27
2.8.1.Enzimatik Antioksidanlar.....	28
2.8.2.Enzim Olmayan Antioksidanlar.....	30
2.9.Sigara İçimi ile Oksidan ve Antioksidan Durum Arasındaki İlişki.....	31
2.10.Sigara ve İnflamasyon.....	32
2.11.Sigara ve Lipid Profili.....	34
2.12.TAS,TOS, İMA.....	35
3.Gereç Yöntem.....	37

3.1 Kullanılan Gereçler.....	37
3.1.1 Hasta Grupları.....	37
3.1.2 Hasta Seçimi.....	37
3.1.3 Çalışmaya Almama Ölçütleri.....	37
3.1.4 Sigara Dumanı Maruziyetinin Ölçümü.....	38
3.1.5 Örneklerin Analizi.....	39
3.1.6. ELİSA Protokolleri.....	43
3.1.7. Serumda İnterlökin-6 Miktarının Ölçümü.....	45
3.1.7.1. Reaktiflerin Hazırlanması.....	46
3.1.7.2. Test Protokolü.....	47
4. İstatistik.....	48
5. Bulgular.....	49
6.Tartışma.....	66
7. Sonuç ve Öneriler.....	82
8.Kaynaklar.....	86
9.Ek-1 Anket,Sigara İçme Durumu.....	107

KISALTMALAR VE SİMGELER DİZİNİ

ATP: Adenin trifosfat

CRP: C-Reaktif Protein

DNA: Deoksiribo nükleik asit

GPx: Glutasyon Peroksidaz

GRx: Glutasyon Redüktaz

GSH: Glutasyon

GST: Glutasyon S-Transferaz

H₂O₂: Hidrojen Peroksit

HIV: İnsan immünyetmezlik virüsü

HOCl: Hipoklorik Asit

İL: İnterlökin

İMA: İskemi Modifiye Albumin

KOAH: Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı

KYTA: Küresel Yetişkin Tütün Araştırması

LDL: Düşük Yoğunluklu Lipoprotein

LO[•]: Alkoksil Radikali

LOO[•]: Peroksil Radikali

MDA: Malondialdehite

NADP: Nikotinamid Adenin Dinükleotit Fosfat

NO: Nitrik oksit

$\cdot\text{OH}$: Hidroksil radikali

$\text{O}_2\cdot^-$: Süperoksit Radikali

OSİ: Oksidatif Stres İndeksi

RHK: Renal hücreli karsinom

RNS: Reaktif nitrojen türleri

ROS: Reaktif oksijen türleri

SOD: Süperoksit Dismutaz

TAS: Total Antioksidan Status

TBARS: Thiobarbituric Acid Reactive Substances

TNF- α : Tümör Nekrotizan Faktör – α

TOS: Total Oksidatif Stres

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1: Cambridge filtresi ile sigara dumanından gaz ve partiküler fazın ayrılması.

Şekil 2: Oksidatif stresin rol oynadığı hastalıklar.

Şekil 3: İnflamasyon, belirteçleri ve sitokin ilişkisi.

Şekil 4: Sandviç Tipi ELİSA protokolü örneği

Şekil 5: İL-6 Kalibrasyon eğrisi

TABLolar DİZİNİ

Tablo 1.Sigara Dumanındaki Bazı Maddeler.

Tablo 2.Antioksidan çeşitleri.

Tablo 3.Eksojen antioksidanlar.

Tablo 4.Enzimatik olmayan antioksidanlar ve görevleri.

Tablo 5.Sigara içenlerde bazı oksidatif stres belirteçleri

Tablo 6.İl-6 için insan serum ve plazma değerleri

Tablo 7.Sigara içen ve içmeyenlerin yaş ve cinsiyet dağılımları

Tablo 8.Sigara içenlerin sigara içme durumları ile ilgili ortalama, ortanca, değerleri

Tablo 9.Sigara İçen ve içmeyenlerde çalışılan tüm parametrelerin karşılaştırılması

Tablo 10.Sigara içen ve içmeyenlerin HDL, LDL, KOLESTEROL, TRİGLİSERİD, ALBUMİN ve AKŞ değerlerinin ortalama ve ortanca değerleri

Tablo 11.Sigara içen ve içmeyenlerin proinflamatuvar parametrelerden ESR, CRP, WBC ve alt türleri ve İL-6' nın ortalama ve ortanca değerleri

Tablo 12.Sigara içen ve içmeyenlerde HEMOGRAM değerlerinin ortalama ve ortanca değerleri

Tablo 13.Sigara içen ve içmeyenlerde oksidan-antioksidan bazı parametrelerin (TAS, TOS, OSİ, İMA) ortalama ve ortanca değerleri

Tablo 14. Sigara içen gruplarda sedimentasyon ortalama değerleri

Tablo 15.7,5 paket/yıl altında sigara içenler ile sigara içmeyen gruplarda bazı parametrelerin karşılaştırılması

Tablo 16.7,5-15 paket/yıl sigara içenler ile sigara içmeyenler arasında bazı parametrelerin karşılaştırılması

Tablo 17.15 paket/yıl üstünde sigara içenler ile sigara içmeyenler arasında bazı parametrelerin karşılaştırılması

Tablo 18.Sigara faktörü gözetilmeksizin bazı parametrelerin kadın ve erkeklerde karşılaştırılması

Tablo 19.Sigara içen ve içmeyen kadınların ile sigara içen ve içmeyen erkeklerin bazı parametrelerinin karşılaştırılması

1.GİRİŞ ve AMAÇ

Sigara kullanımı erken ve önlenabilir ölümlerin en önemli nedenlerinden biridir. Halen dünyada her yıl 5 milyon dolayında kişi, sigara kullanımı nedeniyle hayatını kaybetmektedir ve bu sayının 2030 yılında 8 milyonu aşacağı tahmin edilmektedir. Başta sigara olmak üzere, tütün ve tütün mamullerinin tamamı, Dünya'da ölümlere neden olan sekiz hastalığın etiolojisinde risk faktörüdür. Bu hastalıklar sırasıyla iskemik kalp hastalıkları, serebrovasküler hastalıklar, karaciğer hastalıkları ve solunum sistemi enfeksiyonları, KOAH, HIV-AİDS, Diyare, Tüberküloz, Trake, Bronş ve Akciğer kanserleridir (1).

Sigara bağımlıları, yarı ömrü iki saat olan nikotinin kandaki düzeylerinin düşmesine bağlı olarak yoksunluk belirtileri yaşamamak için tekrar sigara içmek durumunda kalmakta ve gün içinde sık sigara içilmesiyle artan nikotin pikine rağmen zamanla tolerans geliştirmektedirler. Bunun nedeninin nikotinin daha önceki etkinliğini gösterememesi ve gereksiniminin giderek artmasına bağlı olduğu düşünülmektedir (2).

Sigara içerdiği toksik maddeler nedeniyle tam bir oksidatif stres kaynağıdır ve bu oksidatif stresin yol açtığı patolojik olayları dengeleyebilmek için antioksidan savunma mekanizmaları devreye girer. Oksidan stres durumunda oluşan serbest radikaller hücredeki protein, lipid, karbohidrat ve DNA gibi önemli makromoleküllerin yapılarını bozarak ve vücudun antioksidan mekanizmalarını zayıflatarak hücre hasarı oluştururlar. Sigaradaki hangi toksik kimyasalın bu duruma neden olduğu kesin olarak bilinmemekle beraber, sigara kullanan erişkinlerde oksidan stresin arttığını ve antioksidan savunma sistemlerinin bozulduğunu gösteren çalışmaların yanısıra, sigara içimi ile oluşan serbest oksijen radikallerinin akciğer, trake, mesane kanseri, KOAH ve tüberküloz gibi hastalıkların etiyopatogenezinde rol oynadığını gösteren çalışmalar mevcuttur. (3, 4, 5, 6, 7).

Birçok çalışmada, fizyolojik durum ve hastalık patogenezinde, oksidan-antioksidan dengenin etkilendiği belirtilmiştir. Sigara kullanımının etkili olduğu dūřunūlen hastalıkların patogenezinde sigaranın etkisinin oksidan – antioksidan denge açısından daha detaylı olarak çalışılmasının yeni yaklaşımlar ve tedavi çeşitlilikleri açısından yararlı olacağı ileri sūrūlmektedir (8, 9).

Biz bu çalışmada sigara kullanımının çok yaygın olması ve sigaraya bağlı komplikasyonların çok sık gōrūlmesi nedeniyle sigara içen ve hiç içmeyenlerde oksidatif stresi ve sigara içenlerde içmeyenlere gōre İMA' nın nasıl etkilendiğini araştırmayı hedefledik.

Bu amaçla serumda Total Oksidan-Antioksidan Status, İskemi Modifiye Albumin ayrıca sigaranın proinflamatuvar parametrelerden interlōkin-6 düzeyine etkisini gōrmek amacıyla interlōkin-6 düzeyini ōltūk.

2.GENEL BİLGİLER

2.1.Tütün Kullanımının Tarihçesi

Tütün patlıcangiller (solanaceae) ailesinde “nicotiana” cinsi içinde bulunan çoğu türü bir yıllık, bazı türleri ise çok yıllık bir bitkidir. Bu cinse ait 65’e yakın tür vardır. Bu türlerden yalnız “Nicotiana tabacum” ve “Nicotiana rustica” dan, sigara, puro, pipo vb. tütün ürünlerinin yapımında yararlanılır. Tütünü farklı kılan, yapraklarında bulunan keyif verici ve alışkanlık yapıcı, organik azotlu, güçlü bir alkaloid olan, nikotindir (10).

Tütün tarımının M.Ö. 6000 yılında Amerika kıtasında başladığı bilinmektedir. Avrupalılar tütünü 1492 yılında Christopher Columbus’un Amerika kıtasını keşfi ile tanımıştır. Avrupa’da ilk kez 1531 yılında tütün ekimine başlanmış ve ticari amaçlı tütün tarımı ilk kez 1612 senesinde Virginia’ da John Rolfe tarafından gerçekleştirilmiştir. 1881 senesinde sigara sarma makinesinin icadı ile sigara endüstrisi doğmuş ve böylece sigara bir sanayi ürünü olmuştur (11). 1492 tarihinde San Salvador’da ilk defa tütünü ve tütün yapraklarının çubuklarla içildiğini, ağızda çiğnendiğini gören Colombus’un yerlilerin tütün içtikleri saz borusunun “tobacco” olan adını bitkiye verdiği kaydedilmektedir (12).

Ülkemize ise tütünün ilk defa İngiliz, İtalyan, İspanyol gemici ve tacirleri vasıtasıyla İstanbul’a getirildiği çeşitli kaynaklarda ifade edilmektedir (13).

1923 yılının 17 Şubat ile 4 Mart tarihleri arasında gerçekleştirilen İzmir İktisat Kongresinde, çiftçi ve tüccar gruplarının “Reji İdare Ve Usulünün Mutlak İlgası”, “İnhisar Sisteminin Kaldırılması” şeklinde ittifakla aldığı kararlar, Cumhuriyet’in ilanı ile birlikte tütün üretimi ve ticareti üzerindeki bazı

ayrıcalıkların reji şirketinden "Türkiye Cumhuriyeti Devleti" ne geçmesi iradesinin temelini oluşturmuştur.

Sonuçta, Mustafa Kemal Atatürk ve arkadaşarı, Reji Şirketinin tüm hak ve alacaklarını ödeyerek 1 Mart 1925 tarihinden itibaren İnhisarlar İdaresini devlet inhisarı şekline dönüştürerek millileştirmişlerdir (14).

2.2.Tütün Kullanımının Epidemiyolojisi

Tütün ürünlerinin kullanımı değişik ülkelerde farklılıklar göstermekle beraber, dünya genelinde ortalama olarak iki erkekten birisi, kadınlar arasında ise, yaklaşık olarak 5 kadından birisi sigara kullanmaktadır. Dünyada toplam olarak 1,3 milyar kişi sigara içmektedir. Bu sayının en büyük bölümü Çin, Hindistan ve Endonezya'da bulunmaktadır. Dünyada sigara içenlerin üçte ikisi, Türkiye'nin de aralarında olduğu 10 ülkede yaşamaktadır (15).

Sigara tüketimi gelişmiş ülkelerde azalırken gelişmekte olan ülkelerde artmaya devam etmektedir. Fakir insanlar zenginlere göre ve eğitimsiz insanlar eğitilmişlere göre daha çok sigara içmektedir. Gelişmiş ülkelerde sigara içen her 10 kişiden sekizi sigara içmeye ergenlik çağında başlarken, az gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde sigara içenlerin çoğunluğu yirmili yaşların başında başlamaktadır (16).

DSÖ'nün 1990'lı yıllar için sigara içme sıklığı tahminleri gelişmiş ülkelerde erkeklerde %42, kadınlarda %24, gelişmekte olan ülkelerde ise erkeklerde %48, kadınlarda %7 dir. Yine DSÖ'nün elde edilen en son veriler

ışığında 2002 yılında yaptığı tahminlere göre gelişmiş ülkelerde erkeklerin %35'i, kadınların %22'si sigara içerken gelişmekte olan ülkelerde erkeklerin %50'si, kadınların %9'u sigara içmektedir (17, 18). Sigara içme sıklığının gelişmiş ülkelerde azalma eğiliminde olduğu, gelişmekte olan ülkelerde ve kadınlar arasında yaygınlaştığı söylenebilir.

Her gün dünyada 15 milyar adet sigara tüketilmektedir. Kişi başına tüketilen sigara miktarları yönünden en riskli ülkeler 2500 ve üstünde sigara tüketimi ile İspanya, Macaristan, İsviçre ve Bulgaristan'dır. Bu ülkeleri yıllık kişi başına 1500 – 2500 adet ile Rusya, Çin, Avustralya, Avrupa ülkelerinden pek çoğu, ABD ve Kanada izlemektedir (19).

Türkiye'de yapılan çalışmalarda gençlerde ortalama sigaraya başlama yaşları 11-18 arasında bulunmuştur (20,21). Ülkemizde Sağlık Bakanlığı tarafından 1988 yılında yapılan PİAR araştırmasına göre 15 yaş üstü nüfusta sigara içme sıklığı erkeklerde %62,8, kadınlarda %24,3 ve ortalama %43,6 olarak tespit edilmiştir. Bu çalışmada sigara içme ölçütü paket taşıma olarak alınmıştır. Bu nedenle sigara içme düzeyinin daha yüksek olduğu söylenebilir. Aynı çalışmada sigara içmeyenlerin %14'ünün bir dönem sigara içip bıraktıklarını göstermiştir (22) 1993 yılında yapılan BİGTAŞ (23) araştırmasında 20 yaş üzerinde erkeklerde %57,8, kadınlarda %13,5 ve ortalama %33,6 olarak saptanmıştır. En yüksek sigara içme sıklığı %39 ile Trakya'da, en düşük sigara içme sıklığı ise %29 ile Güneydoğu Anadolu Bölgesindedir. Ayrıca sigara içme sıklığı köylerde oturanlarda %29,1, kentlerde oturanlarda ise %36,9 olarak tespit edilmiştir.

Türkiye Kardiyoloji Derneği tarafından 1990'dan beri yürütülen TEKHARF çalışmasına göre ise erişkin erkeklerin %59,4'ü, kadınların %18,9'u sigara

içicisidir. 2000 yılındaki taramalarında erkeklerde sigara içme sıklığı %11 azalmışken özellikle genç kadınlarda artış olduğu bildirilmektedir (24, 25).

Ülkemizin içinde bulunduğu Doğu Avrupa bölgesi; dünyada tütün kullanımına bağlı yıllık ölümlerin %25'inden sorumludur ve 2020 yılında bu bölgedeki erişkin erkekler dünyada erken ölüm riski en yüksek bireyler olarak görülmektedir (26). Ülkemizde gençlerde yapılan prevalans çalışmalarında ortaokul ve lise öğrencilerinde toplam %10-43, üniversite öğrencilerinde % 21,2 – 48,2 içicilik saptanmıştır (27).

2.3.Sigara Dumanının İçeriği

Sigara dumanı, organik nitelikli yanmış kimyasal maddelerin kaynağıdır. Sigara içimi ile serbest oksijen radikalleri ve oksidanlar ortaya çıkar ve bunlar birçok hastalığın patogeneğinde rol oynarlar (28).

Sigara dumanı, içinde farmakolojik olarak aktif, antijenik, sitotoksik, mutajenik ve karsinojenik olan 4000'den fazla madde içerir (29).

Sigara içen ve içmeyen kişiler üzerinde yapılan uzun epidemiyolojik çalışmalar sonucunda Uluslararası Kanseri Araştırma Merkezi'nin (International Agency for Research on Cancer)2003 yılında yayınladığı raporda sigara dumanı Grup 1 karsinojen olarak sınıflanmıştır (30).

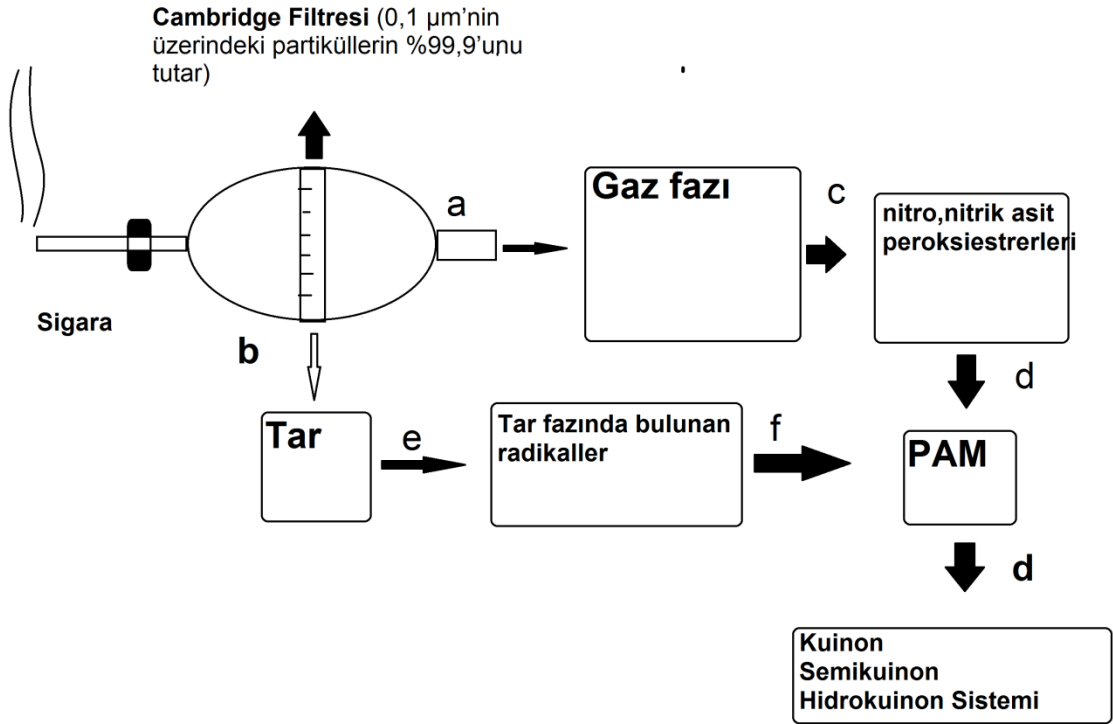
Tablo 1. Sigara dumanındaki bazı maddeler

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

Tütün yandığında, ana akım ve yan akım denilen iki duman oluşur. Ana akım, sigara dumanı içe çekildiğinde, yanan sigara bölümünden oluşan ve tütün kitlesi içinden geçerek sigaranın ağız bölümünden dışarı çıkan dumandır. Yan akım dumanı ise sigaranın kendiliğinden yanarken oluşturduğu, havaya yayılan dumandır. Ana akım dumanın % 92-95'i gaz fazındadır ve 1 mL'de (0,3 – 3,3) x 10⁹ partikül içerir. Ortalama partikül çapı 0,1-1 µm'dir yani solunabilir düzeydedir (31 - 33)

Sigara dumanı; tipik Cambridge filtresinden (0,1 µm'nin üzerindeki partiküllerin %99,9'unu tutan) geçirildiğinde filtrede kalan partiküler faz (tar

/katran) ve filtreden geçen gaz-faz olarak ikiye ayrılabilir. Her iki faz da çok zengin radikal kaynağıdır. Her iki fazın da tüm vücutta ve akciğerde oksitleyici ve oksidatif stres oluşturuıcı etkisi vardır. Organik maddelerin yanması ile açığa çıkan kimyasal madde ve partiküller, serbest radikallerin başlıca kaynakları ya da taşıyıcılarıdır (34 - 36)



PAM: Pulmoner Alveolar Makrofajlar

Şekil 1. Cambridge filtresi ile sigara dumanından gaz ve partiküler fazın ayrılması.

Cambridge filtresi ile tüm sigara dumanı gaz ve katran fazına ayrılır (a, b), gaz fazı nitro ve nitrik asit peroksiestrerlerini içerir (c), nitro ve nitrik asit peroksiestrerleri; pulmoner alveolar makrofajlar (PAM) tarafından aktif oksijen radikalleri üretimini artırır (d). Sigaranın katran fazında bulunan radikaller, kuion-semikuion-hidrokuion sistemi ile süperoksit radikallerinin üretimini artırır (e, f).

Sigara dumanında bulunan benzopirenler, oksidan moleküllerin kontrolünde görev alan enzimlerden biri olan mikrozomal epoksit hidrolazı artırarak oksidanların yeterince uzaklaştırılmaması sonucu hasara katkıda bulunmaktadır. Mukosilyer fonksiyon üzerine toksik etkili olan ve inhibisyona neden olan sigara bileşenleri; akrolein, asetaldehid, formaldehid, hidrojen siyanid ve fenoldür (37).

Sigara dumanının %5'ini oluşturan partiküler fazda bulunan 3500 farklı bileşenden en önemlisi alkaloid yapıda olan nikotindir. Diğer alkaloidler ise nornikotin, anatabin ve anabasindir. Nikotin, piridin ve piroldin halkalarından oluşan bir tersiyer amindir. İki stereoizomeri vardır. (S) - nikotin, aktif izomerdir ve nikotinic kolinerjik reseptörlere bağlanır. (R) - nikotin ise zayıf kolinerjik reseptör agonistidir (38). Nikotin, santral sinir sistemi ve kardiyovasküler sistem açısından dumanın en önemli bileşeni durumunda olup, bilindiği gibi tütün bağımlılığının da temel sorumlusudur. Nikotinin etkileri, otonomik gangliyon, adrenal medulla, nöromusküler bileşkede bulunan nikotinic kolinerjik reseptörlere bağlanmasıyla başlar ve nikotine karşı duyarlılık ve tolerans gelişmesine aracılık eden çok sayıda vazoaaktif katekolaminlerin ve nöroaktif peptidlerin salınımı ile sonuçlanır (39).

Nikotin, oldukça lipofiliktir ve absorpsiyonu takiben sirkülasyona katılarak hızla beyin dahil farklı dokulara yayılır. Plazmadaki seviyesi 30 dakika içinde maksimum düzeye ulaşır, yarı ömrü ortalama 2 saat olup 1-4 saat arasında değişebilir (40). Atıldığı başlıca organ böbreklerdir. Nikotinin renal klirensi, total klirensin %2-35'idir. Renal atılım, pH'ya bağlıdır. Nikotinin bir diğer önemli atılım yolu da tükrüktür (41). Nikotin, karaciğer tarafından hızla ve yoğunlukla CYP2A6 enzimi aracılığıyla hızla kotinine metabolize olur. Daha az miktarda da CYP2B6 ve CYP2E1 enzimleri tarafından metabolize olmaktadır (42). Kotinin, nikotin maruziyetinin kantitatif bir markırı olarak yaygın bir şekilde kullanılmaktadır. Sigarayla bırakma tedavilerine hasta uyumunun değerlendirilmesi ve tütün

kullanımının tanısında uygun bir yöntemdir. Nikotinin yarı ömrü 2 saatken kotininin yarı ömrü ortalama 14-20 saattir (43, 44).

2.4.Sigaranın Sağlığa Etkileri

Sağlığa Genel Etkileri

Sigara kullanımının belki de en önemli özelliği dünyada önlenebilir hastalıkların ve önlenebilir erken ölümlerin en sık nedeni olmasında yatmaktadır (53).

Sigara içenler mortalite etkileri dışında aynı zamanda içmeyenlere göre daha fazla hastalanırlar. İçenler bırakanlara veya hiç içmemişlere göre akut ve kronik hastalığa yakalanarak gündelik aktiviteden daha fazla yoksun kalırlar; daha fazla yatalak gün geçirirler; daha fazla okul veya iş devamsızlığı yaparlar. Ergenlik çağında sigara içmeye başlayan ve uzun süredir düzenli olarak sigara içen kişilerin yarısı sigaradan ölmekte ve bunların yarısı orta yaşlarda ölmektedir. Bu kişilerin beklenen yaşam süreleri içmeyenlerle karşılaştırıldığında 20 - 25 yıl daha kısadır (45). 1990 yılında tüm dünyada hastalıklara bağlı ölüm oranı %2,6 iken, 2020 yılında sadece tütüne bağlı hastalıklardan oluşacak ölüm yükü %9 olarak tahmin edilmektedir (46). Sigara direkt ölümlerle sonlanmayan yaklaşık 50 kadar kronik hastalıkla ilişkilidir. Sigara akciğer kanseri, kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH) ve periferik aterosklerozun (damar tıkanıklığı) ana nedenidir. Kalp - damar ve beyin - damar hastalıklarının ise başlıca nedenlerindedir. Sigara 20'ye yakın ölümcül hastalıkla ilişkilidir. Yakın zamanlarda elde edilen kanıtlar kadınların sigaradan daha fazla zarar görme olasılıkları olduğunu göstermektedir (47). Sigara içimi

tüm kronik akciğer hastalıklarının %80'inden, kalp hastalığı ve kansere bağlı ölümlerin de üçte birinden sorumlu bulunmuştur (48).

Solunum Sistemine Etkileri

Sigara içmek veya pasif sigara dumanına maruziyet ilk etkisini üst solunum yollarında gösterir. Özellikle çocukların pasif sigara dumanına maruz kalmaları üst solunum sistemi hastalıklarına yatkınlığı artırır (49). Sigara dumanı üst solunum yollarında fiziksel ve kimyasal etkiyle mukosilyer aktiviteyi bozmakta, inflamasyonu ve bakteriyel kolonizasyonu artırarak enfeksiyona yatkınlığı arttırmaktadır (50). Sigara kullanımı üst solunum ve sindirim yollarında kansere neden olan en önemli risk faktörüdür. Oral ve farengeal kanserlerin, larenks kanseri ve ödeminin etiolojisinde başta gelen etken sigara kullanımudur (51, 52).

Sigara alt solunum yollarının hemen her yerinde patofizyolojik değişikliklere yol açmaktadır. Bunlar peribronşiyal inflamasyon ve fibrozis, epitel yapı ve fonksiyonunda değişiklikler, vasküler intimal kalınlaşma ve alveoler harabiyettir. Fonksiyonel bozukluklar inhale edilen maddelerin klirensinde bozulma, patojen adherensinde artış, anormal vasküler ve epitelial permeabilite artışıdır (54, 55).

Sigaradaki oksidanların direkt etkisi ve inflamatuvar hücrelerden salınan oksidanlar akciğer hasarına neden olur. Sigara akciğerlerdeki antiproteaz savunma ve onarım mekanizmalarını da bozmaktadır. Sigaranın yol açtığı hasar, savunma ve onarım mekanizmalarıyla düzeltilemezse amfizem gelişmektedir. Yine sigara akciğerlerde reaktif oksijen kaynaklarını (ROS) ve

müsin üretimini indükler, nötrofilleri hızla akciğerlerde toplar ve makrofajları stimüle ederek proinflamatuvar markırların salınımına neden olur ve küçük hava yollarında yarattığı bu inflamasyon ve fibrozisle KOAH gelişimine neden olur (56 - 59).

Sigara, KOAH gelişmesinde en önemli risk faktörüdür ve KOAH'lıların %80'i sigara içen hastalardır. Tütün ve KOAH arasında doza bağımlı ilişki vardır; fazla sigara içenlerde KOAH gelişme riski daha yüksektir. Hem sigara içme süresi hem de günlük içilen sigara miktarı önemli görülmüşse de, sigara içme süresinin KOAH gelişme riski açısından daha önemli olduğu saptanmıştır. Pasif sigara maruziyeti de KOAH gelişme riskini artırmaktadır. Sigara içenlerin yaklaşık %20'sinde KOAH gelişmektedir. Sigara içenlerin tümünde değil de, neden sadece %20'sinde KOAH geliştiği tam bilinmemektedir, genetik başta olmak üzere diğer faktörlerin de burada etkili olabileceği düşünülmektedir. Diğer yandan sigara içen kişilerin hangisinde KOAH gelişeceğini gösteren bir ön test veya belirteç bulunmamaktadır (56, 60).

Sigara tüm kanserlerin %30'undan sorumludur. Akciğer kanserinin %94'nün nedeni sigaradır. Akciğer kanseri gelişme riski sigara içenlerde sigara içmeyenlere göre 20 kat daha yüksek bulunmuştur. Akciğer kanseri mortalite riski sigara içen erkeklerde hiç sigara içmeyenlere göre 23,9, sigara içen kadınlarda sigara içmeyen kadınlara göre 14 kat daha yüksekken, hiç içmeyenlerde rölatif risk %1'den daha azdır (61, 62)

Sigara kanser oluşumunun tüm süreçlerini etkilemektedir. Sigaradaki toksinler hücrelerde mutasyona, epitel hücre bozukluğuna, hafif-orta metaplazik değişikliklerden ağır displaziye varan değişikliklere yol açarak kanser gelişmesine neden olur (63).

Kalp-Damar Sistemine Etkileri

Sigara içilmesi aterosklerotik kalp-damar hastalıklarıyla doğrudan ilişkilidir ve sigaranın bu hastalıkların en önemli önlenabilir nedenlerinden biri olduğu kabul edilir (64).

Sigara içilmesiyle koroner arter hastalıklarının ortaya çıkma olasılığı 2-3 kat artar (65). Sigaranın koroner arter hastalığının sıklığı ve seyrine etkisi doz-bağımlıdır. Olumsuz etkiler günde 1 sigara içmekle bile ortaya çıkabilirse de günde 20'den fazla sigara içilmesinin etkisi çok daha fazladır (66).

Sigaranın kalp-damar sistemine olumsuz etkilerinin klinik ve epidemiyolojik kanıtları epeyce çoksa da bu etkilerin mekanizmaları kesin olarak belirlenmiş değildir. Deneysel kanıtlara dayanılarak, sigaranın etkilerinin temelde ateroskleroz, endotel disfonksiyonu ve tromboz üzerinden olduğu düşünülmektedir (67, 68).

Sigaranın zararlı etkilerinin nikotinin etkisinde daha çok sigara dumanındaki oksidatif hasar yapıcı maddelerle ilişkili olabileceği öne sürülmüştür (69). Sigara içilmesi serbest radikallerin oluşmasına neden olarak oksidatif stres yoluyla aterosklerozun gelişmesinde rol oynar (68). Endotel disfonksiyonu, damar duvarındaki proinflamatuvar etkiler, protrombotik etkiler ve lipid peroksidasyonu gibi anormallikler sigarayla birlikte artan oksidatif stresin etkileriyle ilişkili olabilir (70). Antioksidan maddeler ile oksidatif stresi azaltan

ajanların sigara içenlerde bütün bu anormallikleri iyileştirdiği ya da geriletmediği gösterilmiştir (71).

Hematolojik Sistem Üzerine Etkileri

Sigara içiminin hematopoetik sistem üzerinde de çeşitli etkileri bulunduğu ve bazı hematolojik kanserlerin etyolojisinde rol oynadığı bilinmektedir. Bu etkileri en çok hematolojik kanserler, hemostaz ve koagülasyon üzerine olan etkileridir (72).

Sigara içenlerde serum homosistein düzeyi içmeyenlere göre daha yüksek bulunmuştur. Hiperhomosisteineminin özellikle B grubu vitaminlerin (B6, B12) sigara içenlerde içmeyenlere göre yetersiz alımından kaynaklandığı söylenmiştir. Ayrıca yapılan çalışmalarda sigara içenlerde folik asit düzeyinin düştüğü gösterilmiştir (74, 75).

Sigara içicilerinde akut olarak geçici bir lökosit ve nötrofil artışı olduğu fakat trombosit sayısının değişmediği söylenmiştir. Sigara içiminin akut eozinofilik pnömoniye neden olduğu ve akciğerlerde eozinofil artışına yol açtığı ve bu grup akut eozinofilik pnömonili hastalarda bronşiyal epitelden salgılanan İL-8'in, nötrofiliye yol açtığı ve hastalığın erken fazında önemli bir faktör olduğu belirtilmiştir (73).

Gastrointestinal Sisteme Etkileri

Sigara içme ağız, özofagus, pankreas kanserleri ve kolorektal kanserler için risk faktörüdür (76) Pankreas kanseri sigara içenlerde içmeyenlere göre 2 kat daha sıktır (77). Mide ya da duodenum ülserleri ya da Crohn Hastalığı gelişme riski sigara içimi ile artar (78, 79). Sigara içmeyi bırakan hastalarda bu hastalıkların prognozu, bırakmayanlarla karşılaştırıldığında düzelmektedir. Buna karşılık ilginç olarak ülseratif kolit'te sigara kullanımının koruyucu etkisi olduğu görülmüştür (80).

Ürogenital Sistem Üzerine Etkileri

En yaygın görülen böbrek kanseri türü renal hücreli karsinomdur (RHK) ve böbrek kanserlerinin %85'ini oluşturur. RHK gelişimi ile sigara arasındaki ilişki net olarak ortaya konmuştur (81). Sigara içenlerde RHK gelişme riski yaklaşık iki kat artmaktadır. Deneysel çalışmalar, RHK'un, karsinojen olduğu bilinen dimetilnitrozamin ile ilişkili olduğunu göstermiştir (82).

Mesane kanseri, genellikle 65 yaş üstü kişileri etkiler ve tüm kanser olgularının %5-10'unu oluşturur. Mesane kanserlerinin gelişiminde en başta gelen risk faktörü sigara içimidir (83).

Sigaranın üriner yol kanseri riskine karakteristik etkisinin değerlendirildiği bir metaanalizde 43 epidemiyolojik çalışma incelenmiş ve sigaranın üriner yol kanseri riskini sigara içmeyenlere göre üç kat gibi anlamlı derecede artırdığı gösterilmiştir. (84).

Kadın Sağlığı Üzerine Etkileri

Tütünün zararlarına kadın sağlığı açısından baktığımızda, tüm dünyada kadınlar arasında sigara kullanımının yaygınlaşıyor olması önemli bir konudur (85). Sigaranın zararları konusunda da kadınlar ile erkekler arasında bir takım farklılıklar vardır. Sigaraya bağlı hastalıkların ortaya çıkması konusunda kadınlar daha duyarlıdırlar. Özellikle myokard infarktüsü ve akciğer kanseri, sigara bağımlısı kadınlar için erkeklere göre daha büyük bir tehlike oluşturmaktadır (86).

Gebelik döneminde kadınların sigara içmesinin bebekte doğum kilosunda azalmaya yol açtığını ilk defa 1957 yılında Simpson yayınlamıştır (87). Bu çalışmadan sonra biyolojik mekanizma tam olarak aydınlanmamış olmasına rağmen, gebe kadınların sigara içmesinin fetusta spontan abortus, düşük doğum ağırlığı, prematürite, perinatal ve neonatal mortalitede artışa neden olduğu birçok çalışmada gösterilmiştir (88).

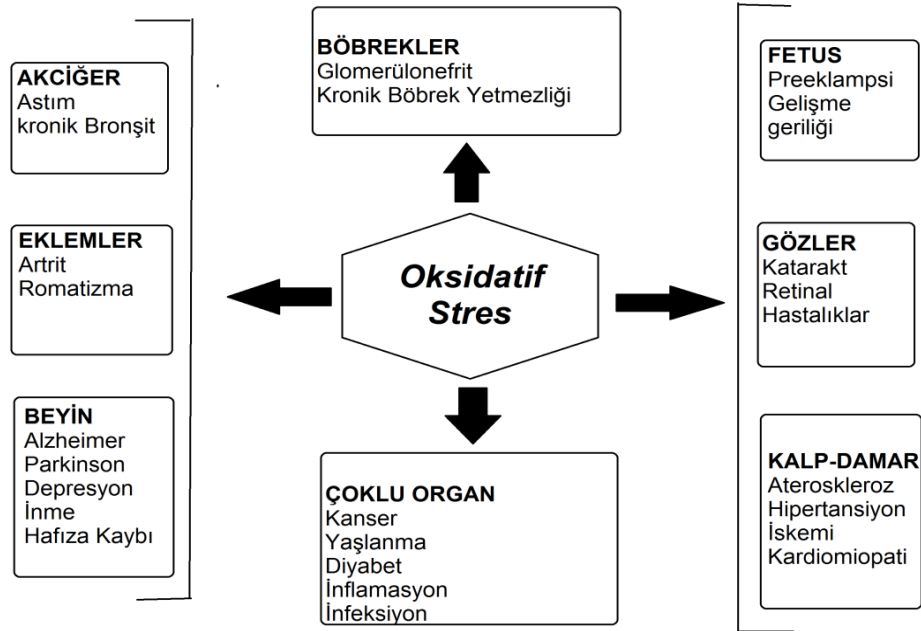
Son yıllarda araştırmaların yoğunlaştığı önemli bir alan da, sigara içen annelerden doğan bebeklerin, doğumda normal görünmelerine karşı yaşamlarının ilerleyen dönemlerinde karşı karşıya oldukları sağlık riskleridir. Sigara içen annelerin çocuklarında, dikkat eksikliği, hiperaktivite sıklığının daha yüksek olduğu ve ortalama IQ değerlerinin de, sigara içmeyen annelerin çocuklarından daha düşük olduğu iddia edilmektedir (89, 90). Bugüne dek yapılan birçok araştırmada kadınlarda sigara kullanımının üreme fonksiyonları üzerine de olumsuz etkilerinin olduğu gösterilmiştir. Epidemiyolojik araştırmalar özellikle içilen sigara miktarı ve süresi ile ilişkili olarak doğurganlığın azaldığını göstermiştir (91, 92).

2.5. Oksidatif Stres

Doğal bir süreç olan oksidatif stres, oksijene ihtiyaç duyan tüm canlı sistemlerde, çeşitli basamaklarda oluşmaktadır. Biyolojik sistemler, spesifik mekanizmalar ile bu stresi kontrol altında tutar. Kontrol mekanizmalarının yetersiz olduğu durumlarda oksidatif hasar meydana gelmektedir (93).

Oksidatif stres, pro-oksidan (reaktif oksijen türleri ve reaktif nitrojen türleri) ile anti-oksidan savunma sistemi arasındaki hassas dengenin, pro-oksidan ve oksidan maddelerin lehine kayması olarak tanımlanmaktadır (94).

Oksidatif stresin birçok hastalığın patolojisinin başlamasında ve ilerlemesinde önemli bir rol oynadığı bilinmektedir. Miyokard enfarktüsü gibi kardiyolojik hastalıklar, nörolojik hastalıklar, astım, diabetes mellitus, romatoid artrit gibi romatolojik hastalıklar, kanser ve yaşlanma dahil birçok hastalığın oksidatif stresle ilişkisi gösterilmiştir (95 - 98).



Şekil. 2 Oksidatif stresin rol oynadığı hastalıklar.

2.6. Serbest Radikaller

Serbest radikaller, çeşitli patolojik süreçlerin gerek başlatıcısı, gerek ara basamaklarda ise karışabilen, gerekse sonucunda ortaya çıkabilen son derece reaktif maddelerdir. Bunlar, organizmada normal aerobik solunum sırasında oluşabildikleri gibi, sigara dumanı başta olmak üzere hava kirliliği (azot oksitler, ozon, kükürt dioksit), çeşitli entoksikasyonlar (karbon monoksit, alkol, insektisidler, çeşitli ilaçlar), hemoraji, iskemi, radyoaktivite, allerji, enfeksiyon, yaşlanma ve stres gibi değişik birçok nedenle de ortaya çıkabilmektedirler (99, 100).

Bir atomun yapısını incelediğimizde, nötron ve protonları içeren bir çekirdek ile çevresinde dönen elektronlardan oluştuğunu görürüz. Her atomda değişik sayılarda elektron bulunmaktadır. Atomda mevcut elektronlar orbita adı verilen uzaysal yörüngelerde ve çift sayıda bulunurlar. Stabil moleküller, dış yörüngelerinde bu şekilde, biri diğerine zıt yönde dönen, elektron çiftleri bulundurlar (101).

Yapılarında bulundurdukları uyarılmış elektronlar(çiftlenmemiş tek elektron) nedeniyle, kolayca elektron alışverişi yaparak etkileşime girdikleri moleküllerin yapısını bozan moleküllere 'serbest radikaller' denmektedir. Radikal oluştuktan sonra tek elektronunu başka bir moleküle verebilir (redüksiyon), başka bir molekülden elektron alıp çift hale gelebilir (oksidasyon); ya da radikal olmayan bir yapıya eklenebilir; her durumda sonuçta nonradikal yapı radikal hale gelmektedir (102).

Canlı yapılarda yaygın olarak bulunan oksijen ise dış yörüngesinde iki adet eşleşmemiş elektron içermesi nedeniyle bir 'biradikal' olarak da nitelendirilebilmektedir ve organizmada gerçekleşen kimyasal reaksiyonlarda rol alan elementlerin başında gelmesi nedeniyle bir serbest radikale dönüşmeye

her zaman aday görünmektedir. Moleküler oksijen üzerindeki değişiklikler ile meydana gelen 'serbest oksijen radikalleri' veya diğer adıyla 'reaktif oksijen türevleri' serbest radikaller içerisinde karşımıza oldukça sık çıkan bir sınıfı oluşturmaktadır (103).

2.6.1.Süperoksit Radikali (O₂')

Canlılarda oluştuğu ilk gösterilen radikal olan süperoksit radikali hasarlandırıcı özelliği fazla olmayan bir serbest radikal türevi olup H₂O₂ kaynağıdır. Oksitleyici ve metal iyonları redükleyici etkisi vardır. Mitokondrideki enerji metabolizması sırasında oksijen kullanılırken, tüketilen oksijenin %1–5 kadarı süperoksit yapımı ile sonlanmaktadır. Aktive edilen fagositik lökositlerden bol miktarda süperoksit üretilir.

Antibakteriyel etki için gerekli olan bu radikal yapımı, daha reaktif türlerin oluşumunu da başlatmaktadır (104, 105, 114).

Oksijenli ortamda yaşam, oksidatif fosforilasyon ile ATP üretimi açısından önemli ölçüde yarar sağlarken bazı tehlikeleri de beraberinde getirir. Oksidatif fosforilasyonun ana bileşeni olan oksijene bir elektron eklenmesi ile süperoksit radikali oluşur (106)

Süperoksit radikali kendisi direkt olarak zarar vermez. Bu radikal anyonun asıl önemi, hidrojen peroksit kaynağı olması ve geçiş metalleri iyonlarının indirgeyicisi olmasıdır. Süperoksit radikali düşük pH değerlerinde

daha reaktiftir, oksidan perhidroksi radikali (HO_2^\bullet) oluşturmak üzere protonlanır (107, 115).



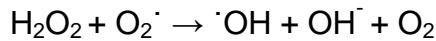
Süperoksit radikali ile perhidroksi radikali birbirleriyle reaksiyona girince biri okside olur diğeri indirgenir. Bu dismutasyon reaksiyonunda moleküler oksijen ve hidrojen peroksit meydana gelir. Süperoksit radikali hem oksitleyici hem indirgeyici özelliğe sahiptir. Örneğin ferrisitokrom c ya da nitroblue tetrazolium ile reaksiyonunda indirgeyici olarak davranarak bir elektron kaybeder ve moleküler oksijene okside olur (107).



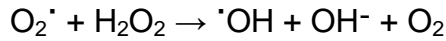
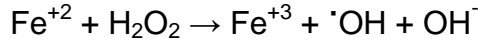
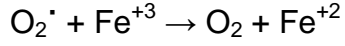
2.6.2.Hidroksil radikali ($^\bullet\text{OH}$)

Hidroksil radikali son derece reaktif bir oksidan radikaldir, yarılanma ömrü çok kısadır. Hidroksil radikali olasılıkla reaktif oksijen türlerinin (ROT) en güçlüsüdür. Oluştığı yerde tiyoller ve yağ asitleri gibi çeşitli moleküllerden bir proton kopararak tiyil radikalleri (RS^\bullet), karbon merkezli organik radikaller (R^\bullet), organik peroksitler (RCOO^\bullet) gibi yeni radikallerin oluşmasına neden olur (108).

Hidrojen peroksit ise süperoksit ile tepkimeye girerek en reaktif ve zarar verici serbest oksijen radikali olan hidroksil radikali oluşturmak üzere kolaylıkla yıkılabilir.



Bu tepkimeye Haber-Weiss tepkimesi denir ve tepkime katalizörsüz ortamda oldukça yavaşken, demirin katalizörlüğünde çok hızlıdır.



Katalizörlü tepkimede demir önce ferrik formdan (Fe^{+3}) süperoksit ile ferröz forma (Fe^{+2}) indirgenir. Ferröz form Fenton tepkimesi ile ferrik forma tekrar yükseltgenirken $\cdot\text{OH}$ ve OH^- üretilir (109).

2.6.3. Alkoksil Radikali (LO^{\cdot})

Peroksil radikalinden bir oksijen atomu çıkması sonucu oluşur (110).

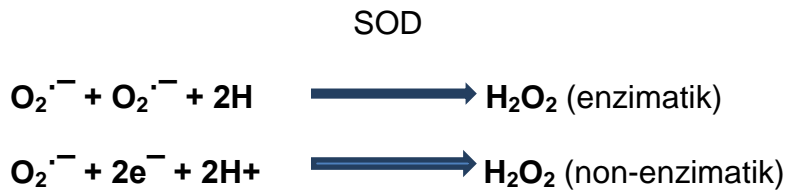
2.6.4. Peroksil Radikali (LOO^{\cdot})

Serbest radikal etkisi ile yağ asidi zincirinden hidrojen atomunun uzaklaşması, bu yağ asidi zincirinin radikal niteliği kazanmasına neden olmaktadır. Oluşan lipid radikali (L^{\cdot}) dayanıksız bir bileşik olup, bir dizi değişikliğe uğramaktadır. Öncelikle, molekül içi çift bağ aktarılması (rezonans) ile dien konjugatları oluşmaktadır. Daha sonra, lipidradikalinin moleküler oksijen ile reaksiyona girmesi ile lipid peroksit radikali (LOO^{\cdot}) meydana gelmektedir. Bu

lipid peroksit radikalleri de zar yapısındaki çok doymamış yağ asitlerini etkileyerek yeni lipid radikallerinin oluşmasını sağlamakta, kendileri de açığa çıkan hidrojen atomlarını alarak lipid hidroperoksitlere (LOOH) dönüşmektedir (110, 111).

2.6.5.Hidrojen Peroksit (H₂O₂)

Hidrojen peroksit (H₂O₂), süperoksidin çevresindeki moleküllerden bir elektron alması veya moleküler oksijenin çevresindeki moleküllerden iki elektron alması sonucu oluşan peroksitin iki proton (H⁺) ile birleşmesi sonucu meydana gelir. Biyolojik sistemlerde hidrojen peroksidin asıl üretimi, süperoksidin dismutasyonu ile olur. İki süperoksit molekülü, süperoksidin dismutasyonu reaksiyonunda iki proton alarak hidrojen peroksit ve moleküler oksijeni oluştururlar. H₂O₂ nötral ve asidik koşullarda net yük taşımaz, biyolojik zarları kolayca geçebilir. Yapısında paylaşılmamış elektron içermediğinden radikal özelliği taşımaz, reaktif bir tür değildir. Hidrojen peroksitin oksitleyici bir tür olarak bilinmesinin nedeni; Cu, Fe gibi metal iyonları varlığında hidroksil radikalinin öncülü olarak davranmasıdır (112).



Hidrojen peroksit özellikle proteinlerdeki hem grubunda bulunan demir ile tepkimeye girerek yüksek oksidasyon düzeyindeki ferril [Fe (IV)] ve perferril [Fe(V)] oluşumuna neden olur. Bu formdaki reaktif demir çok güçlü oksitleyici özelliklere sahip olup, hücre zarlarında lipid peroksidasyonu gibi radikal tepkimeleri başlatılabilir (113).

2.6.6. Nitrik Oksit (NO[•])

NO[•] enzimatik olarak nitrik oksit sentaz enzimi tarafından L-arjinin'den sentezlenir.



NO[•] eşleşmemiş elektron bulundurmasına rağmen birçok biyomolekül ile kolayca tepkimeye giremez, öte yandan peroksil, alkil gibi diğer serbest radikallerle kolayca tepkimeye girerek daha az reaktif moleküller oluşturur. Yüksek miktarlarda O₂^{•-} yapımı NO[•] ile paraleldir ve birbirlerini etkileyerek [•]OH ve [•]NO₂ oluşumuna neden olurlar. Tepkime sırasında ise peroksinitrit (ONOO⁻) ve peroksinitröz asit (ONOOH) ara ürünleri oluşur (116).



Nitrik oksit sentezinin insanda vasküler tonüsün düzenlenmesinde önemli rol oynadığı, kan basıncı ve böbrek fonksiyonunun kontrolünde kesin bir role sahip olduğu bilinmektedir (117).

2.6.7. Hipoklorik Asit (HOCl)

Oksijenin nötrofillerdeki bir başka metabolizması da nötrofillerdeki myeloperoksidaz enzimiyle hidrojen peroksiti klorlayarak hipokloröz asiti oluşturmaktır. Nötrofillerden ve monositlerden salıverilen mieloperoksidaz enziminin hidrojen peroksit üzerine etkisiyle oluşup, ekstraselüler aralığa salıverildiği gibi myeloperoksidaz inhibitörüyle de bu oluşum engellenebilir (118).

Nötrofiller aktive olduğunda oksijenin süperoksit radikaline dönüşümü 20 kat artar ki, buna oksijen tüketiminin artmasını ifade ettiği için **solunum patlaması** denir. Artmış metabolizma sonucu oluşan hidrojen peroksitin yaklaşık % 40'ı hipokloröz asit, geri kalanı ise hidroksil radikaline dönüşür. Hipoklorit, evlerde temizlik malzemelerinin aktif maddesi olması yanında mili saniyeler içinde bakteriler de letal hasar oluştururlar (119).

2.7. Serbest Radikallerin Etkileri

2.7.1. DNA ve Nükleik Asitlere Etkileri

Serbest radikallerin DNA ile tepkimesi sonucunda baz ve şeker modifikasyonları, baz delesyonları ve zincir kırılmaları gerçekleşebilir. DNA'yı etkileyerek hücrede mutasyona, hücresel disfonksiyona ve ölüme yol açarlar (120).

2.7.2.Lipitlere Etkileri

Serbest radikallerin etkilerine karşı en duyarlı olan ve en çok maruz kalan moleküller lipidlerdir. Serbest radikallerin lipidler üzerine en önemli etkisi uzun zincirli doymamış yağ asitlerinin oksidasyonudur. Çoklu doymamış yağ asitlerinin oksidatif yıkımı “lipid peroksidasyonu” olarak bilinir. SOR, lipid peroksidasyonunu indükleyerek fonksiyonel ve yapısal hücre hasarına neden olur. Lipid peroksidasyonu hücre membranlarının bütünlüğünü tehlikeye sokar ve hücre membranının akışkanlığını artırır. Membrana bağlı reseptör ve enzimlerin inaktive olmasına neden olur (121).

Lipid peroksidasyonu, lipid moleküllerindeki iki ansatüre bağ arasında yerleşmiş metilen grubundan bir hidrojen atomunun çıkması ile başlatılan karmaşık bir durumdur. Sonuçta yeni bir karbon merkezli lipid serbest radikali oluşur. Oksijen varlığında bu yeni lipid serbest radikalinden lipid peroksitleri veya hidroperoksitleri meydana gelir. Bu ürünler nispeten daha stabil bir son ürün olan ve lipid peroksidasyonunun belirteci olarak kullanılabilen malondialdehite (MDA) dönüşür (122). Membran komponentlerinin polimerizasyonuna ve çapraz bağlanmalarına neden olan MDA; deformabilite, iyon transportu, enzim aktivitesi ve hücre yüzeyindeki determinantların agregasyonu gibi etkileriyle iç membranın bazı özelliklerini değiştirmektedir. Ayrıca, nükleusa diffüze olabildiğinden DNA'nın nitrojen bazlarıyla da reaksiyona girmektedir. MDA, bu özelliklerinden dolayı mutajenik, genotoksik ve karsinogenik bir bileşiktir (123).

2.7.3.Proteinlere Etkileri

Serbest radikallerin proteinlere etkisi proteinlerin aminoasit içeriğine göre değişir. Protein molekülleri üzerindeki sülfhidril veya amino gruplarıyla serbest

radikallerin etkileşmesi sonucu proteinlerde oluşan yapısal değişiklikler üçe ayrılır:

1- Aminoasitlerin modifikasyonu,

2- Proteinlerin fragmentasyonu,

3- Proteinlerin agregasyonu veya çapraz bağlanmalarıdır (124).

Proteinin temel yapısındaki değişme, antijenitesindeki değişmeye ve proteolize hassasiyete yol açabilir. Radikaller, membran proteinleri ile reaksiyona girebilirler ve enzim, nörotransmitter ve reseptör proteinlerinin fonksiyonlarının bozulmasına neden olabilirler. Serbest radikallerin etkisiyle IgG ve albümin gibi fazla sayıda disülfid bağı bulunduran proteinler üç boyutlu yapılarını kaybederler. Böylece normal fonksiyonlarını yerine getiremezler (125).

Enzimler protein yapısında olduklarından enzim aktivitelerinde değişiklikler meydana gelebilir. Hem proteinleri de serbest radikallerden önemli oranda zarar görürler. Özellikle oksihemoglobin H_2O_2 ile reaksiyona girerek methemoglobin oluşturur (126).

2.7.4.Karbonhidratlara Etkileri

Monosakkaritlerin otooksidasyonu sonucu hidrojen peroksit, peroksitler ve okzoaldehitler meydana gelirler. Bunlar DNA ve proteinlere bağlanıp çapraz

bağlar oluşturabilir. Enflamatuar eklem hastalıklarında ve katarakta bir mukopolisakkarit olan hyalüronik asiti parçalarlar (127).

2.8.Antioksidanlar

Antioksidanlar serbest radikallerin zararlı etkilerini önleyerek ve zincir kırıcı etkileri ile oksidanları etkisizleştirerek oksidatif dengeyi sağlarlar. Böylece oksidanları fizyolojik seviyede tutup oksidatif stresi engellerler. Endojen antioksidanlar enzimatik ve enzimatik olmayan antioksidanlar olmak üzere kendi içinde ikiye ayrılırlar (128, 129).

A. Enzimatik Antioksidanlar	B. Enzim olmayan Antioksidanlar
1.Süperoksit Dismutaz (SOD) 2.Glutasyon Peroksidaz (GPx) 3.Glutasyon Redüktaz (GRx) 4.Katalaz 5.Glutasyon S-Transferaz (GST)	1.Lipoik Asit 2.Glutasyon 3.L-arjinin 4.Koenzim Q10 5.Melatonin 6.Ürik Asit 7.Bilirubin 8.Metal Bağlayıcı Proteinler

Tablo 2. Antioksidan çeşitleri.

Eksojen antioksidanlar ise vücutta üretilemezken çoğunlukla dışarıdan alınırlar (129).

1.Vitamin E 2.Vitamin C	3.Karotenoidler 4.İz metaller (selenyum, çinko)	5.Flavonoidler 6.Omega-3 ve omega-6
----------------------------	---	--

Tablo 3. Eksojen antioksidanlar.

2.8.1.Enzimatik Antioksidanlar

Süperoksit Dismutaz

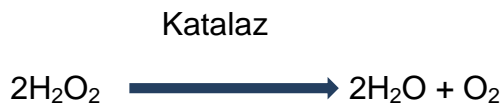
SOD, süperoksit anyonunun ($O_2^{\cdot -}$), hidrojen perokside (H_2O_2) ve oksijene dönüşümünü katalize ederek bu radikallerin etkisini azaltmaktadır. Bu olayda SOD enziminin aktif bölgesini oluşturan Zn önemli bir mineraldir (130).



İnsanda SOD'ın üç farklı izoformu vardır. Bunlar; sitozolik Cu-Zn SOD (SOD1), mitokondriyal Mn SOD (SOD2), ekstrasellüler SOD'dır. Ekstrasellüler SOD yapı olarak SOD1'e benzer. Farkı ekstrasellüler ortamda yer almasıdır. SOD1 dimeriktir, kofaktörü bakır (Cu) ve çinko (Zn) dur. SOD2 tetrameriktir, kofaktörü Mangan (Mn) dir. Genel olarak hücrede en bol bulunan izomer sitozolik Cu-Zn SOD'dır. Sitosolik Cu-Zn SOD siyanidle inhibe edilirken, mitokondriyal Mn SOD inhibe olmaz. Her iki SOD'ın katalizlediği reaksiyon aynıdır. Enzimin fizyolojik fonksiyonu; oksijeni metabolize eden hücreleri süperoksit serbest radikallerinin zararlı etkilerine karşı koruyarak lipid peroksidasyonunu inhibe etmektir (131).

Katalaz

Katalaz, dört tane hem ve NADPH grubu bulunan bir hemoproteindir. Sitosolde ve daha çok peroksisomlarda bulunur. H_2O_2 'i su ve moleküler oksijene çevirir.



Hidrojen peroksiten su ve moleküler oksijen oluşumu (132).

Glutasyon Peroksidaz – Redüktaz Sistemi

Glutatyon peroksidaz hücrelerde oluşan hidroperoksitlerin detoksifikasyonundan sorumludur. Dört tane selenyum atomu içerir. Sitozolik ve mitokodrial bir enzimdir. Glutatyonun antioksidan aktivite göstermesi için okside halinin GRx ile indirgenmesi gerekir.



Hidrojen peroksit ve glutatyondan glutatyon disülfid ve su oluşumu,



Kolesterol ve yağ asidi hidroperoksitlerinden lipid alkol oluşumu,



Okside glutatyonun redükte glutatyona çevrilmesi,

Sitozolde bulunan selenyum bağımsız GPx lipid peroksitlerin etkilerinden korunmada görevlidir (133).

Glutatyon S-Transferaz (GST)

Toksik metabolitlerle glutatyonun konjugasyonunu katalizleyen GST enzimi de toksik metabolitlerin detoksifikasyonuna yol açan başka bir antioksidan enzimdir. Başta araşidonik asit ve lineolat hidroperoksidleri olmak üzere lipid peroksidlere karşı GST'lar selenyum bağımsız GSH peroksidaz aktivitesi göstererek bir defans mekanizması oluştururlar.



Glutatyon S-transferazlar (GST) katalitik ve katalitik olmayan çok sayıda fonksiyona sahiptirler. Bunlar hem detoksifikasyon yaparlar hem de hücre içi bağlayıcı ve taşıyıcı rolleri vardır. GST'lar, karaciğerde sitokrom P450 enzim sistemi tarafından reaktif ara ürünlere dönüştürülen yabancı maddelerin daha az reaktif konjugatlara dönüşümünü katalizlerler. Serum GST konsantrasyon tayininin aminotransferazlardan (AST ve ALT) daha duyarlı bir hepatosellüler hasar indeksi sağladığı gösterilmiştir (134).

2.8.2.Enzim Olmayan Antioksidanlar

Enzimatik olmayan antioksidanlardan bazıları ve görevleri Tablo 4'de gösterilmiştir.

Tablo 4. Enzimatik olmayan antioksidanlar ve görevleri.

Glutatyon	Serbest radikaller ve peroksidlerle reaksiyona girerek hücreleri oksidatif hasara karşı korur. Vitamin C ve E'yi aktif formlarına döndürür. Glutatyon, proteinlerdeki SH gruplarını redükte halde tutarak bu grupların oksidasyona karşı korunmasını sağlar (135).
-----------	--

Askorbik Asit (C Vitamini)	C vitamini hücre dışı sıvıların en önemli antioksidanıdır. Membran içindeki ve ekstraselüler dokulardaki lipid peroksidasyonunu önler (133).
E Vitamini (α -Tokoferol)	Vücutta bulunan major zincir kırıcı antioksidandır. Hücre zarı fosfolipidlerinde bulunan poliansatüre yağ asitlerini serbest radikal etkisinden korur (136).
Karotenoidler	Vitamin A'nın ön maddesi olup antioksidan özellik gösterdiği bulunmuştur. Lipit peroksidasyon zincir reaksiyonunu önleyebildiği saptanmıştır. En iyi singlet oksijen temizleyicidir (137).
Ürik Asit	Peroksinitrit, nitrik oksite karşı antioksidan rol oynar (141).
Bilirubin	α -Tokoferol benzeri etkiyle lipid peroksidasyonunu önler. Serumdaki antioksidan kapasitenin önemli bir kısmını oluşturur (138).
Melatonin	Melatoninin önemli bir özelliği lipofilik olmasıdır, hücrenin hemen bütün organellerine ve hücre çekirdeğine ulaşabilir ve böylece çok geniş bir dağılımda antioksidan aktivite gösterir. En zararlı serbest radikal olan hidroksil radikalini ortadan kaldıran çok güçlü bir antioksidandır. Antioksidan enzimleri stimüle eder (139).
Lipoik Asit	Lipid peroksidasyonunda görevli peroksil radikalini, vitamin C ve vitamin E radikallerini etkisizleştirir. Metal şelasyonu yaparak antioksidan aktivite gösterir (140).

2.9. Sigara İçimi ile Oksidan ve Antioksidan Durum Arasındaki İlişki

Sigara içerdiği toksik maddeler nedeniyle tam bir oksidatif stres kaynağıdır. Oksidatif stresin yol açtığı patolojik olayları dengelemek için antioksidan savunma mekanizmaları devreye girmektedir. Oksidan stres durumunda oluşan serbest radikaller hücredeki protein, lipid, karbohidrat ve DNA gibi makromoleküllerin yapılarını bozarak ve vücudun antioksidan mekanizmalarını zayıflatarak hücre hasarı oluştururlar. Sigara kullanan erişkinlerde oksidan stresin arttığını ve antioksidan savunma sistemlerinin bozulduğunu gösteren birçok çalışma vardır ancak bu çalışmalarda sigaranın içeriğindeki hangi toksik kimyasalın buna neden olabileceği belirsizdir (142 - 144).

Son yıllarda yapılan çalışmalar, artmış serbest oksijen radikallerinin ve lipid peroksidasyonun birçok hastalığın patogeneğinde rol aldığını göstermektedir. (145, 146).

Tablo 5. Sigara içenlerde bazı oksidatif stres belirteçleri

	Belirteçler
Oksidatif Stresin Direkt Ölçülmesi	Dolaşımdaki fagositlerden salınan ROS
	Periferik nötrofillerden salınan süperoksit
	Endotelial epitelden üretilen ROS
	Trombositler peroksinitrit
Hedef Moleküllere Oksidatif Stresin Etkisi	Okside proteinler
	Okside LDL
Lipid Peroksidasyon Ürünleri	F-2 izoprostan
	TBARS(tiyobarbütirik asit- reaktif ürünleri)
Antioksidanlar	Azalan TAS
	Azalan C vitamini
	Azalan β -Karoten
	Artan GSH ve sistein

ROS (reaktif oksijen türleri), LDL(Düşük Yoğunluklu Lipoprotein), MDA(malondialdehit), TBARS (tiyobarbütirik asit- reaktif ürünleri), GSH (Redükte Glutatyon)

2.10.Sigara ve İnflamasyon

İnflamasyon, vücudun enfeksiyon ve hasara karşı verdiği normal bir cevaptır. Fakat aşırı ya da uygun olmayan inflamasyon birçok akut ve kronik hastalığa eşlik etmektedir ve inflamatuvar sitokinler, araziidonik asit kaynaklı eikozanoidler, reaktif oksijen türleri ve adhezyon moleküllerinin üretiminin artması ile karakterizedir (148).

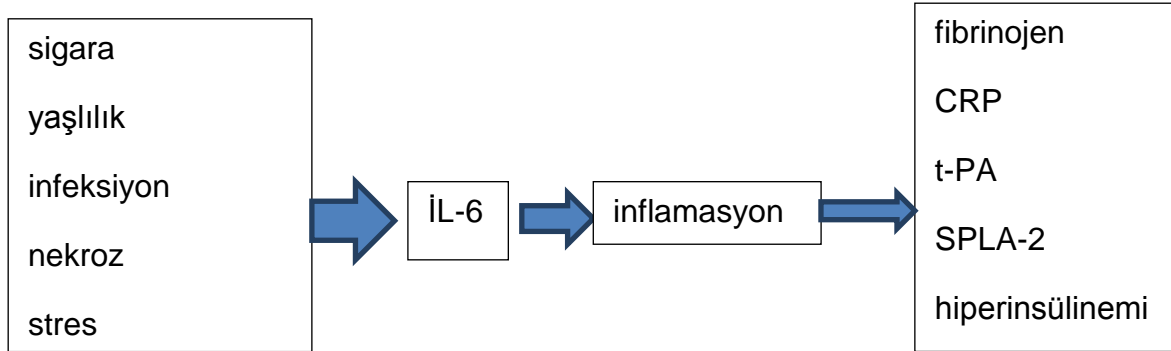
C-reaktif protein (CRP) bir plazma proteini olup, sistemik inflamasyonun hassas bir göstergesi ve oksidatif hasar belirtecidir (149). CRP aterosklerotik serebrovasküler hastalıklarda risk ve prognoz belirteci olarak kabul edilmiştir (150).

İnterlökin-6 yaklaşık 26 kDa'luk bir sitokin olup, mononükleer fagositler, damar endotel hücreleri, fibroblastlar ve epitel hücreleri ile bazı aktive T hücreleri tarafından sentez edilir. İL-6'nın reseptörü 60 kD'luk bağlayıcı bir protein ile 130 kD'luk sinyal ileten alt birimden oluşur. İL-1 ve TNF- α 'nın etkisi ile salgılanır ve bu sitokinlerle sinerjistik etkilere sahiptir. İL-6'nın en iyi tanımlanan etkileri hepatositler ve B lenfositleri üzerine olup, akut faz yanıtına katkıda bulunan birçok plazma proteininin hepatositler tarafından sentezine neden olur (151).

İlk olarak 1981 yılında tanımlanmış ve son yıllarda biyolojik aktiviteleri üzerine geniş çalışmalar yapılmıştır. Doku hipoksisi, enflamasyon ve enfeksiyonuna karşı konakçı yanıtının en önemli özelliği karaciğerden akut faz proteinlerinin salgılanmasıdır. İL-6'nın İL-1 ve TNF- α ile beraber karaciğerden akut faz proteinlerinin salgılanmasında en önemli mediatör olduğu gayet iyi bilinmektedir. Ayrıca İL-6 diğer sitokinlerle birlikte endojen pirojen etki gösterir (152).

Kronik inflamatuvar süreçte de rol oynayan İL-6, inflamatuvar hücrelerin sayılarını ve proteazların aktivitelerini modüle eder. İL-6 sigara ve benzeri çevresel streslere yanıt olarak havayolu epitelinde, makrofajlarda ve vücudun birçok inflamatuvar hücrelerinde sentezlenir. Kronik olarak çok az miktarda salınsa dahi, İL-6'nın akut faz yanıtta major sistemik etkisi vardır (152, 154).

Akut Faz Proteinleri sentezinin sitokinlerce regüle edildiği bilinmektedir.



İL-6; İnterlökin-6, t-PA; Doku Plazminojen Aktivatörü, SPLA-2; Sekratuvar Fosfolipaz-A2.

Şekil 3: İnflamasyon Belirteçleri Ve Sitokin İlişkisi.

2.11.Sigara ve Lipid Profili

Sigara içicilerinde içmeyenlere kıyasla serum T. Kolesterol, trigliserid ve düşük dansiteli lipoprotein (LDL) düzeyleri daha yüksek, yüksek dansiteli lipoprotein (HDL) düzeyleri düşük bulunmuştur. Ayrıca sigara içicilerinde aterosklerozun patogenezinde önemli olan okside LDL düzeyleri de daha yüksektir (155). Bu etkilerin nikotinden bağımsız olarak sigara içindeki diğer kimyasallardan kaynaklandığı düşünülmektedir (156).

2.12. Total Antioksidan Status/ Total Oksidan Status, OSİ, İskemi Modifiye Albumin

TAS, TOS ve OSİ

Plazma ve vücut sıvılarında bulunan bütün antioksidanların toplam etkisini (TAS), oksidanların toplam etkisini (TOS) yansıtır. Vücudun antioksidan/oksidan durumu antioksidan enzimlerin aktivitesi ve antioksidan/oksidan moleküllerin konsantrasyonu ayrı ayrı ölçülerek değerlendirilebilmekle beraber, genel antioksidan/oksidan durum, TAS ve TOS ölçümü ile daha kolay değerlendirilebilmektedir (141, 157).

OSİ, total peroksitlerin, total antioksidanlara bölünmesiyle elde edilen oransal bir indekstir. OSI'nin yüksek olması oksidatif stresin arttığını gösterir (163).

Oksidatif Stres İndeksi (OSI) = Total Oksidatif Stres (TOS) / Total Antioksidan Status (TAS) x 10

İMA

İMA ilk olarak 2000 yılında Bar-Or ve arkadaşları tarafından kolorimetrik olarak saptanmış olup hemen ardından 2001 yılında High Performance Liquid Chromatography (HPLC) metodu ile gösterilmiştir (158, 159). İMA ölçümü kardiyak, iskelet kası ve serebral iskeminin tanısında yeni bir belirteçtir (160).

İMA her ne kadar ilk olarak kardiyak bir belirteç olarak ortaya çıkmışsa da, dokuya spesifik değildir, kardiyak iskemi harici oksidatif stres ilişkili durumlarda da yükseldiğini gösteren bulgular mevcuttur (158, 160, 161). Bu nedenle İMA'nın bir oksidatif stres belirteci olarak kullanılması önerilmektedir ve bu yönde yapılmış çalışmalar mevcuttur (160- 162).

3.GEREÇ YÖNTEM

Bu çalışma Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya Anabilim dalında gerçekleştirilmiştir.

3.1 Kullanılan Gereçler

3.1.1 Hasta Grupları

Çalışmaya katılan gönüllüler Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma Uygulama Hastanesine başvuran 80 halen sigara içen, 80 hiç sigara içmemiş, benzer demografik özellikler gösteren 160 sağlıklı bireyden oluşmaktadır. Bu çalışma Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi İnsan Etik Kurulunun izni ile yapılmıştır.

3.1.2 Hasta Seçimi

ÇOMÜ Tıp Fakültesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi polikliniklerine başvuran 18-40 yaş arası, benzer demografik özellikler gösteren, akut ya da kronik bir hastalık öyküsü olmayan 160 kişilik bir örneklem grubunda çalışıldı. Çalışmaya katılan gönüllülere çalışma hakkında bilgi verildi ve onamları alındıktan sonra çalışmaya dahil edildiler.

3.1.3 Çalışmaya Alınma Ölçütleri

18 yaşından küçük ve 40 yaşından büyük olanlar, malignite, nörolojik hastalıklar, obezite, renal hastalık, hipertansiyon, KOAH, sürekli ilaç kullanımı öyküsü, herhangi bir akut veya kronik hastalığı olanlar, gebeler çalışma dışı bırakıldı.

Çalışmaya katılan gönüllülere anket uygulandı. Ankette sigara kullanıp kullanmadıkları, kullanıyorlarsa miktarı sorgulandı ve paket/yıl olarak kaydedildi.

3.1.4 Sigara Dumanı Maruziyetinin Ölçümü

Sigara maruziyetinin ölçüm aracı kolay ölçülebilir olmalı ve maruziyetin büyüklüğü, süresi ve sıklığını temsil etmelidir. İyi bir ölçüm aracı kaynağın gücü ile değişebilmeli ve makul bir mal oluşla kolay ve doğru bir şekilde ölçülmelidir. Sigara dumanına özel olmalı ve düşük konsantrasyonlarda bile hava veya biyolojik numunelerde tespit edilebilmelidir (164).

Sigara dumanına maruziyet 3 şekilde ölçülebilir:

1. Kişilerin maruz kaldığı havadaki sigara dumanı bileşenlerinin ölçülmesi,
2. Anket veya görüşmelerde maruz kalmanın kişi tarafından bildirilmesi yoluyla,
3. Maruz kalmış bireylerin vücudunda sigara dumanı bileşenlerinin (biyomarkırlar) konsantrasyon ölçümleri.

Sigara içiyor olmanın ve sigara dumanına maruziyetin kişisel bildirim ile değerlendirilmesi ya yazılı (kişinin doldurduğu anket) veya sözlü iletişim ile (kişisel görüşme) yapılmaktadır. Sigara kullanımı ve maruziyetinin değerlendirilmesinde sıklıkla kullanılan anketler birçok nedenden dolayı uygundur; maruz kalma bilgileri retrospektif olarak toplanabilir ki bu durum havayı kirleten konsantrasyonlar veya biyomarkırlarla ilgili elde ölçüm olmadığında değerlidir, uzun dönemli maruz kalma ile ilgili bilgiler verebilir, fazla sayıda kişiye uygulanması pahalı değildir ve bu nedenle geniş çaplı çalışmalar için uygundur ve birçok sigara çalışmalarında başarılı bir şekilde kullanılmışlardır (165).

Hastaların polikliniklerce muayeneleri sonrasında, kan alma işlemi 10-12 saatlik bir gece açlığından sonra antekubital venden yapıldı. Rutin istemler için kan alınırken ek bir girişim yapmadan çalışma için bir sarı kapaklı, jelli

biyokimya tüpüne de kan alındı. Biyokimya (AKŞ, HDL, VLDL, LDL, total kolesterol, trigliserid, Albumin) CRP, İMA, TAS, TOS, İnterlökin-6 için numuneler 4000 devirde 10 dakika santrifüj edildi. Santrifüj için Nüve NF 1200 marka santrifüj cihazı kullanıldı. Biyokimya, CRP, hemogram, ESR testleri aynı gün çalışıldı. İMA, TAS, TOS, İnterlökin-6 için hasta serumları ayrılarak -20  C' de çalışma gününe kadar saklandı.

3.1.5 Örneklerin Analizi

ESR: Alifax New T3 Module cihazında fotometrik kapiller akıŐ kinetik analiz prensibi ile çalışılmıştır. Cihaz eritrositlerin agregasyon kapasitesini ölçerek sedimentasyon kinetiğini hesaplamakta ve mm/saat cinsinden sonuç vermektedir. Test BD vacutainer K2 EDTA'lı hemogram tüpleri kullanılarak otomatik olarak çalışıldı.

HEMOGRAM: Hemogram testleri Beckman Coulter LH 780 Analyzer cihazında impedans ve flow cytometry yöntemleri kullanılarak çalışıldı. Aynı firmanın kiti kullanılarak otomatik olarak çalışıldı.

Biyokimya ve hormon testleri Roche Cobas 6000 cihazında (c501-e601)  rneğin alındığı gün çalışıldı.

ALBUMİN; 4,1 pH değerinde albumin bir anyonik boya olan bromkresol yeŐiline bağlanabilecek kadar yeterli bir katyonik karakter gösterip mavi-yeşil bir kompleks oluşturur. Mavi-yeşil boyanın renk yoğunluğu numune içindeki albumin konsantrasyonu ile doğru orantılı olup fotometrik olarak  l c l r.

KOLESTEROL; Kolesterol esterleri kolesterol esterazın etkisiyle serbest kolesterol ile yağ asitlerine parçalanır. Daha sonra kolesterol oksidaz kolesterolün kolest-4-en-3-on ve hidrojen peroksidede oksidasyonunu katalize eder. Peroksidaz bulunan ortamda, oluşan hidrojen peroksit fenol ve 4-

aminofenazonun oksidatif bağlanmasını etkileyerek kırmızı bir kuinon-imin boya oluşturur. Oluşan boyanın renk yoğunluğu kolesterol konsantrasyonu ile doğru orantılıdır. Absorbanstaki artış ölçülerek tayin edilir.

HDL KOLESTEROL; Magnezyum iyonları bulunduğu, dekstran sülfat polietilen glikol (PEG) ile modifiye edilmiş enzimlere karşı direnç gösteren LDL, VLDL ve şilomikronlar ile seçici olarak suda çözünür kompleksler meydana getirir. HDL kolesteroldeki kolesterol konsantrasyonu, amino gruplarına PEG bağlanmış kolesterol esteraz ve kolesterol oksidaz ile enzimatik olarak tayin edilir. Kolesterol, oksijen bulunan ortamda, kolesterol oksidaz aracılığıyla Δ^4 -kolestenon ve hidrojen peroksite oksitlenir. Peroksidaz bulunan ortamda, oluşturulmuş H_2O_2 , 4-aminoantipirin ve HSDA [sodyum N-(2-hidroksi-3-sülfopropil)-3,5-dimetoksianilin] ile reaksiyona girerek mor-mavi bir renk oluşturur. Bu boyanın renk yoğunluğu kolesterol konsantrasyonu ile doğru orantılı olup fotometrik olarak ölçülür.

LDL KOLESTEROL; Kolesterol esterleri, kolesterol esteraz ile serbest kolesterol ve yağ asitlerine parçalanır. Kolesterol, oksijen bulunan ortamda, kolesterol oksidaz aracılığıyla Δ^4 -kolestenon ve hidrojen peroksite oksitlenir. Peroksidaz bulunan ortamda, oluşturulmuş H_2O_2 , 4-aminoantipirin ve HSDA [sodyum N-(2-hidroksi-3-sülfopropil)-3,5-dimetoksianilin] ile reaksiyona girerek mor-mavi bir renk oluşturur. Bu boyanın renk yoğunluğu kolesterol konsantrasyonu ile doğru orantılı olup fotometrik olarak ölçülür.

TRİGLİSERİD; yöntem Wahlefeld tarafından yapılan ve trigliseridlerin gliserole hızlı ve tam hidrolizi, ardından dihidroksiaseton fosfat ve hidrojen peroksite oksidasyonu için mikroorganizmalardan elde edilen lipoprotein lipazın kullanıldığı çalışmaya dayanmaktadır. Oluşan H_2O_2 , peroksidazın katalitik etkisi altında 4-aminofenazon ve 4-klorofenol ile reaksiyona girip kırmızı bir renk oluşturur. Oluşan kırmızı renk yoğunluğu trigliserit konsantrasyonu ile doğru orantılı olup fotometrik olarak ölçülür.

GLUKOZ; Hekzokinaz glikozun glikoz-6-fosfata ATP ile fosforilasyonunu katalize eder. Glikoz-6- fosfat dehidrojenaz, ortamda NADP bulunduğu

glikoz-6-fosfatı glukonat-6-fosfata yükseltir. Başka karbonhidrat yükseltgenmez. Reaksiyon sırasında NADPH oluşum oranı glikoz konsantrasyonu ile doğrudan orantılıdır ve fotometrik olarak ölçülür.

CRP; İmmünotürbidimetrik yöntemle aynı firmanın kiti kullanılarak otomatik olarak çalışılmıştır. İnsan kaynaklı CRP, monoklonal anti-CRP antikoları ile kaplı lateks partikülleri ile aglütinasyon gösterir. Çökelti türbidimetrik olarak tayin edilir.

ALBUMİN KOBALT BAĞLANMA TESTİ: Test; albuminin kurşun, nikel, kobalt gibi metallerin taşınmasında görevli NH_2 terminalinde, iskeminin indüklediği extrasellüler hipoksi, asidoz, serbest radikal hasarı ve Na-K pompası disfonksiyonu sonucu meydana gelen endotelial hasarın, albumin kobalt bağlanmasını azaltması esasına dayanır. Serum örneğine eklenen kobaltın bir kısmı albumine N-terminal amino grup bölgesinden bağlanır. Bağlanmayan serbest kobaltla reaksiyona giren ve renk değişikliğine yol açan Dithiothreitol (DTT) isimli protein ortama eklenir, 470 nmde spektrofotometre tarafından algılanan kahverengi bir renk meydana getirir. Böylece, rengin şiddeti, serumdaki IMA düzeyi ile doğru orantılıdır. DTT albumine bağlanmış kobaltla reaksiyona giremez. Ortamdaki bağlanamayan serbest kobalt miktarı IMA değerini yansıtır (166).

Testin Yapılışı: Düz bir cam tüpe alınan 200 μL hasta veya kontrol serumuna 50 μL % 0,1 'lik kobalt klorid ($\text{CoCl}_2 \cdot 6 \text{H}_2\text{O}$, sigma) eklendi. Yeterli kobalt albumin bağlanmasının sağlanması amacıyla hafif bir çalkalama sonrası solüsyon 10 dakika bekletildi. 50 μL dithiothreitol (DTT) (Sigma, 1,5 mg/ml H_2O) eklendi ve 2 dakika sonra 1 ml % 0,9' luk NaCl eklenmesiyle reaksiyon durduruldu. 470 nm'de spektrofotometre kullanılarak (HITACHI U-2900) absorbans kolorimetrik yöntemle ölçüldü. Sonuçlar, absorbans üniteleri olarak rapor edildi (ABSUs).

TAS Ölçümü: Örnekteki tüm antioksidan moleküllerin renkli ABTS (Etilbenzotiazolin Sulfonik Asit) katyonik radikalini redüklemesi sonucu renkli radikal antioksidan moleküllerin toplam konsantrasyonlarıyla orantılı olarak

dekolorize olması esasına dayanır (141). Örneklerdeki antioksidanlar lacivert-yeşil renkli ABTS radikalini renksiz ABTS formuna indirger. 660 nm dalga boyunda ölçülen absorbans değişikliği örneğin total antioksidan düzeyi ile ilişkilidir. Kalibratör olarak E vitamininin suda çözünür bir analogu olan Trolox kullanılır. Sonuçlar mmol Trolox Equiv. /L olarak ifade edilir.

TOS Ölçümü: Örnekteki oksidanlar ferröz iyon şelatör kompleksini ferrik iyonu dönüştürürler. Ferrik iyonu asidik ortamda kromojenle birlikte renkli bir kompleks oluşturur. Spektrofotometrik olarak ölçülen rengin yoğunluğu örnekteki oksidan moleküllerin total miktarı ile ilişkilidir. Ölçüm hidrojen peroksit (H_2O_2) ile kalibre edilir ve sonuçlar litrede mikromolar H_2O_2 equivalanı ($\mu\text{mol } H_2O_2$ equiv/L) olarak verilir (167).

Örneklerin oksidatif stres indeksi (OSI), örneklerin toplam oksidan status (TOS) düzeylerinin, örneklerin toplam antioksidan status (TAS) oranına yüzdesi olarak belirtilir. Hesaplamadan önce TAS testinin birimindeki mmol değeri TOS testindeki gibi mikromol birimine çevrilir.

1 ay $-20\text{ }^\circ\text{C}$ ' de saklanan serumlar yukarıdaki prosedüre göre Vital Scientific marka tam otomatik biyokimya otoanalizöründe kolorimetrik yöntemle Rel Assay Laboratuvarı, Gaziantep'te çalışıldı. TAS için RL 0017 TOS için RL 0024 kodlu Rel Assay kitleri kullanıldı.

İNERLÖKİN-6; konak savunmasında merkezi bir rolü olan, ayrıca hematopoezis ve akut faz yanıtında rol alan, immun cevabı regüle eden multifonksiyonlu bir sitokindir. Çalışmamızda serumda IL-6 düzeyini ölçmek amacıyla Human IL-6 Platinum ELİSA Kiti kullanılmıştır. Sandviç tipte bir ELİSA kiti olan Human IL-6 Platinum ELİSA Kiti serum ve plazmada kantitatif ölçüm için uygundur.

3.1.6. ELİSA Protokolleri

Antijen ve antikor bağlanması özgül olduğu için örnekte aranılan antijen ya da antikorların varlığı, miktarı ve cinsi kendileri için özgül olan antijen ya da antikorlar kullanılarak saptanabilir. Değişik şekilde tanımlanan ELİSA yöntemleri bulunmaktadır (168, 169).

Direkt ELİSA

Direkt ELİSA non kompetatif yöntemin en basit formudur. Antijen katı faza pasif absorsiyon ile bağlandıktan sonra enzimle işaretli antikor eklenir. Bağlı olan ve olmayan reaktifler birbirinden yıkama işlemi ile fiziksel olarak ayrılmaktadır. Yıkama safhasının ardından substrat eklenerek renk değişimi izlenir. Bu yöntem ölçülecek her antijen için enzimle işaretli spesifik antikor gerektirir. Bu da birçok farklı antijenin saptanması gereken durumlarda sorun oluşturur (170, 171).

İndirekt ELİSA

İndirekt yöntem antikor saptanmasında ve ölçümünde kullanılan en basit yöntemdir.

En önemli avantajı direkt yöntemde olduğu gibi her antijen için enzimle işaretli spesifik antikor gerektirmemesidir. Tek bir işaretli antiglobulin ile çok sayıda farklı antijen test edilebilir. İndirekt yöntemden insan ve hayvan infeksiyonlarında, antikor ölçümünde geniş anlamda yararlanılmaktadır (172).

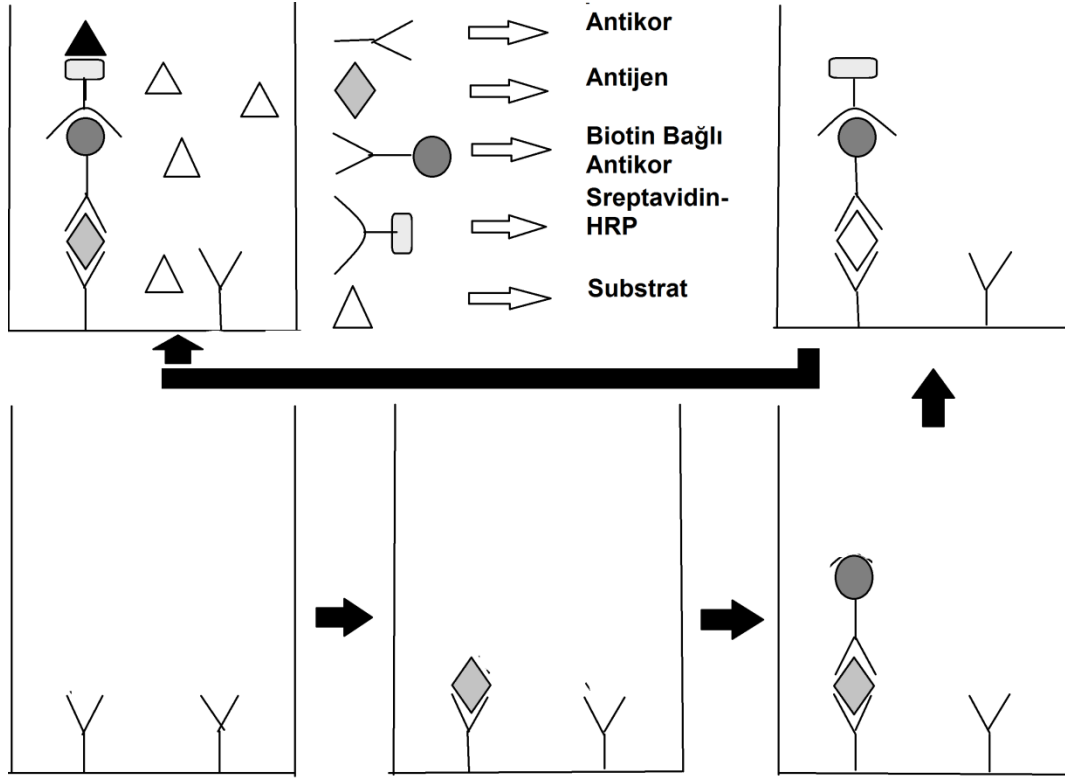
İndirekt yöntemde antijen aramaya yönelik testlerde çeşitli modifikasyonlar vardır.

i. Sandviç Yöntem

ELİSA yöntemlerinden en çok kullanılan sandviç yöntemidir. Katı faz antijene karşı oluşmuş antikör ile kaplanır. İncelenecek örnek eklenir. İnkübasyon sırasında örnekte, katı fazdaki antikora spesifik antijen varsa katı faza bağlanır ve yıkanır. Daha sonra antijene spesifik antikörler eklenir. Serbest antikörler yıkama ile uzaklaştırıldıktan sonra 2. antikörün hazırlandığı türe spesifik enzimle işaretli antikörler eklenir. Son olarak enzim substratı eklenerek renk değişimi izlenir. Oluşan rengin şiddeti antijen miktarı ile doğru orantılıdır (170, 172).

ii. Kompetitif ELİSA

ELİSA testinde, antijen varlığını gösterebilmek için aranan antijene özgül antikör katı faza bağlanmıştır. Enzimle işaretli antijen ve antijen içerdiği düşünülen klinik örnek katı faza bağlı antikora aynı anda eklenir ve her iki antijenin antikordaki bağlanma bölgeleri için yarışması amacıyla inkübe edilir. Eğer enzimle işaretli antijen katı fazdaki antikora bağlanmışsa yıkama işleminden sonra eklenen substrat hidrolize olarak renk değişikliğine yol açar. Ancak klinik örnekte aranan antijen mevcutsa katı fazdaki özgül antikora bu antijen bağlanacağından pozitif sonuç renk değişikliğinin olmaması ile ortaya çıkar. Bu tip yöntemler yüksek konsantrasyondaki antijenlerin ölçümünde ve ayrıca antikörler için tek bir bağlanma bölgesi bulunan hormonların tespitinde kullanılır. Kolay, hızlı ve inkübasyon sayısı azalmış bir testtir. Nonkompetatif yöntem ile kıyaslandığında, kompetatif yöntem daha spesifiktir (170, 172).



HRP: Horse Radish Peroksidaz

Şekil. 4 Sandviç Tipi ELİSA protokolü örneği

3.1.7. Serumda İnterlökin-6 Miktarının Ölçümü

Çalışmaya başlamadan önce -20°C de saklanan örnekler oda ısısına gelene kadar bekletilmiştir.

3.1.7.1. Reaktiflerin Hazırlanması

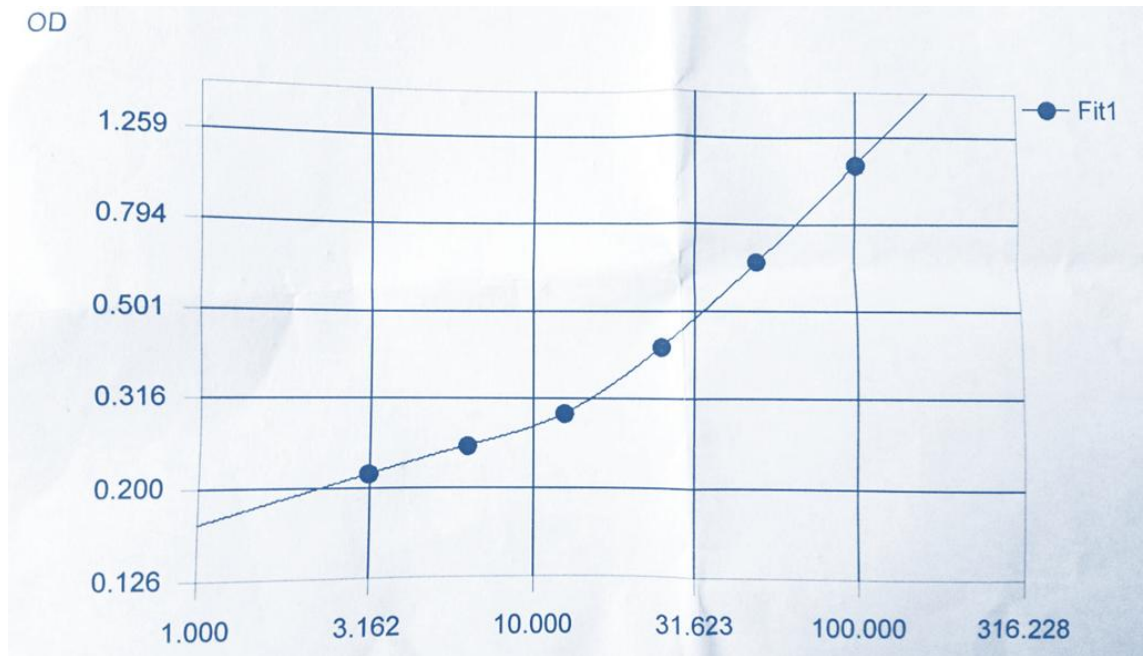
1. Wash Buffer (50 mL), 950 mL distile su ile dilüe edildi.
2. Assay Buffer (5mL), 95 mL distile su ile dilüe edildi.
3. Biotin-Conjugate, Assay Buffer ile 1: 1000 dilüe edildi.

4. Streptavidin-HRP(Horse Radish Peroksidaz, Bayır Turbu Peroksidazı), Assay Buffer ile 1: 200 dilüe edildi.

5. Human IL-6 Standard (200 pg/mL)

6. Standard Dilüsyonlar; 7 tane propilen tüpe 225 µL Assay Buffer konur. 1:2 seri dilüsyon ile başta Human IL-6 standardtan (200 pg/mL) her seferinde 225 µL alınarak hazırlandı.

7. Kontroller; 300 µL distile su ile dilüe edilerek hazırlandı.



OD (Optik Dansite) - Konsantrasyon; kalibrasyon eğrisi.

Şekil. 5 İL-6 Kalibrasyon Eğrisi

3.1.7.2. Test Protokolü

1. Kuyucuklar iki kez wash buffer ile yıkandı.
2. Önceden belirlenen kuyucuklara standard dilutiondan 100 µL eklendi.

3. K r için 100 µL assay buffer eklendi.
4. 50 µL assay buffer tüm numune kuyucuklarına eklendi.
5. Herbir numuneden 50 µL numune kuyucuklarına eklendi.
6. Tüm kuyucuklara 50 µL biotin-conjugate eklendi.
7. 2 saat oda ısısında(18-25  C) inkübe edildi.
8. 4 kez wash buffer ile yıkandı.
9. Tüm kuyucuklara 100 µL streptavidin-HRP eklendi.
10. 1 saat oda ısısında inkübe edildi.
11. 4 kez wash buffer ile yıkandı.
12. Tüm kuyucuklara 100 µL TMB substrate solution eklendi.
13. Oda ısısında 10 dakika inkübe edildi.
14. Tüm kuyucuklara 100 µL stop solüsyonu eklendi ve mikroplate okuyucuda 450 nm' absorbans ölçüldü. Sonuçlar mililitrede pikogram (pg/mL) olarak ifade edildi.

Tablo 6. İİ-6 için insan serum ve plazma değerleri

�rnek Matrisi	�rnek Sayısı	Aralık	Saptanan Ortalama Konsantrasyon (pg/mL)
Serum	40	nd ^x -12,7	5,8
Plazma (EDTA)	40	nd ^x -13,0	6,4

nd^x (saptanamayan)

4. İSTATİSTİKSEL ANALİZ

İstatistik verilerin analizinde SPSS programı 19,0 versiyonu kullanılmıştır. Verilerin değerlendirmesinde ortalama, standart sapma, ortanca, minimum ve maksimum değerler kullanılmıştır. Normal dağılıma uyan değişkenlerin

karşılaştırılmasında parametrik testler, uymayan değişkenlerin karşılaştırılmasında ise non-parametrik testler kullanılmıştır. Parametrik testlerden iki ortalama arasındaki farkın önemlilik testi kullanılmıştır. Non parametrik testlerden Mann Whitney U testi, Kruskal-Wallis Varyans analizi kullanılmıştır. Anlamlılık düzeyi olarak $p < 0,05$ belirlenmiştir.

5. BULGULAR

Bu araştırmada 18-40 yaş arası, fizik muayeneleri normal, sağlıklı, herhangi bir akut yada kronik hastalığı olmayan, halen en az 1 yıldır, günde en az 5 adet sigara kullananlar ile hayatı boyunca hiç sigara kullanmamış ve pasif

olarak da sigara dumanına maruz kalmamış, toplam 160 gönüllünün serumunda, oksidatif stres belirteçleri, bazı proinflamatuvar-inflamatuvar parametreleri ve bazı biyokimyasal parametreleri ile tam kanında hemogram parametreleri incelenmiştir. Bu amaçla çalışmaya 80 halen sigara içen ve 80 hayatı boyunca hiç sigara içmemiş gönüllü dahil edilmiştir. Sigara içenlerin % 50'si kadın % 50'si erkek iken, hayatı boyunca sigara içmemiş olanların %50'si kadın % 50'si erkektir. Halen sigara içenlerin yaş ortalaması $29,9 \pm 6,1$, hayatı boyunca hiç sigara içmemiş olanların yaş ortalaması $29,6 \pm 6,1$ dir. İki grup arasında yaş ve cinsiyet dağılımı açısından fark saptanmamıştır ($p > 0,05$). Çalışmamızda her iki grup cinsiyet ve yaş özellikleri açısından birbirine benzer tutulduğundan yaş ve cinsiyet özellikleri açısından sigara içme sıklığı verilememiştir.

Tablo 7. Sigara içen ve içmeyenlerin yaş ve cinsiyet dağılımları

	Sigara İçme Durumu				p*
	Sigara İçiyor		Sigara İçmemiş		
	Ortalama \pm S.S.	Ortanca (min-maks)	Ortalama \pm S.S.	Ortanca (min-maks)	
Yaş	29,9 \pm 6,1	31,0 (18,0-40,0)	29,6 \pm 6,1	29,0 (18,0-40,0)	0,691
Cinsiyet	Sayı	Yüzde	Sayı	Yüzde	p**
Kadın	40	%50	40	(%50)	0,563
Erkek	40	%50	40	(%50)	
Toplam	80	%100	80	%100	

p*: İki Ortalama Arasındaki Farkın Önemlili Testi

p**: Ki-Kare Testi

Tablo 8. Sigara içenlerin sigara içme durumları ile ilgili ortalama, ortanca, değerleri

	Sigara içen kadınlar		Sigara içen erkekler		p
	Ortalama±S.S.	Ortanca (min-maks)	Ortalama±S.S.	Ortanca (min-maks)	
Ortalama sigara içme süresi (yıl)	9,6±5,2	10,0(2-25)	12,1±5,4	10,0(1-25)	0,04
Paket/yıl	8,2±5,3	7,7(1-20)	11,2±6,2	10,0(0,5-25)	0,02
Ortalama içilen sigara miktarı (adet/gün)	16,3±5,7	20,0(5-30)	18,2±5,2	20,0(5-30)	0,13

p:İki Ortalama Arasındaki Farkın Önemlilik Testi

Sigara içen grubun ortalama içilen sigara miktarı 17,3±5,5 adet/gün ve 9,7±5,9 paket/yıl olarak bulunmuştur. Sigara içenlerin ortalama sigara içme süresi ise 10,8±5,4 yıldır. Bu özellikler açısından kadınlar ve erkekler karşılaştırıldığında ortalama sigara içme süresi ve paket/yıl, erkeklerde kadınlara göre daha yüksek bulunmuştur. Sırasıyla p değerleri; (0,04; 0,02)

Tablo 9. Sigara İçen ve İçmeyenlerde Çalışılan Tüm Parametrelerin Karşılaştırılması

	Sigara içen	Sigara içmeyen	p
--	-------------	----------------	---

	Ortalama ± S.S	Ortanca (min-maks)	Ortalama ± S.S	Ortanca (min-maks)	
TAS (mmol Trolox ekivalen/L)	1.5±0.1	1,5 (1.2-2.0)	1.5±0.1	1,5 (1.2-1.9)	0.35
TOS (µmol H2O2 ekivalen /L)	6.4±1.9	5,9 (2.0-14.3)	6.3±1.5	6,4 (0.5-9.7)	0.93
OSİ	0.4±0.1	0,3 (0.12-0.75)	0.4±0.09	0,4 (0.04-0.6)	0.79
İMA (ABSUS)	0,327±65	0,323 (140-486)	0,260±55	0,254 (152-447)	0.001
ESR	13,4 ± 6,7	13,6 (2,0 – 31,0)	9,3 ± 6,8	9,0 (2 – 37)	0.0001
CRP	0,3 ± 1,2	0,13 (0,02 – 11,0)	0.36 ± 0,7	0,15 (0,01 – 5,20)	0.92
WBC	7,8 ± 1,9	7,7 (4 – 12)	6,9 ± 1,7	6,7 (3,7 – 14,4)	0.005
İL-6 pg/mL	1.8± 2,3	1,17 (0,2 – 14,6)	1.6 ± 1,1	1,41 (0,5 – 8,3)	0.51
HDL (mg/dL)	49.7±12.9	48,8 (26.2-108.8)	50.5±13.1	48,5 (26.3-86.5)	0.59
LDL (mg/dL)	122.3±39. 4	116,7 (24-235.9)	106±27	105,0 (32.7-166)	0.002*
T.Kolesterol	199.7±45.	196,5	182.5±403.5	177,3	0.005*

(mg/dL)	9	(95-319)		(112.9-268.0)	
Triglisericid (mg/dL)	120.6±71.7	93,3 (24.3-365.7)	118.9±90.2	82,0 (36.2-501)	0.85
Albumin (mg/dL)	4.7±0.2	4,76 (4.20-5.4)	4.6±0.4	4,72 (2.5-5.7)	0.42
AKŞ (mg/dL)	91.4±38.1	86,0 (54-408)	90.8±12.5	92,0 (60-130)	0.90
WBC	7,8 ± 1,9	7,7 (4 – 12)	6,9 ± 1,7	6,7 (3,7 – 14,4)	0.005
RBC	4.8 ± 0.5	4,8 (3.5 – 6.0)	4.7 ± 0.4	4,7 (3.5-5.7)	0.57
HGB	13.9±1.9	14 (9.4-17.8)	13.5±1.8	13,3 (7.4-16.7)	0.14
HCT	43.1±5.2	43,2 (31.4-53.7)	41.8±4.9	41,6 (26.3-50.4)	0.11
PLT	243±51	240,5 (135-444)	241.5±63.2	230,5 (94-422)	0.87
MCV	89.3±7.0	90,2 (62.2-111.6)	87.3±6.6	88,9 (56-96.5)	0.047
PDW	16.5±0.5	16,5 (14.8-18.7)	16.6±0.5	16,6 (15.7-19.1)	0.09
MPV	8.7±0.9	8,6 (6.7-11.3)	8.8±1.0	8,8 (7.2-13.7)	0.54
PCT	0.2±0.03	0,20 (0.14-0.36)	0.2±0.04	0,20 (0.09-0.35)	0.82
MCH	29.0±2.5	29,4 (19.0-34.9)	28.3±2.6	29,0 (15.9-31.8)	0.09
MCHC	32.4±0.8	32,5 (29.9-34.1)	32.3±0.9	32,5 (28.3-33.7)	0.88
RDW	14.8±2.1	13,6 (11.5-25.7)	14.0±2.1	13,4 (11.9-26.9)	0.87
Nötrofil	4.6±1.6	4,2 (1.5-9.7)	4.1±1.3	3,9 (1.9-10.3)	0.02
Nötrofil%	58.8±9.6	58,7 (31.7-78.6)	59.0±6.8	58,6 (45.5-75.3)	0.9

Bazofil	0.02±0.05	0,0 (0.00-0.30)	0.00±0.02	0,0 (0.00-0.10)	0.002
Bazofil%	0.52±0.32	0,5 (0.10-2.40)	0.4±0.1	0,4 (0.1-0.9)	0.004
Eozinofil	0.24±0.36	0,2 (0.00-3.10)	0.13±0.10	0,1 (0.00-0.50)	0.01
Eozinofil%	2.5±1.7	2,2 (0.1-10)	1.9±1.3	1,7 (0.10-6.7)	0.03
Monosit	0.5±0.1	0,58 (0.2-1.10)	0.5±0.15	0,33 (0.2-1.1)	0.23
Monosit%	7.3±1.9	7,2 (3.2-13.3)	7.6±1.7	7,4 (4.60-13.50)	0.22
Lenfosit	2.3±0.7	2,3 (0.8-5.8)	2.1±0.5	2,0 (0.9-3.6)	0.03
Lenfosit%	30.7±8.5	31,1 (13.6-55.9)	30.9±6.3	30,7 (17.6-43.8)	0.85

p: İki Ortalama Arasındaki Farkın Önemlilik Testi

(SS: Standart Sapma, TAS: Total Antioksidan Status, TOS: Total Oksidan Status, OSİ: Oksidatif Stres İndeksi, İMA: İskemi Modifiye Albümin, ESR: Eritrosit Sedimentasyon Hızı, CRP: C Reaktif Protein, WBC: White Blood Cell, İL-6: İnterlökin-6, HDL: High Density Lipoprotein; LDL: Low Density Lipoprotein, AKŞ: Açlık Kan Şekeri, WBC: White Blood Cell; RBC: Red Blood Cell, HGB: Hemoglobin; HCT: Hematokrit; PLT: Platelet; MCV: Mean Corpuscular Volüm; PDW: Platelet Distribution Width, MPV: Mean Platelet Volüm, PCT: Platelet cirit, MCH: Mean Corpuscular Hemoglobin, MCHC: Mean Corpuscular Hemoglobin Konsantrasyonu, RDW: Red Cell Distribution Width)

Tablo 10. Sigara içen ve içmeyenlerin HDL, LDL, Kolesterol, Trigliserid, Albumin ve AKŞ, değerlerinin ortalama ve ortanca değerleri

	Sigara içen		Sigara içmeyen		P
	Ortalama	Ortanca	Ortalama±	Ortanca	

	± S.S	(min-maks)	S.S	(min-maks)	
HDL (mg/dL)	49.7 ±12.9	48,8 (26.2-108.8)	50.5 ±13.1	48,5 (26.3-86.5)	0.59
LDL (mg/dL)	122.3 ±39.4	116,7 (24-235.9)	106±27	105,0 (32.7-166)	0.002*
T. Kolesterol (mg/dL)	199.7 ±45.9	196,5 (95-319)	182.5 ±403.5	177,3 (112.9-268.0)	0.005*
Trigliserid (mg/dL)	120.6 ±71.7	93,3 (24.3-365.7)	118.9 ±90.2	82,0 (36.2-501)	0.85
Albumin (mg/dL)	4.7±0.2	4,76 (4.20-5.4)	4.6±0.4	4,72 (2.5-5.7)	0.42
AKŞ (mg/dL)	91.4 ±38.1	86,0 (54-408)	90.8 ±12.5	92,0 (60-130)	0.90

p: İki Ortalama Arasındaki Farkın Önemlilik Testi

HDL ortalaması sigara içenlerde 49,7±12,9, sigara içmeyenlerde 50,5±13,1 idi. Sigara içen grupla, içmeyen grup arasında anlamlı ilişki bulunmadı. (p=0.59)

LDL ortalaması sigara içenlerde 122,3±39,4 sigara içmeyenlerde 106±27 idi. Sigara içen grupta, içmeyen gruba göre LDL daha yüksekti. (p=**0.002**)

T. Kolesterol ortalaması sigara içenlerde 120.6±71.7 sigara içmeyenlerde 182.5±403.5 idi. Sigara içen grupta, içmeyen gruba göre T. Kolesterol daha yüksekti. (p=**0.005**)

Trigliserid ortalaması sigara içenlerde $49,7 \pm 12,9$, sigara içmeyenlerde $118,9 \pm 90,2$ idi. Sigara içen grupla, içmeyen grup arasında anlamlı ilişki bulunmadı. ($p=0,85$)

Albumin ortalaması sigara içenlerde $4,7 \pm 0,2$, sigara içmeyenlerde $4,6 \pm 0,4$ idi. Sigara içen grupla, içmeyen grup arasında anlamlı ilişki bulunmadı. ($p=0,42$)

AKŞ ortalaması sigara içenlerde $91,4 \pm 38,1$, sigara içmeyenlerde $90,8 \pm 12,5$ idi. AKŞ için cut off değeri 106 mg/dL olup, sigara içen grupla, içmeyen grup arasında anlamlı ilişki bulunmadı ($p=0,90$).

Tablo 11. Sigara İçen Ve İçmeyenlerin Proinflamatuvar Parametrelerden ESR, CRP, WBC ve Alt Grupları ve İL6'nın ortalama ve ortanca değerleri

	Sigara içiyor		Sigara içmiyor		p
	Ortalama \pm S.S.	Ortanca (min-maks)	Ortalama \pm S.S.	Ortanca (min-maks)	
ESR	$13,4 \pm 6,7$	13,6 (2,0 – 31,0)	$9,3 \pm 6,8$	9,0 (2 – 37)	0.0001
CRP	$0,3 \pm 1,2$	0,13 (0,02 – 11,0)	$0,36 \pm 0,7$	0,15 (0,01 – 5,20)	0.92
WBC	$7,8 \pm 1,9$	7,7 (4 – 12)	$6,9 \pm 1,7$	6,7 (3,7 – 14,4)	0.005
İL-6	$1,8 \pm 2,3$	1,17 (0,2 – 14,6)	$1,6 \pm 1,1$	1,41 (0,5 – 8,3)	0.51

p: İki Ortalama Arasındaki Farkın Önemlilik Testi

ESR ortalaması sigara içenlerde $13,4 \pm 6,7$, sigara içmeyenlerde $9,3 \pm 6,8$ idi. ESR için cut off değeri 20 mm/saat olup, sigara içenlerde daha yüksekti ($p=0,0001$).

WBC ortalaması sigara içenlerde $7,8 \pm 1,9$, sigara içmeyenlerde $6,9 \pm 1,7$ idi. WBC referans aralığı $4,5 - 11 \times 10^3/\mu\text{L}$ olup sigara içenlerde daha yüksekti ($p=0,005$). Diğer lökosit alt gruplarından NÖTROFİL, LENFOSİT, BAZOFİL, BAZOFİL%, EOZİNOFİL, EOZİNOFİL%, sigara içenlerde içmeyenlere göre daha yüksek iken, sırasıyla p değerleri şöyledir, (0,02, 0,03, 0,002, 0,004, 0,03, 0,01), MONOSİT ve MONOSİT% değeri açısından anlamlı fark bulunmamıştır.

CRP ortalaması sigara içenlerde $0,3 \pm 1,2$ sigara içmeyenlerde $0,36 \pm 0,7$ idi. CRP için cut-off değeri 0,5 mg/dL olup sigara içen grupla, içmeyen grup arasında anlamlı ilişki bulunmadı ($p=0,92$).

İL-6'nın insan serumunda ölçülebilen referans aralığı $0 - 12,7 \text{ pg/mL}$ 'dir. İL-6 serum düzeyi ortalaması sigara içenlerde $1,8 \pm 2,3 \text{ pg/mL}$, sigara içmeyenlerde $1,6 \pm 1,1 \text{ pg/mL}$ idi. Sigara içen grupla, içmeyen grup arasında anlamlı ilişki bulunmadı ($p=0,92$).

Tablo 12. Sigara içen ve içmeyenlerde Tam Kan Sayımı değerlerinin ortalama ve ortanca değerleri

	Sigara içen	Sigara içmeyen	p
--	-------------	----------------	---

	Ortalama ±S.S.	Ortanca (min-max)	Ortalama ±S.S.	Ortanca (min-max)	
WBC	7,8 ± 1,9	7,7 (4 – 12)	6,9 ± 1,7	6,7 (3,7 – 14,4)	0.005
RBC	4.8 ± 0.5	4,8 (3.5 – 6.0)	4.7 ± 0.4	4,7 (3.5-5.7)	0.57
HGB	13.9±1.9	14 (9.4-17.8)	13.5±1.8	13,3 (7.4-16.7)	0.14
HCT	43.1±5.2	43,2 (31.4-53.7)	41.8±4.9	41,6 (26.3-50.4)	0.11
PLT	243±51	240,5 (135-444)	241.5±63.2	230,0 (94-422)	0.87
MCV	89.3±7.0	90,2 (62.2-111.6)	87.3±6.6	88,9 (56-96.5)	0.047
PDW	16.5±0.5	16,5 (14.8-18.7)	16.6±0.5	16,6 (15.7-19.1)	0.09
MPV	8.7±0.9	8,6 (6.7-11.3)	8.8±1.0	8,8 (7.2-13.7)	0.54
PCT	0.2±0.03	0,20 (0.14-0.36)	0.2±0.04	0,20 (0.09-0.35)	0.82
MCH	29.0±2.5	29,4 (19.0-34.9)	28.3±2.6	29,0 (15.9-31.8)	0.09
MCHC	32.4±0.8	32,5	32.3±0.9	32,5	0.88

		(29.9-34.1)		(28.3-33.7)	
RDW	14.8±2.1	13,6 (11.5-25.7)	14.0±2.1	13,4 (11.9-26.9)	0.87
Nötrofil	4.6±1.6	4,2 (1.5-9.7)	4.1±1.3	3,9 (1.9-10.3)	0.02
Nötrofil%	58.8±9.6	58,7 (31.7-78.6)	59.0±6.8	58,6 (45.5-75.3)	0.9
Lenfosit	2.3±0.7	2,3 (0.8-5.8)	2.1±0.5	2,0 (0.9-3.6)	0.03
Lenfosit%	30.7±8.5	31,1 (13.6-55.9)	30.9±6.3	30,7 (17.6-43.8)	0.85
Monosit	0.5±0.1	0,58 (0.2-1.10)	0.5±0.15	0,33 (0.2-1.1)	0.23
Bazofil	0.02±0.05	0,0 (0.0-0.30)	0.00±0.02	0,0 (0.0-0.10)	0.002
Bazofil%	0.52±0.32	0,5 (0.10-2.40)	0.4±0.1	0,4 (0.1-0.9)	0.004
Eozinofil%	2.5±1.7	2,2 (0.1-10)	1.9±1.3	1,7 (0.10-6.7)	0.03
Eozinofil	0.24±0.36	0,2 (0.0-3.10)	0.13±0.10	0,1 (0.0-0.50)	0.01
Monosit%	7.3±1.9	7,2 (3.2-13.3)	7.6±1.7	7,4 (4.60-13.50)	0.22

p: İki Ortalama Arasındaki Farkın Önemlilik Testi

(S.S.: Standart Sapma, WBC: White Blood Cell; RBC: Red Blood Cell, HGB: Hemoglobin; HCT: Hematokrit; PLT: Platelet; MCV: Mean Corpuscular Volüm; PDW: Platelet Distribution Width, MPV: Mean Platelet Volüm, PCT: Platelet cirit, MCH: Mean Corpuscular Hemoglobin, MCHC: Mean Corpuscular Hemoglobin Konsantrasyon, RDW: Red Cell Distribution Width)

Sigara içen ve içmeyen gruplar HEMOGRAM parametreleri yönünden karşılaştırıldıklarında, WBC, Nötrofil, Lenfosit, Bazofil, Bazofil%, Eozinofil, Eozinofil% değerleri, sigara içen grupta, sigara içmeyen gruba göre daha yüksekti. (sırasıyla p değerleri 0,005- 0,02- 0,03- 0,002-0,004-0,01- 0,01- 0,03) Diğer parametreler açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.

Tablo 13.Sigara içen ve içmeyenlerde oksidan-antioksidan bazı parametrelerin (TAS, TOS, OSİ, İMA) ortalama ve ortanca değerleri

	Sigara içen		Sigara içmeyen		p
	Ortalama ±S.S.	Ortanca (min-maks)	Ortalama ±S.S.	Ortanca (min-maks)	
TAS (mmol Trolox eşivalen/L)	1.5±0.1	1,5 (1.2-2.0)	1.5±0.1	1,5 (1.2-1.9)	0.35
TOS (µmol H ₂ O ₂ eşivalen /L)	6.4±1.9	5,9 (2.0-14.3)	6.3±1.5	6,4 (0.5-9.7)	0.93
OSİ	0.4±0.1	0,3 (0.12-0.75)	0.4±0.09	0,4 (0.04-0.6)	0.79
İMA (ABSUs)	0,327±0,65	0,323 (140-486)	0,260±0,55	0,254 (152-447)	0.001

p: İki Ortalama Arasındaki Farkın Önemlilik Testi

(SS: Standart Sapma, TAS: Total Antioksidan Status, TOS: Total Oksidan Status, OSİ: Oksidatif Stres İndeksi, İMA: İskemi Modifiye Albümin)

TAS ortalaması sigara içenlerde $1,5\pm0,1$, sigara içmeyenlerde $1,5\pm0,1$,
TOS ortalaması sigara içenlerde $6,4\pm1,9$, sigara içmeyenlerde $6,3\pm1,5$,
OSİ ortalaması sigara içenlerde $0,4\pm0,1$, sigara içmeyenlerde $0,4\pm0,09$ ' dur.

TAS, TOS ve OSİ değerleri sigara içenler ve sigara içmeyenler arasında karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır.

İMA sigara içenlerde ortalama $0,327\pm0,65$ sigara içmeyenlerde ortalama $0,260\pm0,55$ idi. $p: 0.001$ olup istatistiksel olarak anlamlı bulundu.

Tablo 14. Sigara içen gruplarda sedimentasyon ortalama değerleri

	Sigara içenler			p
	1.grup	2.grup	3.grup	
	Ortalama±S.S.	Ortalama±S.S.	Ortalama±S.S.	
ESR	9.5 ± 4.1	15.0 ± 6.3	15.8 ± 7.7	0.001

P: Kruskall Wallis Varyans Analizi

Sigara içenler paket yıla göre 3 gruba (1.grup=7,5 paket yılın altında, 2.grup=7,5-15 paket yıl, 3.grup=15 paketin üstünde) ayrılıp Kruskall Wallis Varyans analizi testiyle karşılaştırıldığında sadece ESR açısından istatistiksel bir fark bulundu ($p=0.001$). Diğer tüm parametreler açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.

Tablo 15. 7,5 paket/yıl altında sigara içenler ile sigara içmeyen gruplarda bazı parametrelerin karşılaştırılması

	Sigara içmeyenler(n=80)	7,5 paketin altında sigara içenler(n=27)	P

	Ortalama ±standart sapma	Ortalama ±standart sapma	
İMA	0,260 ± 0,55	0,318 ± 0,68	0,0001
Bazofil	0,006 ±0,02	0,03 ±0,04	0,001
Baz %	0,40 ±0,17	0,57 ±0,26	0,003
Eozinofil	0,13 ±0,10	0,24 ±0,22	0,002
Eozinofil%	1,9 ±1,3	2,6 ±1,6	0,02
AKŞ	90,9 ±12,6	97,8 ±63,7	0,02

P:Mann Whitney U Testi

Sigara içen 1.grup (7,5 paketin altında) ile sigara içmeyen grup Mann Whitney U testiyle karşılaştırıldığında AKŞ, Bazofil, Bazofil%, Eozinofil, Eozinofil% ve İMA açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu (p değerleri sırasıyla şöyledir; 0,0001, 0,0001, 0,003, 0,002, 0,027, 0,02, 0,004).

Tablo 16. 7,5-15 paket/yıl sigara içenler ile sigara içmeyenler arasında bazı parametrelerin karşılaştırılması

	Sigara içmeyenler(n=80)	7,5 -15 paket sigara içenler(n=28)	P
	Ortalama ±standart sapma	Ortalama ±standart sapma	
ESR	9,3 ±6,8	15,0 ±6,3	0,0001
İMA	0,260 ±0,55	0,317 ± 0,68	0,0001
WBC	6,9 ±1,7	7,9 ±1,9	0,023
LDL	105,4 ±26,9	124,4 ±40,5	0,019
Kolesterol	182,1 ±33,3	203,1 ±46,9	0,022
MCV	87,3 ±6,6	90,3 ±6,7	0,021
MCH	28,3 ±2,6	29,4 ±2,3	0,009

p: Mann Whitney U Testi

Sigara içen 2.grup (7,5-15 paket arası içenler) ile sigara içmeyen grup Mann Whitney U testiyle karşılaştırıldığında ESR, İMA, WBC, LDL, Kolesterol, MCV, MCH açısından istatistiksel fark bulundu (p değerleri sırasıyla şöyledir;0,0001, 0,0001, 0.003, 0.002, 0.027,0.021, 0,0009).

Tablo 17.15 paket/yıl üstünde sigara içenler ile sigara içmeyenler arasında bazı parametrelerin karşılaştırılması

	Sigara içmeyenler(n=80)	15 paketin üstünde sigara içenler(n=25)	p
	Ortalama ±standart sapma	Ortalama ±standart sapma	
ESR	9,3 ±6,8	15,8 ±7,7	0,0001
İMA	0,260 ± 0,55	0,348 ± 0,55	0,0001
WBC	6,9 ±1,7	8,0 ±1,9	0,013
Bazofil	0,006 ±0,02	0,03 ±0,06	0,011
Bazofil%	0,4 ±0,1	0,5 ±0,4	0,039
Eozinofil	0,1 ±0,1	0,2 ±0,5	0,034
LDL	105,4 ±26,9	129,4 ±39,7	0,001
Kolesterol	182,1 ±33,3	204,9 ±46,4	0,016
Nötrofil	4,1 ±1,3	4,9 ±1,8	0,048

Sigara içen 3.grup (15 paketin üstünde) ile sigara içmeyen grup Mann Whitney U testiyle karşılaştırıldığında ESR, İMA, WBC, Bazofil, Bazofil%, Eozinofil, LDL, Kolesterol, Nötrofil açısından istatistiksel fark bulundu. (p değerleri sırasıyla şöyledir; 0,0001, 0,0001, 0.013, 0.011, 0.039, 0.034, 0.001, 0.016, 0.048)

Tablo 18. Sigara faktörü gözetilmeksizin bazı parametrelerin kadın ve erkeklerde karşılaştırılması

	Kadın	Erkek	P
	Ortalama±S.S.	Ortalama±S.S.	
Paket-yıl	8.2±5.3	11,2±6,2	0.025
RBC	4.4±0.3	5.2±0.3	0.0001
HGB	12.5±1.3	15.4±1.0	0.0001
HCT	39.1±3.5	47.0±3.1	0.0001
MCV	87.7±9.0	90.7±3.8	0.001
MPV	9.0±0.9	8.5±0.8	0.009
MCH	28.0±3.2	29.8±1.2	0.0001
MCHC	31.9±0.8	32.8±0.6	0.0001
Monosit	0.5±0.1	0.6±0.1	0.008
Eozinofil	0.1±0.1	0.3±0.4	0.003
Eozinofil %	1.7±1.2	3.1±1.9	0.001
Albümin	4.6±0.3	4.8±0.2	0.0001
TOS	6.1±1.3	6.6±2.3	0.017
TAS	1.4±0.1	1.7±0.1	0.0001

p: iki ortalama arasındaki farkın önemlilik test SS: Standart Sapma

Sigara içme miktarı paket/yıl olarak ele alındığında sigara kullananların ortalama sigara içme miktarı 9,7±5,9 dır.

Sigara içme miktarı paket/yıl olarak erkeklerde kadınlara göre daha fazla olup, bu fark istatistiksel olarak anlamlı idi (p=0.025). RBC, HGB, HCT, MCH, MCHC, Monosit, Eozinofil, Eozinofil %, Albümin, TOS ve TAS erkeklerde

kadınlara göre daha fazla olup, bu fark istatistiksel olarak anlamlı idi. MPV kadınlarda erkeklere göre daha fazla olup bu fark istatistiksel olarak anlamlı idi.

Tablo 19. Sigara içen ve içmeyen kadınların ile sigara içen ve içmeyen erkeklerin bazı parametrelerinin karşılaştırılması

	Sigara içen kadınlar(n=40)	Sigara içmeyen kadınlar(n=40)	P
	Ortalama ±standart sapma	Ortalama ±standart sapma	
İMA	0,312±0,70	0,259±0,68	0,001
Bazofil	0,02±0,04	0,007±0,02	0,03
CRP	0,1±0,1	0,3±0,3	0,01
	Sigara içen erkekler(n=40)	Sigara içmeyen erkekler(n=40)	P
	Ortalama ±standart sapma	Ortalama ±standart sapma	
WBC	8,3±1,9	6,9±1,4	0,0001
HGB	15,4±1,0	14,9±0,9	0,03
HCT	47,1±3,0	45,6±2,7	0,03
PDW	16,4±0,4	16,7±0,4	0,03
MCH	29,8±1,2	29,3±1,1	0,03
Nötrofil	4,9±1,7	4,0±0,9	0,03
Lenfosit	2,5±0,8	2,1±0,6	0,04
Bazofil	0,02±0,05	0,005±0,02	0,03
Bazofil%	0,5±0,3	0,3±0,1	0,02
Eozinofil	0,3±0,4	0,1±0,09	0,02

Eozinofil%	3,1±1,9	2,3±1,4	0,04
LDL	136,9±38,1	110,9±29,7	0,01
Kolesterol	209,8±47,6	182,7±35,1	0,05
İMA	0,343±0,56	0,261±0,40	0,0001

P:İki Ortalama Arasındaki Farkın Önemlilik Testi

Sigara içmeyen kadınlarla içen kadınlar iki ortalama arasındaki farkın önemlilik testine göre değerlendirildiğinde İMA, bazofil ve CRP açısından anlamlı fark bulunmuştur.(p değerleri sırasıyla: 0.001, 0.034, 0.018)

Sigara içmeyen erkeklerle içen erkekler iki ortalama arasındaki farkın önemlilik testine göre değerlendirildiğinde ESR, İMA, HGB, HTC, MCV, PDW, MCH, Nötrofil, Bazofil , Bazofil %, Eozinofil%, Eozinofil, LDL, Kolesterol açısından anlamlı fark bulunmuştur.(p değerleri sırasıyla: (0.0001, 0.0001, 0.039, 0.030, , 0.049, 0.003, 0.038, 0.003, 0.030, 0.027, 0.041, 0.026, 0.001, 0.005).

6.TARTIŞMA

Sigara kullanımı erken ve önlenebilir ölümlerin en önemli nedenlerinden biridir. Bir hastalık ne kadar sık görülüyorsa, ne kadar çok ölüme, iş ve güç kaybına yol açıyorsa, o ölçüde önemli sağlık sorunudur ve bu hastalıkların çoğu orta ve ileri yaş hastalıklarıdır. 1900'lerin başında ölüm nedenleri sırası ile; pnömoni, tüberküloz, enterit, kalp hastalıkları ve vasküler kanamalar şeklinde iken, 1990'ların sonunda bu sıralama; kalp hastalıkları, kanser, beyin kanamaları, kazalar ve KOAH şeklinde değişmiştir. Sigara erken ve önlenebilir

ölümlere neden olan hastalıkların çoğunun etiyolojisinde önemli bir risk faktörüdür (173).

Halen Dünyada yetişkin nüfusun üçte biri sigara kullanmaktadır ve her yıl Dünyada 5 milyon kişi dolayında ülkemizde de ise yaklaşık 100.000 kişi (bu sayının 2030 yılında 240 bine ulaşacağı tahmin edilmektedir) sigara kullanımına bağlı hastalıklar nedeniyle hayatını kaybetmektedir. Bugünkü sigara içme davranışı devam ettiği takdirde tütün kullanımı 10 milyondan fazla ölüme neden olacaktır ve bu sayının 7 milyonu gelişmekte olan ülkelerde görülecektir. Halen yaklaşık 16 milyon kişinin sigara içmekte olduğu ülkemizde ise sigara bağımlılığı neden olduğu tıbbi ve sosyoekonomik sorunlar nedeniyle önemli bir halk sağlığı problemidir. Ülkemiz, DSÖ Avrupa Bölgesinde halka açık kapalı alanlarını %100 dumsız hale getirmiş üç ülkeden biridir (174, 175).

Çalışmaya herhangi bir nedenle Çanakkale 18 Mart Üniversitesi Poliklinikleri' ne başvuran; en az 1 yıldır, günde 5 adet ve üzerinde sigara (0,25 paket/yıl) içmekte olan 80 kişi ile hiç sigara içmeyen 80 kişi katıldı. Her iki grup cinsiyet ve yaş özellikleri açısından birbirine benzer tutuldu, bu nedenle çalışmamızda yaş ve cinsiyet özellikleri açısından sigara içme sıklığı değerlendirilemedi. Çalışmamızın amacı toplumda sigara içme sıklığının araştırılması değil, sigara içen ve içmeyenlerde oksidatif stres ve proinflatuar parametreleri değerlendirmektir, ancak T.C. Sağlık Bakanlığı Temel Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü'nün 2008 yılında 15 yaş ve üzeri yetişkinlerde yaptığı Küresel Yetişkin Tütün Araştırması (KYTA) Türkiye Raporu'nda, Türkiye'de sigara içme sıklığının %31,2, erkeklerde %47,9 kadınlarda ise %15,2 olarak tespit edilmiştir. Aynı çalışmada 15 yaş ve üzeri yetişkinlerde, sigara kullananların, günde içtikleri ortalama sigara adedi erkeklerde 19,3 adet/gün kadınlarda 12,2 adet/gün olarak bulunmuştur (174).

Bizim çalışmamızda sigara kullananların günde içtikleri ortalama sigara adedi, erkeklerde günde $18,2 \pm 5,2$ adet/gün, kadınlarda ise $16,3 \pm 5,7$ adet/gün, bu değerler açısından sonuçlar KYTA ile paralel bulunmuştur. Çalışmamızda sigara içenlerin ortalama sigara içme süresi $10,8 \pm 5,4$ yıldır ve erkeklerde ($12,1 \pm 5,4$ yıl) kadınlara ($9,6 \pm 5,2$ yıl) göre daha yüksektir. Sigara içme miktarı paket/yıl olarak ele alındığında ise sigara kullananların ortalama sigara içme miktarı $9,7 \pm 5,9$ paket/yıl, erkeklerde ortalama $11,2 \pm 6,2$ kadınlarda ortalama $8,2 \pm 5,3$ paket/yıl olarak hesaplandı ve bu fark istatistiksel olarak değerlendirildiğinde anlamlı bulunmuştur. ($p=0.025$).

Başer ve ark.'nın (2007) çalışmasında ortalama sigara içme miktarı erkeklerde $32,9 \pm 23,1$ paket/yıl, kadınlarda $13,1 \pm 13,8$ paket/yıl olarak bulunmuştur ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır (176).

Balbay ve ark.'nın (2003) Düzce Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Sigara Bırakma Polikliniğine başvuran 21'i kadın, 28'i erkek toplam 49 kişide yaptıkları çalışmada sigara içme miktarı ortalama 27.0 ± 27.0 paket/yıl olarak bulunmuştur ve bu değerler bizim çalışmamızda bulduğumuz değerlerden yüksektir. Bu çalışma klinik semptomları olan ve göğüs hastalıkları polikliniğine başvuran hastalar ile yapıldığından değerlerin yüksek olması beklenen bir durumdur (177).

Bu çalışmada sigara içen ve içmeyen kişilerde oksidatif stres belirteçlerinden TAS, TOS, ve İMA' nın serum düzeyleri, proinflatuar parametrelerden İL-6, CRP, ESR değerleri, bazı Biyokimya ve Hemogram parametreleri çalışıldı. Katılımcılara, sigara maruziyetlerini öğrenmek amacıyla anket uygulandı (178).

Sigara dumanı başta olmak üzere serbest radikaller hava kirliliği (azot oksitler, ozon, kükürt dioksit), çeşitli entoksikasyonlar (karbon monoksit, alkol, insektisidler, çeşitli ilaçlar), hemoraji, iskemi, radyoaktivite, yaşlanma allerji, enfeksiyon, ve stres gibi değişik birçok nedenle de ortaya çıkabilmektedirler.

Yapılan çalışmalarda, sigaraya bağlı oluşan oksidatif stresin, birçok hastalığın etiyopatogenezinde önemli rolü olduğu bildirilmiştir. Oksidatif stres kaynağı, serbest radikallerin, vücutta protein, karbonhidrat, lipid ve DNA gibi önemli makromoleküllerin yapısını etkilediği belirtilmiştir. Yapılan birçok çalışmada, sigara içeriğindeki hangi toksik maddenin, oksidatif dengeyi bozduğu belirtilmemiştir (142 - 144).

Yapılan çalışmalarda sigaranın, dolaşımdaki fagositlerden salınan ROS (reaktif oksijen türleri), periferik nötrofillerden salınan Süperoksit, endotelial epitelden üretilen ROS, trombositler Peroksinitrit, okside proteinler, okside LDL (Düşük Yoğunluklu Lipoprotein), F-2 izoprostan, MDA (malondialdehit) gibi birçok oksidatif molekülleri arttırdığı ve C vitamini, β -Karoten, GSH (glutasyon), sistein aminoasidi gibi antioksidan molekülleri ise azalttığı söylenmiştir (147).

Çalışmamızda antioksidanların toplam etkisini değerlendirmek amacıyla TAS (Total Antioksidan Status) oksidanların toplam etkisini değerlendirmek amacıyla ise TOS (Total Oksidatif Stres) değerlerine bakıldı. $TOS / TAS \times 10$ formülü kullanılarak OSI (Oksidatif Stres İndeksi) hesaplandı.

Sigara içen ve içmeyen grubu karşılaştırdığımızda, sigara içen katılımcıların TOS ortalaması sigara içmeyenlerin TOS ortalamasından daha yüksek, sigara içenlerde TAS ortalaması sigara içmeyenlerden daha yüksek,

sigara içen grupta OSİ ortalaması sigara içmeyen gruba göre daha yüksek bulundu.

Ancak TAS, TOS, OSİ ortalamaları sigara içen ve içmeyenlerde istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık göstermemiştir. Cinsiyet faktörü yönünden aynı parametreleri değerlendirdiğimizde, erkek katılımcılarda TAS ve TOS değerleri, kadın katılımcılardan daha yüksek, OSİ değerleri ise yakın bulundu. Sigara içen ve içmeyen kadınlar ile sigara içen ve içmeyen erkekleri yine aynı parametreler yönünden karşılaştırdığımızda, TAS,TOS ve OSİ açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır.

Köse ve ark.'nın (2011) yaptıkları çalışmada maraş out (çiğneme tütünü, dumansız tütün) kullanan 21 erkek, filtreli sigara kullanan 27 erkek ve her iki maddeyi kullanım öyküsü olmayan 24 erkekte TAS, TOS ve OSİ değerlendirilmiştir. Bu çalışmada sigara içenlerin TOS ortalamalarının, sigara ya da maraş otu kullanmayanlara göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksek olduğu bulunmuştur. Sigara içen grup ve maraş otu kullanan grup arasında ise istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır. TAS açısından değerlendirildiğinde ise sigara içen grupta, sigara ya da maraş otu kullanmayanlara göre TAS ortalamasının anlamlı düzeyde düşük olduğu saptanmıştır. Ayrıca maraş otu kullananlarda TAS ortalamasının sigara içen gruba göre anlamlı düzeyde düşük olduğu saptanmıştır. Sigara içenlerin OSİ ortalaması sigara ya da maraş otu içmeyen gruba göre anlamlı ölçüde yüksek bulunmuştur. Ancak sigara içen ve maraş otu kullanan gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır (179).

Ayçiçek ve ark.'nın (2011) Şanlıurfa'da sigara içen ve içmeyen 60 gebe üzerinde yaptığı bir çalışmada katılımcıları sigara içen, pasif sigara dumanına

maruz kalan ve sigara içmeyenler olarak ayırmış ve her üç grupta da plasental doku, kord kanı ve annenin venöz kan örneğinde TAS, TOS ve OSİ değerlerine bakmışlardır. Çalışmanın sonuçlarına göre plasental doku, kord kanı ve annenin venöz kan örneğinde bakılan TOS düzeyi ortalaması aktif sigara içen grupta en yüksek, hiç sigara içmemiş grupta en düşük olarak saptanmış ve bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Plasental doku, kord kanı ve annenin venöz kan örneğinde TAS düzeyi ortalaması aktif sigara içen grupta sigara içmeyen gruba göre anlamlı ölçüde düşük bulunmuştur. Aynı şekilde her 3 örnekte de OSİ hesaplandığında aktif sigara içen grupta en yüksek, sigara içmeyen grupta ise en düşük olduğu saptanmıştır (180).

Kösecik ve ark.'nın (2005) pasif sigara dumanına maruz kalan 82 çocuk ve pasif sigara dumanı maruziyeti olmayan 61 çocuk üzerinde yaptığı çalışmada, pasif sigara dumanına maruz kalanlarda TAS ortalaması, sigara dumanına maruz kalmamış gruptakilere göre anlamlı ölçüde düşük bulunmuştur (181).

Mahmood ve ark.'nın (2007) 20 aktif sigara içicisi ve 20 sigara içmeyen kişi üzerinde yaptıkları bir çalışmada TAS ortalaması sigara içenlerde istatistiksel olarak anlamlı ölçüde düşük bulunmuştur. TAS değerlerinin düşük bulunmasının nedeni olarak, sigaradaki çok sayıda toksik maddeye ve oksidatif stresin şiddetine bağlı olduğu bildirilmiştir (182).

OSİ düzeyi vücuttaki total oksidan kapasitenin total antioksidan kapasiteye oranıdır ve oksidan-antioksidan dengenin bir göstergesidir. Çalışmamızda oksidatif stresin önemli bir göstergesi olan OSİ değerleri sigara içenlerde daha yüksek tespit edildi, ancak istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu, bu bize sigara içenlerde oksidan yükün arttığını düşündürmektedir. TAS düzeyi,

genel olarak, vücudun toplam antioksidan etkinliği hakkında fikir vermektedir. Bizim çalışmamızda TAS sigara içenlerde içmeyenlere göre benzer çıkmıştır. Çünkü bizim çalışma grubumuz sağlıklı nispeten genç popülasyondan oluşmaktadır ayrıca sigara içen katılımcıların paket/yıl oranları oldukça düşüktü. Bu veriler; orta yaş döneminde, sigara içimine bağlı oluşan oksidatif stresi dengelemek amacıyla vücudun antioksidan kapasitesini arttırmaya çalışıldığını düşündürmüştür.

Bizim çalışmamızda literatür bilgilerine benzer şekilde sigara içenlerde TOS ve OSİ oranı sigara içmeyenlere göre daha yüksekti ancak istatistiksel olarak fark bulunmamıştır. Literatürden farklı olarak, sigara içenlerde TAS değeri sigara içmeyenlere göre benzer bulunmuştur.. Bizim çalışmamızın avantajı diğer mevcut çalışmalardan çok daha fazla sayıda kişinin çalışmaya alınmış olmasıdır. Ancak organizmada TAS ve TOS değerleri çok sayıda faktörden etkilenmektedir. Bunlardan bazıları iskemi, hemoraji, travma, radyoaktivite, ilaçlar, enfeksiyonlar, stres, uzun süreli metabolik hastalıklar, güneş ışını, sigara ve yaşlanma süreci olarak sayılabilir (183).

Çalışmamızda her ne kadar TAS ve TOS' u etkileyen diğer faktörler dikkate alınmış olsa da çalışma esnasında tanı konulmamış hastalığı olanlar veya beslenme faktörü gibi dış etkenler çalışma sonuçlarını etkilemiş olabilir.

İMA (İskemi Modifiye Albumin), etiyojisinde oksidatif stresin olduğu düşünülen birçok hastalıkta çalışılmış fakat literatürde sigara içen ve içmeyenlerde yapılmış çok az çalışmaya rastlanmıştır.

İMA; kardiyak, iskelet kası ve serebral iskeminin tanısında yeni bir belirteç olarak kullanılan, dokuya spesifik olmayan, kardiyak iskemi harici

oksidatif stres ilişkili durumlarda da yükselen, ilk olarak 2000 yılında Bar-Or ve arkadaşları tarafından kolorimetrik olarak saptanmış yeni bir belirteçtir.

Çalışmamızda katılımcıların İMA değerlerini karşılaştırdığımızda, sigara içenlerin İMA değerini sigara içmeyenlere göre istatistiksel olarak daha yüksek bulduk. Sigara içen katılımcıları paket/yıl miktarına göre üç gruba ayırıp, her üç grubu ayrı ayrı sigara içmeyenlerle karşılaştırdığımızda; İMA değerlerini, her üç durumda da, sigara içmeyenlere göre daha yüksek saptadık.

Paket/yıl miktarlarına göre her üç grubu, İMA değerleri açısından birbirleriyle karşılaştırdığımızda ise istatistiksel olarak anlamlı fark bulamadık. Bunun nedeni olarak katılımcıları çalışmaya dahil ederken tüm faktörler yönünden benzer tutmamız, artan paket/yıl ortalamasıyla sigara içenlerde artan TAS ortalama düzeylerinin neden olabileceğini düşünmekteyiz.

İMA değerlerini, sigara içen kadınlarda, sigara içmeyen kadınlara göre ve sigara içen erkeklerde, sigara içmeyen erkeklere göre yüksek saptadık. Sigara içen kadın ve erkekleri, İMA değerleri açısından karşılaştırdığımızda ise istatistiksel olarak benzer bulduk.

İMA'nın sigara içimine bağlı oluşan oksidatif stresle ilişkisi ilk defa AKGÖL E ve ark'ı (2009) tarafından çalışılmıştır. AKGÖL E ve ark.'ı çalışmalarında, acil servise göğüs ağrısı şikayeti ile başvuran, AKS (akut koroner sendrom) tanısı alan, 63 kişi ile yaş ve cinsiyet olarak benzer özellikte 61 sağlıklı birey dahil etmiştir. Her iki grupta sigara içenler ve içmeyenlerin İMA değerleri ölçülmüş, sigara içiminin İMA değerleri üzerine etkili olmadığı bildirilmiştir (184).

Şahinli AS ve ark.'ı (2012) çalışmalarında 30 sigara içen ve 60 sigara içmeyen gebe kadının kordon kanında İMA, süperoksit dismutaz (SOD), MDA ve TAS düzeylerini değerlendirmiş ve sigara içen gebe kadınların İMA ve MDA değerlerini daha yüksek, SOD ve TAS değerlerini ise daha düşük bulmuştur. Çalışmada gebelik sırasında sigaranın oksidan-antioksidan dengesini bozduğu ve kordon kanında yükselen İMA değerlerinin fetal iskemiye işaret ettiği gösterilmiştir (185).

Yapılan çalışmalarda İMA'nın özellikle akut iskemik durumlar olmak üzere, oksidatif stres oluşturan birçok durumda yükseldiği bilinmektedir. Çalışmamızda İMA'nın sigara içenlerde, içmeyenlere göre daha yüksek bulunması, önemli bir oksidatif stres kaynağı olan sigaranın İMA değerlerini anlamlı dercede yükselttiğini göstermektedir.

Çalışmamızda, proinflatuvar parametreleri, sigara içen ve içmeyen iki grupta karşılaştırdığımızda, WBC (White Blood Cell) ve alt gruplarından Nötrofil, Bazofil ve Eozinofil'i, sigara içenlerde içmeyenlere göre daha yüksek saptadık.

Proinflatuvar parametrelerden CRP ve İL-6 değerlerini sigara içen ve içmeyen iki grupta karşılaştırdığımızda, iki grup arasında istatistiksel olarak benzer bulduk.

Sigara içenleri paket/yıl miktarlarına göre üç gruba ayırıp, bu grupları teker teker proinflatuvar parametreler açısından sigara içmeyen grupla karşılaştırdığımızda;

1. grubun (7,5 paket/yıl altında) Bazofil ve Eozinofil ortalama değerlerini sigara içenlerde sigara içmeyenlere göre daha yüksek, CRP ve İL-6 ortalama değerlerini benzer, 2. grubu (7,5-15 paket/yıl) proinflamatuvar parametreler açısından karşılaştırdığımızda, WBC ortalama değerlerini, sigara içenlerde sigara içmeyenlere göre daha yüksek, CRP ve İL-6 ortalama değerlerini benzer ve 3.grubu (15 paket/yıl ve üzeri) proinflamatuvar parametreler açısından karşılaştırdığımızda, sigara içenlerde içmeyenlere göre WBC, Bazofil ve Eozinofil ortalama değerlerini daha yüksek, CRP ve İL-6 ortalama değerlerini ise benzer bulduk.

Blann AD ve ark'ı (1998) sigara içiminin ateroskleroz gelişimi için bir risk faktörü olduğunu, bunun muhtemel mekanizmasının sigara içimi sonucu gelişen lökosit ve trombosit aktivasyonu ve endotel hasarı olabileceğini, bu mekanizmalardan birisi veya hepsinin tromboz ve hemostazda değişikliğe yol açtığını belirtmiştir. alışmalarında, sigara içicilerinde akut olarak geçici bir lökosit ve nötrofil artışı olduğunu fakat trombosit sayısının değişmediği bildirilmiştir. Blann AD ve ark'ı sigara içiminin akut eozinofilik pnömoniye neden olarak ve akciğerlerde eozinofil artışına yol açıp, bronşiyal epitelden salgılanan IL-8'in nötrofiliye neden olduğunu belirtmiştir (186). Çalışmamızda Blann AD ve ark'ının çalışmalarına benzer şekilde sigara içenlerde içmeyenlere göre nötrofil, eozinofil ve bazofil değerlerini daha yüksek, trombosit değerini benzer bulduk.

Smith MR. ve ark.'ları (2003) yaş ortalamaları 39-79 arasında, 6902 erkek ve 8405 kadın katılımcıda yaptıkları kesitsel araştırmada WBC ve alt türlerinin tamamının, sigara içenlerde içmeyenlere göre daha yüksek, paket/yıl miktarına göre karşılaştırdıklarında bu farkın orantılı olarak daha da arttığını belirtmiştir (187).

Çalışmamızda, proinflatuvar değerlerden WBC ve bazı alt türlerinin paket/yıl miktarıyla doğru orantılı olarak arttığını gözlemledik. Sigaranın CRP ve İL-6'dan başka sitokinleri etkileyerek, WBC ve bazı alt türlerinin yapımını uyaran medyatörleri arttırdığı kanaatindeyiz.

MPV (Ortalama trombosit hacmi) trombosit aktivasyonunun bir göstergesidir. Sigara içiminin trombosit fonksiyonlarına etkisini gösteren az sayıda çalışma bulunmaktadır. Arslan ve ark.'l (2008) sigara içen ve içmeyen 102 erkekte yaptıkları araştırmada, MPV'yi iki grup arasında farksız saptamıştır (188).

Çalışmamızda da MPV farksız bulunmuştur, bu benzerlik bize sigaranın 18-40 yaş arası yetişkinlerde trombosit aktivasyonuna neden olmadığını düşündürmüştür. Bu açıdan trombositlerin, sigaranın neden olduğu oksidatif hasarı önleyici mekanizmalarını devreye soktuğunu veya başka antioksidan mekanizmalarla etkileşebileceğini düşünmekteyiz.

Yapılan çalışmalarda serbest radikallerin, immun sistem hücrelerinde önemli hücre içi sinyal molekülü gibi davranıp, vücutta inflamatuvar ve proliferatif cevaba neden olabileceği belirtilmiştir (59, 151).

İL-6, IL-1 ve TNF- α 'nın etkisi ile salgılanır ve bu sitokinlerle sinerjistik etkilere sahiptir. IL-6'nın en iyi tanımlanan etkileri hepatositler ve B lenfositleri üzerine olup, akut faz yanıtına katkıda bulunan birçok plazma proteininin hepatositler tarafından sentezine neden olur (151 - 153).

C-reaktif protein (CRP) bir Akut Faz Proteini olup, sistemik inflamasyonun hassas bir göstergesi ve oksidatif hasar belirteçidir. (149) Akut Faz Proteinleri sentezinin sitokinlerce regüle edildiği bilinmektedir. İnterlökin-1, İnterlökin-6 ve tümör nekroz faktör karaciğerden CRP, fibrinojen ve SAA (Serum Amiloid A) yapımında rol alırlar ve bu akut faz proteinleri potansiyel kardiyovasküler hastalıklar ile ilişkide önemli birer faktördür (150).

Jousilahti P. ve ark'ları(2003) sigara kullanım oranının obezite, kronik hastalıklar, sosyoekonomik durum ile ters orantı gösterdiğini, sistemik inflamasyon belirteçlerinin bu faktörlerden etkilendiğini, çevresel sigara maruziyeti ile inflamasyon proteinlerinden biri olan fibrinojende önemli artış olduğunu göstermiştir (189).

Mendall MA ve ark.'ları (1996) sigara dumanına maruz kalınması ile bronkoalveolar lavaj sıvısında IL-6 ve IL-1 artışı olduğunu göstermiştir. IL-6 aracılığı ile karaciğerden CRP salındığı da bilinen bir gerçektir (190).

Germino FW. ve ark.'ları (2002) sigara içenlerde akut faz cevabının geliştiğini ve artmış serum CRP düzeylerini göstermiştir (191).

Crook MA. ve ark.'ları (2000) CRP' nin test olarak non-spesifik olmakla birlikte dokuda bir inflamasyon olduğuna işaret ettiğini, bununla beraber sigarayı bıraktıktan bir yıl sonra da yüksek kaldığını göstermiştir. Dolayısıyla tütünün direkt etkisinin yanı sıra henüz açıklanamayan başka mekanizmaların da inflamasyon belirteçlerinin yüksek kalmasında rolü olabileceğini düşünmüştür (192).

Munford SR. ve ark.'ları (2000) kesin olmamakla birlikte sigaranın solunum yollarında düşük düzeyde inflamasyona neden olarak CRP'de artışa neden olduğunu ileri sürmüştür(193).

Birçok çalışmanın aksine CRP ve İL-6 değerlerini sigara içen ve içmeyenlerde karşılaştığımızda her iki grupta bu değerleri benzer bulduk ayrıca paket/yıl miktarına göre sigara içenleri 3 gruba ayırıp, sigara içmeyenlerle karşılaştığımızda da bu değerler arasında yine fark gözlemedik. Bunun sebebi olarak, çalışmaya aldığımız katılımcıların sağlıklı, genç ve bağışıklık sistemi mekanizmalarının devreye girerek proinflamatuvar parametreleri etkilemiş olabileceği kanaatindeyiz.

Yapılan birçok çalışmada sigara içicilerinde içmeyenlere kıyasla serum T. Kolesterol, Trigliserid ve LDL düzeyleri daha yüksek, HDL düzeyleri ise düşük bulunmuştur. Ayrıca sigara içicilerinde aterosklerozun patogenezinde önemli olan okside LDL düzeyleri de daha yüksektir (155). Bu etkilerin nikotinden bağımsız sigara içindeki diğer kimyasallardan kaynaklandığı düşünülmektedir (156).

Çalışmamızda sigara içen ve içmeyen gruplar arasında AKŞ, Albümin, lipid profili değerleri açısından ise HDL ve Trigliserit, düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmazken, lipid profili değerlerinden LDL ve T. Kolesterol düzeyleri, sigara içenlerde daha yüksek bulundu. Sigara içenleri paket/yıl miktarlarına göre üç gruba ayrılıp, bu grupları teker teker, lipid profilleri açısından sigara içmeyen grupla karşılaştığımızda her üç grupta da LDL ve T. Kolesterol düzeylerini, sigara içmeyenlere göre daha yüksek bulduk. Tüm bu parametreler açısından, kadınlar ve erkekler ayrı ayrı incelendiğinde ise sigara içen kadınlarla sigara içmeyen kadınlar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark

yok iken, sigara içen erkeklerde T. Kolesterol ve LDL değerleri daha yüksek bulundu (Tablo 10) Lipit profili açısından kadınların LDL ve T.Kolesterol değerleri yönünden normal sınırlar içerisinde ve sigara içiminden etkilenmemiş olmaları, östrojenin lipit profili üzerindeki olumlu etkisinden kaynaklı olabilir (194). Ayrıca kadın katılımcıların beslenme durumu farklılığı, yaşam tarzı farklılıkları, sağlık kuruluşlarından daha çok yararlanmaları, sağlığı koruyucu önlemler konusunda erkeklerden daha duyarlı olmaları olabilir.

Arslan ve ark.'nın (2008) sigara içen ve içmeyen 102 erkek üzerinde yaptıkları araştırmada AKŞ, T.Kolesterol, LDL değerleri ile sigara içme durumu arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. Ancak bu çalışmada sigara içen grupta, çalışmamızın sonuçlarından farklı olarak, HDL' nin anlamlı ölçüde düşük, Triglicerit değerinin ise anlamlı ölçüde yüksek olduğu bulunmuştur (188). Çalışmamızda sigara içenler ve içmeyenler arasında ve sigara içen ve içmeyen erkekler arasında lipit profili yönünden HDL ve Triglicerit açısından fark olmadığını, LDL ile T. Kolesterol'ün arttığını gözlemledik. Bu farklılığın nedeni Arslan ve ark.'nın çalışmaya aldıkları katılımcıların mesleklerinin asker olması, yaş ortalamalarının daha düşük olması ve düzenli egzersiz yapmalarından kaynaklı olabileceğini düşündürmektedir.

Kaleli ve ark.'nın (1996) sigara içen ve içmeyen toplam 60 kişi üzerinde yaptıkları çalışmada sigara içen grupta HDL değeri önemli ölçüde düşük bulunurken, LDL ve Triglicerit değerleri sigara içen grupta önemli ölçüde yüksek bulunmuştur. T. Kolesterol değeri açısından ise her iki grup arasında fark saptamamışlardır (195).

Çalışmamızda LDL açısından benzer fakat diğer parametreler açısından farklı sonuçlar elde edilmiştir. Bunun nedeninin çalışmaya alınan katılımcı sayısına, katılımcıların yaş ortalamasına ve sigara kullanan grubun günde en az bir paket sigara kullanıyor olmasına bağlı olabileceğini düşünüyoruz.

Özyurt ve ark.'nın (2004) yaptıkları bir çalışmada yaşları 18-45 arasında değişen 60 kişide T.Kolesterol ve Trigliserit değerlerinin normal sınırların üzerinde olma sıklığının sigara içen grupta anlamlı ölçüde yüksek olduğu bulunurken, HDL ve LDL yüksekliği açısından bir ilişki saptanmamıştır. Sigara içen ve içmeyenler cinsiyet etkisi de dikkate alınarak karşılaştırıldığında, sadece T. Kolesterol seviyesinin cinsiyet faktöründen etkilendiği, erkeklerde T.Kolesterol değerlerinin kadınlara göre daha yüksek olduğu saptanmıştır (196).

Çalışmamızda farklı olarak LDL'nin de cinsiyet faktöründen etkilendiğini düşünmekteyiz.

Sharma ve ark.'nın (2005) Delhi'de 30-40 yaş arası, sigara içen ve sigara içmeyen toplam 100 erkek katılımcıda, sigaranın EKG, tansiyon, lipit profili ve serbest radikal aktiviteye etkisini araştırdıkları çalışmada, sigara içen grupta serum LDL, T.Kolesterol, Trigliserit düzeylerini anlamlı ölçüde yüksek HDL düzeyini sigara içen grupta daha düşük bulunmuştur. Sigara içenlerin hipertansiyona yatkın, bu açıdan koroner arter hastalıkları oluşturma yönünden riskli olduklarını söylemişlerdir. Ayrıca sigara içenlerde artan serbest oksijen radikallerine bağlı oksidatif stres yükünü sigara içmeyenlere göre yüksek olduğu saptanmıştır (197).

DM (Diabetes Mellitus) tanısı AKŞ'nin 126 mg/dL ve üzeri olmasıyla, Pre-diabet (gizli şeker) tanısı ise AKŞnin 100-126 mg/dL arası olmasıyla konur (198). Fakat yeni öneriler AKŞ'nin 90 mg/dL ve üzerinde olduğu durumlarda (90-126 mg/dL) OGTT yükleme testinin yapılması ve DM'tan korunma için uygun beslenme ve yaşam tarzı değişikliğine geçilmesi şeklindedir (199).

Çalışmamızda AKŞ ortalaması sigara içenlerde $91,4 \pm 38,1$ mg/dL, sigara içmeyenlerde ise $90,8 \pm 12,5$ mg/dL bulundu. AKŞ için cut off değeri 106 mg/dL alındığında, sigara içen grupla, içmeyen grup arasında anlamlı ilişki yoktu. Paket/yıl'a göre ise AKŞ sadece sigara içen 1.grupta (7,5 paket/yıl'dan az içen) sigara içmeyenlere göre daha yüksekti, 2. ve 3. grup ile sigara içmeyenler arasında fark yoktu. Bu durum bize sigara içmenin erken dönemde AKŞ düzeyini yükselttiğini fakat maruziyet arttıkça bu durumun çeşitli mekanizmalarla veya bir takım faktörlerin etkisiyle tekrar normale döndüğünü düşündürdü.

Beziaud F. ve ark.'ı (2004) 28409 gönüllüde yaptıkları kesitsel araştırmada sigaranın Tip 2 DM arasındaki ilişkiyi incelemiş ve sigaranın erkeklerde DM ile ilişkili, kadınlarda ise zayıf ilişkili olduğu ve AKŞ'nin sigara içen ve içmeyen kadın ve erkeklerde farklı olduğu bildirilmiştir (200).

Çalışmamızda ise farklı olarak AKŞ'nin sigara kullanımından ve cinsiyet faktöründen, etkilenmediği görüldü. Sigara içenlerde AKŞ ortalama değerinin içmeyenlere göre daha yüksek olmasıyla beraber, yeni önerilere göre her iki grubun da ortalama AKŞ değerlerinin, pre-diabet yönünden riskli grupta oldukları görüldü.

Kaleli ve ark.'nın (1997) 30 ağır sigara içicisi (günde bir paketten fazla sigara içen) ve 30 hiç içmemiş katılımcıda yaptıkları araştırmada AKŞ değerini normal sınırlar içerisinde saptamışlardır (201). Çalışmamızda da Kaleli ve ark.'larına paralel olarak her iki gruba ait AKŞ değerleri normal sınırlar içerisinde bulunmuştur.

Titiz ve ark.'ı (2009) 50 sigara içen ve 50 sigara içmeyen kişide, kısa süreli sigara içiminin AKŞ değeri üzerine olan etkisini araştırmış ve fark bulamamıştır (202). Titiz ve ark.'nın sonuçları çalışmamızla paralel bulunmuştur.

7. SONUÇ ve ÖNERİLER

Sigara kullanımı temel bir halk sağlığı sorunudur ve kronik hastalıklar için risk faktörüdür. Sigara içimi tüm kronik akciğer hastalıklarının %80'inden, kalp hastalığı ve kansere bağlı ölümlerin de üçte birinden sorumlu tutulmuştur. Sigara kullanımı, özellikle ölkemiz gibi gelişmekte olan ya da az gelişmiş ölkelerin en önemli sağlık ve sosyal problemlerinden birisidir. Sigara kullanımının kardiyovasküler hastalıklar, çeşitli kanser tipleri ve kronik akciğer hastalarında, ölüm sıklığını arttırdığını gösteren birçok klinik çalışma vardır ayrıca yapılan çalışmalar kronik hastalıkların etiyopatogenezinde, artmış oksidatif stresi işaret etmektedir.

Bu bilgiler doğrultusunda, sigara kullananlarda kullanmayanlara göre, bazı oksidatif stres ve proinflamatuvar parametrelerin düzeyini görmek için

çalışmaya; herhangi bir nedenle Çanakkale 18 Mart Üniversitesi Poliklinikleri' ne başvuran; en az 1 yıldır, günde 5 adet ve üzerinde sigara (0,25 paket/yıl) içmekte olan ve hiç sigara içmeyen toplam 160 kişi alınmıştır.

Çalışmamızda sigara içenlerde oksidatif stres göstergesi olarak TAS, TOS ve İMA seviyeleri değerlendirildi.

Sigara içenler ve içmeyenler arasında TAS, TOS ve OSİ (TOS/TAS X 10) ortalamaları açısından anlamlı bir fark saptanmadı. Ancak organizmada TAS ve TOS düzeyleri; sigara, iskemi, hemoraji, travma, radyoaktivite, ilaçlar, stres, enfeksiyonlar, uzun süreli metabolik hastalıklar, güneş ışını, ve yaşlanma süreci gibi çok sayıda faktörden etkilendiğinden, bu faktörler çalışmamızın sonucunu etkilemiş olabilir. Sigara içen ve içmeyenler arasında yapılan birçok çalışmada birbirinde farklı sonuçların bildirilmesi oksidan-antioksidan dengenin birçok faktörden etkilendiğini göstermektedir. Bu nedenle daha sonra yapılacak çalışmalarda bu etkenlerde daha fazla standardizasyon sağlanmaya çalışılmalıdır.

Sigara içenler ve içmeyenler İMA değerleri açısından değerlendirildiğinde İMA, sigara içenlerde içmeyenlere göre daha yüksek saptandı ayrıca paket/yıl miktarlarına göre sigara kullananlar üç gruba ayrıldı, İMA değerleri bu gruplarda benzer bulundu.

Cinsiyet açısından İMA düzeyleri değerlendirildiğinde ise sigara içen kadın ve erkekler arasında fark bulunamadı. İMA değerleri sigara içen kadınlarda sigara içmeyen kadınlara göre ve sigara içen erkeklerde sigara içmeyen erkeklere göre yüksek saptandı.

Çalışmamızda İMA'nın sigara içenlerde, içmeyenlere göre daha yüksek bulunması, önemli bir oksidatif stres kaynağı olan sigaranın, İMA değerlerini anlamlı derecede yükselttiğini göstermektedir.

Sigara maruziyetinin artması İMA değerlerini değiştirmemiştir. Bu açıdan İMA' nın sigara içenlerde nikotin maruziyetinin önemli bir göstergesi olan Cotinin ile birlikte bakılması ayrıca katılımcıların İMA değerlerinin, katılımcıların beslenme alışkanlıkları, egzersiz durumları, kullandıkları ilaçlar ve farklı genetik özelliklerini ayıran biyokimyasal parametrelerle ve diğer oksidatif stres belirteçleriyle birlikte çalışılması daha faydalı olabilir.

Çalışmamızda proinflamatuvar parametreler, sigara içen ve içmeyen iki grupta karşılaştırıldığında, WBC (White Blood Cell) ve alt gruplarından Nötrofil, Bazofil ve Eozinofil sigara içenlerde içmeyenlere göre daha yüksek, CRP ve İL-6 değerleri ise benzer bulundu. Sigara içenler paket/yıl miktarlarına göre üç gruba ayrılıp, bu gruplar teker teker proinflamatuvar parametreler açısından sigara içmeyen grupla karşılaştırıldığında; 1. grup (7,5 paket/yıl altında) Bazofil ve Eozinofil ortalama değerleri sigara içenlerde sigara içmeyenlere göre daha yüksek, 2. grup (7,5 - 15 paket/yıl) proinflamatuvar parametreler açısından karşılaştırıldığında; WBC ortalama değerleri, sigara içenlerde sigara içmeyenlere göre daha yüksek, 3. grup (15 paket/yıl ve üzeri) aynı parametreler açısından karşılaştırıldığında ise sigara içenlerde içmeyenlere göre WBC, Bazofil ve Eozinofil ortalama değerleri daha yüksek bulundu. CRP ve İL-6 ortalama değerleri ise her üç grupta da sigara içmeyenlere göre benzer bulundu.

Çalışmamızın sonuçları CRP ve İL-6 düzeylerinin sigaranın neden olduğu oksidatif hasardan etkilenmediği ancak WBC, Nötrofil, Bazofil ve Eozinofil değerlerinin yükseldiğini göstermektedir. Bu nedenle; daha geniş kapsamlı gruplarda, diğer farklı inflamatuvar parametrelerin birlikte çalışılması daha faydalı sonuçlar verebilir.

Çalışmamızda sigara içen ve içmeyen gruplar arasında AKŞ, Albümin, lipid profili değerleri açısından ise HDL ve Trigliserit düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmazken, lipid profili değerlerinden LDL ve T. Kolesterol düzeyleri, sigara içenlerde daha yüksek bulundu. Sigara içenler paket/yıl miktarlarına göre üç gruba ayrılıp, bu gruplar teker teker, lipid profilleri yönünden sigara içmeyen grupla karşılaştırıldığında her üç grupta da LDL ve T. Kolesterol düzeyleri, sigara içmeyenlere göre daha yüksek bulundu. Tüm bu parametreler açısından, kadınlar ve erkekler ayrı ayrı incelendiğinde ise sigara içen kadınlarla sigara içmeyen kadınlar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yok iken, sigara içen erkeklerde T. Kolesterol ve LDL değerleri daha yüksek bulundu.

Yapılan birçok çalışmada sigara içenlerde içmeyenlere kıyasla serum T. Kolesterol, Trigliserid ve LDL düzeyleri daha yüksek, HDL düzeyleri ise düşük bulunmuştur. Çalışmamızda sigara içenlerde LDL ve T. Kolesterol düzeyleri sigara içenlerde sigara içmeyenlere göre yüksek ancak Trigliserit ve HDL düzeyleri benzer bulunmuştur, bu durumun; orta yaş erişkinlerde sigaranın lipid profili üzerine etkisinin, bu yaşlarda daha iyi tolare edildiğini düşündürmüştür. Bu açıdan sigaranın lipid profili üzerine etkisinin daha net anlaşılması için farklı yaş gruplarında çalışılması faydalı olabilir.

Lipit profili açısından kadınların LDL ve T. Kolesterol değerleri yönünden normal sınırlar içerisinde ve sigara içiminden etkilenmemiş olmaları, östrojenin lipid profili üzerindeki olumlu etkisinden kaynaklı olabileceğini düşündürmüştür. Bu nedenle lipid metabolizması üzerine etkili diğer faktörlerin de incelenmesi, sigaranın lipid profili üzerindeki etkisinin daha iyi anlaşılması açısından daha faydalı olabilir.

Çalışmamızın sonuçları, organizmanın oksidan-antioksidan dengesini korumak için metabolizmayı çok sıkı bir şekilde kontrol edip gerekli durumlarda değiştirebildiğini düşündürmektedir. Bu nedenle oksidan stres araştırmalarında tek tek parametreler yerine sistemi bir bütün olarak değerlendirmek daha

sağlıklı sonuçlar verecektir. Sigara kullanımının etkili olduğu düşünölen hastalıkların patogeneğinde sigaranın etkisinin oksidan-antioksidan denge açısından daha detaylı olarak çalışılması yeni yaklaşımlar ve tedavi modelleri açısından yararlı olacaktır.

8.KAYNAKLAR

- 1.WHO Report On The Global Tobacco Epidemic 2008. www.who.int/tobacco/mpower/mpower_report_full_2008.pdf Erişim: 25.09.2013
2. Meyer J, Meyer, J. S. and L. F. Quenzer Nicotine. Psychopharmacology Drugs, the Brain and Behavior. Massachusetts, USA, Sinauer Associates, Inc. 2005, 304-319.
3. Rahman I, MacNee W. Oxidant/antioxidant imbalance in smokers and chronic obstructive pulmonary disease Thorax. 1996 Apr;51(4):348-50.
- 4.Çimen F, Ulubaş B, Eryılmaz T, Bilgin G. Sigara içenlerde lipid peroksidasyonu, antioksidan aktivite ve solunum fonksiyon testleri. T. Klin Tıp Bilimleri. 2002,22:292-6.

5. Kim SH, Kim JS, Shin HS, Keen CL. Influence of smoking on markers of oxidative stress and serum mineral concentrations in teenage girls in Korea. *Nutrition*. 2003, 19, 240-243.
6. Hilbert J, Mohsenin V. Adaptation of lung antioxidants to cigarette smoking in humans. *Chest*. 1996, 110, 916-20.
7. Hulea SA, Olinescu R, Nita S. Cigarette smoking causes biochemical changes in blood that are suggestive of oxidative stress: a case control study. *J Environ Pathol Toxicol Oncol*. 1995, 14, 173-180.
8. Şekeroğlu MR, Aslan R ve ark. Sigara kullananlarda lipid peroksidasyonu ve antioksidan aktivite. *Tüberküloz ve Toraks* 1997, 45: 2;105-9.
9. Zappacosta B, Persichilli S, De Sole P, Mordente A, Giardina B. Effect of smoking one cigarette on antioxidant metabolites in the saliva of healthy smokers. *Arch Oral Biol*. 1999 Jun;44(6):485-8.
10. Otan H, Apti R. *Tütün*. 1.baskı. İzmir: ETAEM yayını, 1989: 9.
11. *Tütün Eksperleri Yüksek Okulu. Tütüncülüğe giriş*. İstanbul: TEYO yayını, 1978: 9-18
12. Barış İzzettin, ed. *Sigara ve sağlık*. 1. baskı. Ankara: MEB yayınları, 1994
13. Karadağ M, Bilgiç H. *Tütün ve tütün kontrolü*. Türk Toraks Derneği kitabı, 2010.
14. Ökçün A.G. *Türkiye İktisat Kongresi 1923-İzmir*. 4. baskı. Ankara: Sermaye Piyasası Kurulu, 1997: 326
15. WHO Report on the Global Tobacco Epidemic (MPOWER), 2008, WHO, Geneva (Türk-çe çeviri; MPOWER; DSÖ Küresel Tütün Salgını Raporu, Çev. Bilir N, Özcebe H, Aslan D, Ergüder T.

16. World Bank. Curbing the epidemics: Governments and the economics of tobacco control. Washington DC: The World Bank; 1999. www.usaid.gov/policy/ads/200/tobacco.pdf Son erişim 27.05.2013
17. Mackay J, Eriksen M. The Tobacco Atlas. World Health Organization. Part One, 3. Male smoking 2002: 24-5.
18. Mackay J, Eriksen M. The Tobacco Atlas. World Health Organization. Part One, 4. Female smoking 2002: 26-7.
19. Mackay J, Eriksen M. The Tobacco Atlas. World Health Organization. Part One, 6. Cigarette consumption 2002: 30-1.
20. Karlıkaya C. Edirne' de orta öğretim öğrencilerinde sigara içme prevalansı. Toraks Dergisi 2002;3: 6-12.
21. Kıyak M, Dağoğlu T. Lise öğrencileri arasında sigara kullanımı. İstanbul Halk Sağlığı Bülteni 1990;11: 14-7.
22. PIAR Araştırma Ltd.Şti. Sağlık ve Sosyal Yardım Bakanlığı, sigara alışkanlıkları ve sigara ile mücadele kampanyası kamuoyu araştırması raporu. 1988. İstanbul
23. BİGTAŞ, Health Services Utilization Survey in Turkey, 1993. Ministry of Health.
24. Türk Kardiyoloji Derneği. Türkiye Kalp Raporu 2000. İstanbul: Yenilik Basımevi; 2000.
25. Şahin M, Arslandağ M. Kardiyovasküler sistem ve sigara. Tür A (Editör). Sigaranın bilimsel yüzü İstanbul: Logos Yayıncılık; 2005.
26. World Health Organization. The tobacco epidemic rages on in Eastern and Central Europe. Fact Sheet No. 156. Geneva, Switzerland; 1997.

27. Dabak Ş. Sigara ve sağlık. Tür A (Editör). Sigaranın bilimsel yüzü İstanbul: Logos Yayıncılık, 2004;s1-32.
28. Rahman I, MacNee W. Oxidant/antioxidant imbalance in smokers and chronic obstructive pulmonary disease Thorax. 1996 Apr;51(4):348-50.
29. Behr J, Nowak D. Tobacco smoke and respiratory disease. In: D'Amato G, Holgate ST (Eds.). The impact of Air Pollution on Respiratory Health. First Ed. Sheffield: ERS Journal Ltd. Eur Respir Mon, 2002; 21:p.161-79.
30. Tobacco Smoke and Involuntary Smoking Monograph on the Evaluation of Carcinogenic Risk of Chemicals to Humans IARC, 2003. Vol 88, Lyon, France
31. Yılmaz G, Yurdakök K. Sigara dumanına maruziyetin bebeklerin sağlığına ve serum antioksidan düzeylerine etkisi. T Klin Pediatri 2003;12: 260-66
32. Behr J, Nowak D. Tobacco smoke and respiratory disease. Chapter 12, Eur Respir Mon. 2002 21,161-79
33. Euler DE, Davé SJ, Guo H. Effect of cigarette smoking on pentane excretion in alveolar breath. Clin Chem. 1996 Feb;42(2):303-8
34. Şekeroğlu MR, Aslan R ve ark. Sigara kullananlarda lipid peroksidasyonu ve antioksidan aktivite. Tüberküloz ve toraks. 1997, 45: 2;105-9
35. Pryor WA. Cigarette smoke radicals and the role of free radicals in chemical carcinogenicity. Environ Health Perspect. 1997 Jun;105 Suppl 4: 875-82.
36. Lykkesfeldt J, Viscovich M, Poulsen HE. Plasma malondialdehyde is induced by smoking: a study with balanced antioxidant profiles. Br J Nutr. 2004 Aug;92(2):203-6.
37. Tuder RM, Voelkel NF. The pathobiology of chronic bronchitis and emphysema. Voelkel NF, MacNee W (Eds.). Chronic Obstructive Lung Disease, London, BC Decker Inc 2002;p.90–113.

38. Zevin S, Gourlay SG, Benowitz Neal L. Clinical pharmacology of nicotine. *Clinics in Dermatology* 1998; 16: 557-64.
39. Tutka P, Mosiewicz J, Wielosz M. Pharmacokinetics And Metabolism Of Nicotine. *Pharmacological Reports* 2005; 57: 143-53.
40. Herning RI, Jones RT, Benowitz NL. How a cigarette is smoked determines nicotine blood levels. *Clin Pharmacol Ther* 1983; 33: 84-90.
41. Zevin S, Jacob P III, Geppetti P, Benowitz NL. Clinical pharmacology of oral cotinine. *Drug Alcohol Depend* 2000; 60: 13-8.
42. Benowitz NL. Clinical pharmacology of nicotine: implications for understanding, preventing, and treating tobacco addiction. *Clinical Pharmacol Ther* 2008; 83: 531-41.
43. Dempsey D, Tutka P, Jacob P 3rd, et al. *Clin Pharmacol Ther* 2004
44. Hukkanen J, Jacob P III, Benowitz NL. Metabolism and disposition kinetics of nicotine. *Pharmacol Rev* 2005; 57: 79-115.
45. Peto R. Smoking and death: the past 40 years and the next 40. *BMJ* 1994;309:937-9.
46. Murray JL, Lopez AD. The Global Burden Of Disease, Summary. World Bank Publication 1996.
47. Ash UK. Smoking Statistics: Illness and Death. Fact SheetNo: 2 2003. <http://www.ash.org.uk/> Erişim: 28.06.2013
48. US Department of Health and Human Services. A Report of the Surgeon General: Thehealth consequences of smoking. Washington (DC), US Department of Health and Human Services. 1982.

49. Jacoby PA, Coates HL, Arumugaswamy A, et al. The effect of passive smoking on the risk of otitis media in Aboriginal and non-Aboriginal children in the Kalgoorlie-Boulder region of Western Australia. *Med J Aust* 2008; 188:599
50. Brook I, Gober AE. Recovery of potential pathogens in the nasopharynx of healthy and otitis media-prone children and their smoking and nonsmoking parents. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2008; 117:727-30
51. Pelucchi C, Gallus S, Garavello W, et al. Alcohol and tobacco use, and cancer risk for upper aerodigestive tract and liver. *Eur J Cancer Prev* 2008; 17
52. Gale N, Kambic V, Michaels L, et al. The Ljubljana classification: a practical strategy for the diagnosis of laryngeal precancerous lesions. *Adv Anat Pathol* 2000; 7: 240-51.
53. Benowitz NL, Brunetta PG. Smoking hazards and cessation. In: Mason RJ, Broaddus C, Murray JF, Nadel JA; eds. *Murray and Nadel's Textbook of Respiratory Medicine*. 4th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders, 2005:2453-68.
54. Foster WM, Langenback EG, Bergofsky EH. Disassociation in the mucociliary function of central and peripheral airways of asymptomatic smokers. *Am Rev Respir Dis* 1985;132:633-9.55. Murin S, Bilello KS, Matthay R. Other smoking-affected pulmonary diseases. *Clin Chest Med* 2000;21: 121-37.
56. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). Guidelines: work shop report. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. <http://www.goldcopd.com>. Erişim 28.06.2013
57. Wise RA. Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Clinical Course and Management In: Fishman AF; chief ed. *Fishman's Pulmonary Diseases and Disorders*. 4th ed. New York: McGraw-Hill Companies, Inc, 2008:729-46.
58. Shapiro SD, Snider GL, Rennard SI. Chronic bronchitis and emphysema. In: Mason RJ, Broaddus C, Murray JF, Nadel JA; eds. *Murray and Nadel's*

Textbook of Respiratory Medicine. 4th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders, 2005:1115-67.

59. Chung KF. Cytokines in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2001; 18:Suppl.34, 50-9s.

60. Marco R, Accordini S, Cerveri I, et al. (European Community Respiratory Health Survey (ECRHS) Study Group). An international survey of chronic obstructive pulmonary disease in young adults according to GOLD stages. *Thorax* 2004; 59: 120-5.

61. Alberg AA, Yung RC, Samet JM. Epidemiology of lung cancer. In: Mason RJ, Broaddus C, Murray JF, Nadel JA; eds. *Murray and Nadel's Textbook of Respiratory Medicine*. 4th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders, 2005:1328-56.

62. Strauss GM, Rathore R. Lung cancer. In: Crapo JD, Glassroth J, Karlinsky JB, King TE, Jr.; eds. *Baum's Textbook of Pulmonary Diseases*. 7th ed. Philadelphia: Lippincott Williams&Wilkins, 2004:787-57.

63. Rennard SI, Hepp LM, Daughton DM. Cigarette Smoking and Disease. In: Fishman AF; chief ed. *Fishman's Pulmonary Diseases and Disorders*. 4th ed. New York: McGraw-Hill Companies, Inc. 2008:747-61.

64. Onat A, Şenocak M, Örnek E ve ark. Türkiye'de Erişkinlerde Kalp Hastalığı ve Risk Faktörleri Sıklığı Taraması: Hipertansiyon ve sigara içimi Türk Kardiyoloji Derneği Arşivi 1991; 19: 139-77.

65. Burns DM. Epidemiology of smoking-induced cardiovascular disease. *Prog Cardiovasc Dis* 2003; 46: 11-29.

66. Niaura R, Goldstein MG. Smoking. In *Textbook of Cardiovascular Medicine*, Topol E.J. (Ed). Second Ed. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, USA, 2002, pp 123-38.

67. Steenland K, Thun M, Lally C, Heath CJ. Environmental tobacco smoke and coronary heart disease in the American Cancer Society CPS-II cohort. *Circulation* 1996; 94: 622-8.
68. Ambrose JA, Barua RS. The Pathophysiology of cigarette Smoking and Cardiovascular Disease: An Update. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43: 1731-7.
69. Milei J, Grana DR. Mortality and morbidity from smoking-induced cardiovascular diseases: the necessity of the cardiologist's involvement and commitment. *Int J Cardiol* 1998; 67: 95-109.
70. Takajo Y, Ikeda H, Haramaki N, et al. Augmented oxidative stress of platelets in chronic smokers: mechanisms of impaired platelet-derived nitric oxide bioactivity and augmented platelet aggregability. *J Am Coll Cardiol* 2001; 38: 1320-7
71. Fennessy FM, Moneley DS, Wang JH, et al. Taurine and vitamin C modify monocyte and endothelial dysfunction in young smokers. *Circulation* 2003; 107:410-5.
72. Briggs NC, Hall HI, Brann EA, et al. Cigarette smoking and risk of Hodgkin's disease: a population-based case-control study. *Am J Epidemiol.* 2002; 156:1011-20.
73. Blann AD, Kirkpatrick U, Devine C, et al. The influence of acute smoking on leucocytes, platelets and the endothelium. *Atherosclerosis* 1998; 141:133-9.
74. Tungtrongchitr R, Pongpaew P, Soonthornruengyot M, et al. Relationship of tobacco smoking with serum vitamin B12, folic acid and haematological indices in healthy adults. *Public Health Nutr* 2003; 6: 675-81.
75. Lundbäck B, Nyström L, Rosenhall L, Stjernberg N. Obstructive lung disease in northern Sweden: respiratory symptoms assessed in a postal survey. *Eur Respir J* 1991; 4: 257-66.

76. Giovannucci E, Colditz GA, Stampfer MJ, Colditz GA, Ascherio A, Kearney J et al. A prospective study cigarette smoking and risk of colorectal adenoma and colorectal cancer in U.S women. *J Natl Cancer Inst* 1994; 86:(3)192-9.
77. Wald NJ, Hackshaw AK. Cigarette smoking : an epidemiological overview. *Br Med Bull* 1996; 52: 3-11.
78. Kato I, Nomura AM, Stemmermann GN, Chyou BH.. A prospective study of gastric and duodenal ulcer and its relation to smoking, alcohol and diet. *Am J Epidemiol* 1992; 135(5):521-30.
79. Rohodes J, Thomas GA. Smoking: good or bad for inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 1994; 106:8807-10.
80. Thomas GA, Rohodes J, Green JT, Richardson C. Role of smoking in inflammatory bowel disease: implications for therapy. *Postgrad Med J* 2000; 76: 273-9.
81. Theis RP, Dolwick Grieb SM, et al. Smoking, environmental tobacco smoke, and risk of renal cell cancer: a population-based case-control study. *BMC Cancer* 2008; 24; 8: 387.
82. Pascual D, Borque A. Epidemiology of kidney cancer. *Adv Urol* 2008;782381.pages 1-7.
83. Mueller CM, Caporaso N, Greene MH. Familial and genetic risk of transitional cell carcinoma of the urinary tract. *Urol Oncol* 2008; 26:451-64.
84. Zeegers MP, Tan FE, Dorant E, van Den Brandt PA. The impact of characteristics of cigarette smoking on urinary tract cancer risk: a meta-analysis of epidemiologic studies. *Cancer* 2000; 89: 630-9.
85. Hammond SK. Global Patterns of Nicotine and Tobacco Consumption. In: Henningfield JE; eds. *Handbook of Experimental Pharmacology* 192. Berlin: Springer-Verlag, 2009:3-28

86. Pogun S, Yarabas G. Sex Differences in Nicotine Action. In: Henningfi eld JE; eds. Handbook of Experimental Pharmacology 192. Berlin: Springer-Verlag, 2009:261-91.
87. Simpson WJ. A preliminary report on cigarette smoking and the incidence of prematurity. Am J Obstet Gynecol 1957; 73: 807-15.
88. Walsh RA. Effects of maternal smoking on adverse pregnancy outcomes: examination of the criteria of causation. Hum Biol 1994; 66:1059-92.
89. Öztuna F. Gebelikte sigara bırakma tedavisi. Tuberk Toraks 2008; 56:232-5.
90. Milberger S, Biederman J, Faraone SV, et al. Is maternal smoking during pregnancy a risk factor for attention defi cit hyperactivity disorder in children? Am J Psychiatry 1997; 154:1177-8.
91. Howe G, Westhoff C, Vessey M, Yeates D. Effects of age, cigarette smoking and other factors on fertility: fi ndings in a large prospective study. BMJ 1985; 290:1697-700.
92. Laurent SL, Garrison CZ, Thompson SJ, et al. An epidemiologic study of smoking and primary infertility in women. Fertil Steril 1992; 57:565-72.
93. Floyd RA, Davies KJA. Ed. DNA damage and repair in —Oxidative Damage and Repairll. London: Pergamon Press; 1992
94. Sies H. Oxidative stress: from basic research to clinical application. Am. J. Med. 1991;91: 31-38
95. Pham-huy LA, He H, Pham-huy C. Free Radicals, Antioxidants in Disease and Health. Int J Biomed Sci. 2008;4(2):89-96.
96. Hasanoğlu E, Altan N, Sindel P, Ongun CÖ, Bali M, Altıntağ E. The relationship between erythrocyte süperoxide dismutase activity and plasma levels of some trace elements (Al,Cu,Zn) of dialysis patients. General Pharmacology 1994; 25(1): 107-110.

97. Yılmaz E, Yılmaz S, Karakurt L, Serin E. Osteoartritte Nitrik Oksid ve Malondialdehid Düzeyleri Clinical Research 2004; 15(1): 7-11.
98. Yılmaz S, Bahçecioğlu IH. Karbon tetraklorür ile Siroz Oluşturulmuş Ratlarda Lipid Peroksidasyonu, Antioksidan Enzim ve Piruvat Kinaz Aktiviteleri. Turk. J. Vet. Anim. Sci. 2000; 24: 25–28.
99. Richter, C., Reactive Oxygen and DNA Damage in Mitochondria, Mutat Res, 275, 249-55, 1992.
100. Roehm, J.N, Hadley, J.G, Menzel, D.B, Wash, R, Oxidation of Unsaturated Fatty Acids by Ozone and Nitrogen Dioxide, Arch Environ Health, 23, 142-148, 1971
101. Suntivich, Jin, et al.” A perovskite oxide optimized for oxygen evolution catalysis from molecular orbital principles.” Science 334(6061), 1383-1385
102. Basaga, H.S., Biochemical Aspects of Free Radicals, Biochem Cell Biol, 68, 989-98, 1990.
103. Halliwell, B. Reactive Oxygene Species In Living Systems, Am J Med, 91 (3C),14-22, 1991
104. Kılınç K, Kılınç A. Oksijen Toksisitesinin Aracı Molekülleri Olarak Oksijen Radikalleri Hacettepe Tıp Dergisi 2002;33(2): 110–118.
105. Raha S. and B.H. Robinson, Mitochondria, oxygen free radicals, disease and ageing. TIBS, 2000; 25: 502–507.
106. Abuja P.M, Albertini R. Methods for monitoring oxidative stress, lipid peroxidation and oxidation resistance of lipoproteins. Clinica Chimica Act., 2001; 306:1–17.
107. Raha S. and B.H. Robinson, Mitochondria, oxygen free radicals, disease and ageing. TIBS, 2000; 25: 502–507

108. Akkuş İ, Serbest Radikaller ve Fizyopatolojik Etkileri, Mimoza Yayınları, Konya, 1995, 12–16, 42–45.
109. Gutteridge J M C. Lipid peroxidation and antioxidants as biomarkers of tissue damage. Clin Chemistry 1995; 41: 1819–1828.
110. Çiğremiş Y, Köse M, Özüğurlu F, Türkoz Y, Eğri M. Tip II Diabetes Mellituslu Hastaların Eritrosit içi Cu, Zn, SOD, CAT ve GSH-Px Antioksidan Enzim Düzeylerinin Araştırılması, GÜ Fen Bilimleri Dergisi, 2003; 16 (2) 244.
111. Benzer F, Ozan TS. Lipid Peroxidation, Antioxidant Enzymes And Levels Of Nitric Oxide İn Sheep Infected With Fasciola Hepatica, Turk J Vet Anim Sci, 2003; 27: 657–661, TÜBİTAK
112. Elstner, E. Oxygen radicals-biochemical basis for their efficacy. Journal of Molecular Medicine, 69 (21), 949-956. 1991
113. Kenneth, B., Bruce, N. The free radical theory of aging matures. Physiol Reviews, 78 (2), 547-581. 1998
114. Hallwell B. Reactive oxygen species in living systems source, biochemistry and role in human disease. Am.J.Med.1991:11-21
115. Steinman, H.M. Superoxide dismutases: Protein chemistry and structure-function relationships. Superoxide Dismutase, 1, 11-68. 1982
116. Nordberg J, Arner ESJ. Reactive Oxygen Species, Antioxidants and TheMammalia Thioredoxin System. Free Radical Biology and Medicine, 2001; 31(11): 1287–1317.
117. Altınışik M, Serbest Oksijen Radikalleri ve Antioksidanlar, Aydın, 2000
118. Günaydın B, Çelebi H. Genel Anesteziklerin Serbest Radikaller ve Antioksidanlarla İlişkisi, Anestezi Dergisi, 2003; 2 (2) : 91.

119. Bernovky C. Nucleotide chloramines and neutrophil mediated cytotoxicity. *FASEB J.* 1991;5: 295–300.
120. Halliwell B, Aruoma OI. DNA damage by oxygen-derived species. Its mechanism and measurement in mammalian systems. *FEBS Lett.* 1991;281:9
121. Esterbauer H, Wag G, Phul H. Lipid peroxidation and its role in atherosclerosis. *Br Med Bull.* 1993;493:566-576.
122. McCord JM. Oxygen-derived free radicals in postischemic tissue injury. *N Engl J Med.* 1985;312:159-163.
123. Freeman BA, Crapo JD. Biology of disease: free radicals and tissue injury. *Lab Invest.* 1982;47: 412-426.
124. Kavas G. Serbest radikaller ve organizma üzerine etkileri. *T Klin* 1989;9:1;1-8
125. Delibaş N, Özçankaya R. Serbest radikaller. *SDÜ Tıp Fakültesi Dergisi* 1995;2(3):11-17.
126. Reznick AZ, Cross CE, Hu ML, Suzuki YJ, Khwaja S, Safadi A. Modification of plasma proteins by cigarette smoke as measured by protein carbonyl formation. *J Biochem* 1992;286:607-11.
127. Akpoyraz M. Serbest radikallerin biyolojik etkileri. *Ankara Tıp Mecmuası* 1995;48: 253-61.
128. Somogyi A, Rosta K, Pusztai P, Tulassay Z, Nagy G. Antioxidant measurements. *Physiol Meas.* 2007;28(4):41-55.
129. Pham-huy LA, He H, Pham-huy C. Free Radicals, Antioxidants in Disease and Health. *Int J Biomed Sci.* 2008;4(2):89-96.
130. Koca N, Karadeniz F. Serbest radikal oluşum mekanizmaları ve vücuttaki antioksidan savunma sistemleri. *Gıda Mühendisliği Dergisi* 2005;16:32-37.

131. Williams MD, Van Remmen H, Conrad CC, Huang TT, Epstein CJ, Richardson A. Increased oxidative damage is correlated to altered mitochondrial function in heterozygous manganese superoxide dismutase knockout mice. *J Biol Chem* 1998;273:28510–15.
132. Mates J, Gomez CP, Nunez De Castro I. Antioxidant Enzymes and Human Diseases. *Clin Biochem.* 1999;32(8):595-603.
133. Young I, Woodside J. Antioxidants in health and disease. *J Clin Pathol.* 2001;54: 176-86.
134. Van Haften RI, Evelo CT, Penders J. Inhibition of human glutathione S-transferase by tocopherols and alpha tocopherol derivatives. *Biochim Biophys Acta* 2001;1548: 23-28
135. Valko M, Leibfritz D, Moncol J, Cronin MTD, Mazur M, Telser J. Free radicals and antioxidants in normal physiological functions and human disease. *Int J Biochem Cell Biol.* 2007;39(1):44-84.
136. Gupta S, Kumar H, Gupta HK, Soni J. Effect of Vitamin E and selenium supplementation on concentrations of plasma cortisol and erythrocyte lipid peroxides and the incidence of retained fetal membranes in crossbred dairy cattle. *Theriogenology.* 2005;64(6):1273-86.
137. Eckl P, Alija A, Siems W, Bojaxhi E, Vogl C, Martano G et al. Beta-Carotene, Aging & Degenerative Disease. *Turkiye Klinikleri J Med Sci.* 2009;29
138. Sedlak TW, Snyder SH. Bilirubin Benefits: Cellular Protection by a Biliverdin Reductase Antioxidant Cycle. *Pediatrics.* 2004;113:1776-81.
139. Eşrefoğlu M. Cell Injury and Death: Oxidative Stress and Antioxidant Defense System: Review. *Turkiye Klinikleri J Med Sci.* 2009;9(6):1660-76.

140. Goralska M, Dackor R, Holley B, McGahan MC. Alpha lipoic acid changes iron uptake and storage in lens epithelial cells. *Experimental Eye Research*. 2003;76(2):241-248.
141. Erel O. A novel automated direct measurement method for total antioxidant capacity using a new generation, more stable ABTS radical cation. *Clin Biochem*. 2004;37(4):277-85.
142. Kim SH, Kim JS, Shin HS, Keen CL. Influence of smoking on markers of oxidative stress and serum mineral concentrations in teenage girls in Korea. *Nutrition*. 2003, 19, 240-243)
143. Hilbert J, Mohsenin V. Adaptation of lung antioxidants to cigarette smoking in humans. *Chest*. 1996, 110, 916-20)
144. Hulea SA, Olinescu R, Nita S. Cigarette smoking causes biochemical changes in blood that are suggestive of oxidative stress: a case control study. *J Environ Pathol Toxicol Oncol*. 1995, 14, 173-180)
145. Engin A, Altan N. Effects of obstructive jaundice on the antioxidative capacity of human red blood cells. *Hematologia*. 2000;30(2):91-96
146. Yardım-Akaydin S, Sepici A, Özkan Y, Torun M, Sepici V. Oxidation of Uric Acid in Rheumatoid Arthritis: Is Allantoin a Marker of Oxidative Stress? *Free Radic Res*. 2004;38(6):623-628.
147. Dilyara G, Yanbaeva, Mieke A, Dentener, Eva C, Creutzberg, Geertjan Wesseling, and Emiel F. M. Wouters. Systemic Effects of Smoking. *Chest* 2007;131:1557-1566
148. Calder, P. (2006). N-3 Polyunsaturated Fatty Acids, Inflammation, And Inflammatory Diseases. *Am J Clin Nutr*. 83: 1505-151
149. Blake G, Ridker P. Novel clinical markers of vascular wall inflammation. *Circ Res*2001; 89: 763-771

150. Di Napoli M, Schwaninger M, Cappelli R, Ceccarelli E, Di Gianfilippo G, Donati C et al. Evaluation of C-reactive protein measurement for assessing the risk and prognosis in ischemic stroke: a statement for health care professionals from the CRP Pooling Project members. *Stroke* 2005; 36: 1316–29
151. Abbas AK, Lichtman AH, Poper JS. Cytokines. Cellular and Molecular Immunology Philadelphia: WB Saunders Company. 1994: 240-261.
152. Wong, GG. Clark, S.C. Multiple Actions of Interleukin-6 within a Cytokine Network, *Imm. Today*; 9(5):137-9, 1988
153. Johnson, J. L. Moore, E. E. Tamura, D. Y, Zallen, G, Biffi, W. L, Silliman, C. C. (1998). Interleukin-6 augments neutrophil cytotoxic potential via selective enhancement of elastase release. *J Surg Res.* 76: 91-94
154. Toraman, Y. (2006). Stabil Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalarında İnflamatuvar Belirteçler; C-Reaktif Protein, Fibrinojen Ve Lökosit. Uzmanlık Tezi. İstanbul
155. Freeman D, Griffin B, Murray E. Smoking and plasma lipoproteins in man: Effects on low density lipoprotein cholesterol levels and high density lipoprotein subfraction distribution. *Eur J Clin Invest* 1993, 23, 630
156. Sun Y, Zhu B, Browne A, Sievers R. Nicotine does not influence arterial lipid deposits in rabbits exposed to second-hand smoke. *Circulation* 2001, 104,
157. Erel O. A new automated colorimetric method for measuring total oxidant status. *Clin Biochem* 2005;38: 1103-11.
158. Bar-Or, D. Curtis, G, Rao, N, Bampos, N, Lau, E.(2001) Characterization of the Co²⁺ and Ni²⁺ binding amino-acid residues of the N-terminus of human albumin, *European Journal of Biochemistry.* 268(1): 42–48

159. Bar-Or, D. Lau, E. Winkler, J.(2000) A novel assay for cobalt-albumin binding and its potential as a marker for myocardial ischemia—a preliminary report, *The Journal of Emergency Medicine* Volume 19(4):311-315
160. Apple, F.S, Wu, A.H, Mair, J, Ravkilde, J, Panteghini, M, Tate, J.(2005) Future biomarkers for detection of ischemia and risk stratification in acute coronary syndrome. *Clin Chem*. 51: 810–24
161. Bordiere, D, Allanore, Y, Meune, C, Dewaux, J.Y, Ekindijian, O.G, Kahan, A. (2004). High ischemia-modified albumin concentration reflects oxidative stress but not myocardial involvement in systemic sclerosis. *Clin Chem*. 50(11):2190-2193
162. Awadallah, S , Al Arrayed, K, Bahareth, E, Saeed, Z.(2013). Total antioxidant capacity and ischemia modified albumin in beta thalassemia. *Clin Lab*. 59(5-6):687-691.
163. Harma M, Erel O: Oxidative stres in women with preeclapsia. *Am J Obstet Gynecol*; 192(2): 656-57. 2005
164. Jaakkola MS, Jaakkola JJ. Assessment of exposure to environmental tobacco smoke. *Eur Respir J*. 1997;10: 2384–2397.
165. Ana Florescu, Roberta Ferrence, Tom Einarson, Peter Selby and Gideon Koren. Methods for Quantification of Exposure to Cigarette Smoking and Environmental Tobacco Smoke: Focus on Developmental Toxicology. *Ther Drug Monit* 2009;31: 14–30.
166. Kösem ve Arzu, Haklıgör A, Yücel D. Effect of Calcium (II), Magnesium (II), Copper (II) and Iron (II) Ions on Ischemia Modified Albumin. *Turkish Journal of Biochemistry-Turk J Biochem* 2008; 33(1): 31-34.
167. El-Agamey, A, Lowe, G. M, McGarvey, D. J, Mortensen, A, Phillip, D. M, Truscott, T. G., Carotenoid radical chemistry and antioxidant/pro-oxidant properties. *ArchBiochem Biophys*, 2004; 430: 37-48.

168. Lequin, R.M. Enzyme Immunoassay (EIA)/Enzyme-Linked Immunosorbent Assay (ELISA) *Clinical Chemistry* (2005) 51 (12): 2415-2418
169. Gülmezoğlu, E, Ergüven, S. İmmünoloji. Ankara: Hacettepe –Taş kitapçılık, 1994: 287-9
170. Coligan, J.E, Kruisbeek, A.M, Margulies, D.H, Shevach, E.M, Strober, W. Antibody Detection and Preparation. *Current Protocols in Immunology*. Vol 1. 1994: 2.1.1-2.1.4
171. Hendry, D.I. Identification of viral isolates by enzyme immunoassay. *Clinical Microbiology Procedures Handbook*. Washington: American Society for Microbiology, 1992: 2: 8.1.1-8.1.9.
172. Bilgehan, H.(1995). Klinik Mikrobiyolojik Tanı, İkinci baskı. İzmir: Barış Yayınları Fakülteler Kitapevi, 1995: 224-8.
173. Connon RB.Public Health and Chronic Diasbling Conditions (Eds.Last JM,Wallace RB).Public Health and Preventive Medicine,13 th Ed.A.B.D.1992.
174. Sağlık Bakanlığı, Türkiye Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü, Küresel Yetişkin Tütün Araştırması Türkiye Raporu 2010. www.havanikoru.org.tr/Docs_Tutun.../KYTA_Kitap_Tr.pdf Erişim 02.10.2013
175. W.H.O. The World Health Report-1999: Making a Diffrence Geneva,1999,s:14-17, 110.
176. Başer S, Hacıoğlu M, Evyapan F, Özkurt S, Kıter G, Zencir M. Denizli il merkezinde yaşayan erişkinlerin sigara içme özellikleri. *Toraks Dergisi* 2007;8(3):179-84.)
177. Balbay Ö, Annakkaya A N, Aytar G, Bilgin C. Düzce Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Sigara Bırakma Polikliniği sonuçları. *Düzce Tıp Fakültesi Dergisi* 2003;3:10-14.

178. Jaakkola MS, Jaakkola JJ. Assessment of exposure to environmental tobacco smoke. *Eur Respir J*. 1997;10: 2384–2397.
179. Köse E, Moçin Ö.Y, Çelik H, Gencer M. Dumansız tütün 'maraş otu' kullanımına bağlı artmış oksidatif stres. *Türk Toraks Dergisi* 2011;12:94-90.
180. Ayçiçek A, Varma M, Koç A, Koçyiğit A, Erel Ö. Maternal active or passive smoking causes oxidative stress in placental tissue. *Eur J Pediatr* 2011;170:645-51.
181. Kösecik M, Erel Ö, Sevinç E, Selek S. Increased oxidative stress in children exposed to passive smoking. *Int J Cardiol* 2005;100:61–64.
182. Mahmood I, Abdulla KS, Othman SH. The total antioxidant status in cigarette smoking individuals. *The Medical Journal of Basrah University* 2007;25(1):46–50.
183. Çavdar C, Sifil A, Çamsarı T. Reaktif oksijen partikülleri ve antioksidan savunma. *Türk Nefroloji Diyaliz ve Transplantasyon Dergisi* 1997; 3–4: 92–95.
184. Akgöl E, Şentürk A, Akarca F, Değerli V, Üstüner F, Sigara İçiminin Akut Koroner Sendromda İskemi Modifiye Albumin Düzeylerine Etkisi *Turk J Biochem*, 2009; 34: 245.
185. Şahinli AS, Marakoğlu K, Kiyici A. Evaluation of the levels of oxidative stress factors and ischemia modified albumin in the cord blood of smoker and non-smoker pregnant women. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2012 Jul;25(7):1064-8.
186. Blann AD, Kirkpatrick U, Devine C, et al. The influence of acute smoking on leucocytes, platelets and the endothelium. *Atherosclerosis* 1998; 141:133-9.
187. Smith MR, Kinmonth KL, Luben RN, et al. Smoking and differential white cell count in men and women in the EPIC-Norfolk population. *Atherosclerosis* 2003; 169:331–33

188. Arslan E, Yakar T, Yavaşoğlu İ. Sigaranın genç erkeklerde ortalama trombosit hacmi ve lipit düzeylerine etkisi. *Anadolu Kardiyoloji Dergisi* 2008;8:422-25.
189. Jousilahti P, Salomao V, Vahtera E, Rasi V, Palosuo T. Association of markers os sistemiz inflammation, C reactive protein, serum amyloid A, and fibrinogen, with socioeconomic status. *J Epidemiol Community health* 2003;57: 730-733.
190. Mendall MA, Petel P, Ballam L, Stachan D, Northfield TC. C-reactive protein and its relation to cardiovascular risc factors: a popular based cross sectional study. *BMJ* 1996, 312: 1061-65
191. Germino FW. Using C-reactive protein in practice. *Patient Care* 2002;6:50-55.
192. Crook MA, Scott DA, Stapleton JA, Palmer RM, Wilson RF, Sutherland G. Circulating concentrations of C-reactive protein and total sialic acid in tobacco smokers remain unchanged following one year of validated smoking cessation. *Eur J Clin Invest.* 2000 Oct;30(10):861-5.
193. Munford SR. C-reactive protein and cardiovascular risk. 18th Annual Harry E. Dascomb Lecturship Louisiana State University medical Center New Orlians, LA Oct 19, 2000.
194. Serdar Y. Östrojenlerin Antiaterojenik Etkinliğinde Plazma Lipid Profilini Düzeltici Ve Lipid Peroksidasyonunu Engelleiyici Özelliklerinin Yeri. *Turkiye Klinikleri J Med Sci* 2000;20(1):47-53
195. Kaleli S, Ay M, Çağlayan O, Akkaya A, Gültekin F. Sigara içen ve içmeyen sağlıklı kişilerde serum lipid peroksid ve lipid parametrelerinin araştırılması. *SDÜ Tıp Fakültesi Dergisi* 1996;3(2):17-19.)

196. Özyurt MS, Dayıoğlu H, Bingöl N, Kılıç FG. Sigara kullanımının kandaki total kolesterol, trigliserid ve protein seviyelerine etkileri. Dumlupınar Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü 2004;7:45-60.
197. Sharma SB, Dwivedi S, Prabhu KM, Singh G, Kumar N, Lal MK. Coronary risk variables in young asymptomatic smokers. Indian J Med Res 2005;122 (3) :205-210
198. Fishman MB, Solov'eva MO, Muzhikov SP, Kuprin PE, Ma C. Resources of surgical treatment of diabetes mellitus type II Vestn Khir II Grek. 2013;172(1):111-5.
199. Ozata M. (2013) Glisemik İndeks Diyeti
200. Beziaud F, Halimi JM, Lecomte P, Vol S, Tichet J. Cigarette smoking and diabetes mellitus. Diabetes Metab. 2004 Apr;30(2):161-6.
201. Kaleli S, Ay M, Akkaya A, Alan M. Sigara içen ve içmeyen sağlıklı kişilerde AKŞ, Üre, Kreatinin, Ürik Asid, SGOT, SGPT düzeylerinin araştırılması. SDÜ Tıp Fakültesi Dergisi 1997;4(4):13-15.
202. Titiz H, Aydın Y, Acar E, Önder E, Gür M. Abant Medikal Journal 2009;6:123-25

9. EK-1

TÜTÜN KULLANIMIYLA İLGİLİ ANKET FORMU

1.Kaç yaşındasınız? :.....

2.Cinsiyetiniz? : (1)Kadın (2)Erkek

Şimdi tütün kullanımı ile ilgili size birkaç soru soracağım. Ben tütün dediğimde siz sigara, sarma sigara, pipo, puro ve nargileyi düşünerek cevaplayınız.

3.Şu anda tütün kullanma durumunuz nedir?

(1).Hergün kullanıyorum

(2).Ara-sıra kullanıyorum

(3).Hiç kullanmadım

(4).Bıraktım

Eğer tütün kullanıyor ve cevabınız 1 ise devam ediniz.2, 3 veya 4 ise devam etmeyiniz.

4.Hergün tütün kullanmaya kaç yaşında başladınız?yaşında başladım.

5.Hergün ortalama kaç adet tütün kullanıyorsunuz?adet.