

**T.C
KAHRAMANMARAŞ SÜTÇÜ İMAM ÜNİVERSİTESİ
KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI**



MARAŞ OTU VE SİGARANIN KARDİYAK OTONOMİ

ÜZERİNE ETKİLERİ

Dr. MURAT AKKOYUN

UZMANLIK TEZİ

KAHRAMANMARAŞ -2014

T.C
KAHRAMANMARAŞ SÜTÇÜ İMAM ÜNİVERSİTESİ
KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI



MARAŞ OTU VE SİGARANIN KARDİYAK OTONOMİ
ÜZERİNE ETKİLERİ

Dr. MURAT AKKOYUN

UZMANLIK TEZİ

TEZ YÖNETİCİSİ

Doç. Dr. GÜRKAN ACAR

KAHRAMANMARAŞ -2014

TEZ ONAY

ÖNSÖZ

Asistanlık sürem boyunca eğitimimde büyük emeği olan, başta tez danışman hocam sayın Doç. Dr. Gürkan Acar'a , Anabilim Dalı başkanımız Sayın Prof. Dr. Cemal Tuncer'e Doç. Dr. Gülizar Sökmen'e, Yrd. Doç. Dr. Abdullah Sökmen'e, Doç. Dr Ahmet Akçay'a ve Yrd. Doç. Dr. İdris Ardıç'a sonsuz teşekkür ederim. Dahiliye ve Göğüs hastalıkları rotasyonum süresince bana emeği geçen hocaların da hepsine teşekkür ederim. Daha önce çalışma fırsatı bulduğum, ilk günlerimden itibaren her şeyi danışabildiğim sevgili büyüklerim Dr. Sedat Köroğlu, Dr. Hakan Kaya, Dr. Alper Buğra Nacar, Dr. Sıla Yalçıntaş, Dr. Durmuş Eren Cabioğlu ve Dr. Naci Aydın'a ayrıca teşekkür ederim. Çalışma arkadaşım, Dr. Mehmet Akgüngör, Dr. İmran Dırnak, Dr. Mehmet Çelebi ve Dr. Hüseyin Nacar'a teşekkür eder, bundan sonrası için başarılar dilerim. Ekokardiyografi rotasyonu süresince ve tez aşamasında özverili çalışmasıyla yanımda olan Yurdanur Kasap'a ve çalışma sürem boyunca bana yardımcı olan Kardiyoloji Servisi hemşire ve personeline teşekkür ederim. Tüm hayatım boyunca desteklerini benden esirgemeyen ve bugüne gelirken yaşadığım her stresi benimle yaşayan aileme ve arkadaşlarıma sonsuz teşekkür ederim.

ÖZET

Giriş: Sigara kardiyovasküler hastalıklar açısından en önemli önlenabilir risk faktörüdür. Dumansız tütün olarak bilinen ve Türkiye'nin Güneydoğu Anadolu bölgesinde tüketilen Maraş otu nikotin bağımlılığına neden olur. Maraş otu sigara yerine veya sigarayı bırakma amaçlı bukkal mukozaya yerleştirilerek kullanılır. Maraş otunun kardiyovasküler sistemi nasıl etkilediğine dair yeterli literatür verisi yoktur.

Sigara inflamasyonu artırıcı etki gösterir. Total beyaz küre sayısı ve onun alt tipleri olan nötrofil, lenfosit ve nötrofil/lenfosit oranı (NLO), ürik asit, gama-glutamiltransferaz ve C-reaktif protein (CRP) sistemik inflamasyonun belirteci olarak kullanılabilir. NLO ciddi kardiyovasküler hastalığı olan hastalarda kötü sonlanımla ilişkilendirilmiştir. Ama NLO'nun sigara ve Maraş otu kullanıcılarındaki rolü ve anlamı hakkında henüz sınırlı bilgiye sahibiz.

Kardiyak otonomik sinir sistemi (OSS) normal kardiyak elektrofizyolojinin ayarlanmasında ve kardiyak aktivitenin düzenlenmesinde bütünleştirici rol oynar. Günlük pratikte kardiyak OSS'yi değerlendirmemize olanak sağlayan kalp hızı toparlanması (KHT), Kalp Hızı Değişkenliği (KHD), kronotropik yanıt ve QT dinamisitesi gibi birçok test vardır fakat bu testler sigara ve Maraş otu kullanıcılarında OSS'nin değerlendirilmesinde şuna kadar kullanılmamıştır.

Bu çalışma sigara ve Maraş otu kullanıcılarında KHT, KHD, kronotropik yanıt, QT dinamisitesi ve inflamasyon durumunu değerlendirme amaçlı dizayn edildi.

Yöntem: Çalışmaya 32 sağlıklı gönüllü, 32 sigara kullanıcısı ve 30 Maraş otu kullanıcısı olmak üzere toplam 94 kişi alındı. Beyaz küre sayısı, ürik asit, GGT ve CRP değerleri için kan örneği alındı. NLO nötrofil yüzdesinin lenfosit yüzdesine bölünmesiyle elde edildi. Kardiyak otonomik sistemin belirteçleri olan KHT ve kronotropik yanıt değerleri egzersiz stres testi, KHD ölçümleri 24 saatlik Holter EKG parametreleri kullanılarak hesaplandı. Tp-e intervali ve Tp-e/QT oranı 12 derivasyonlu elektrokardiyografi kullanılarak hesaplandı, Tp-e intervali kalp hızına göre düzeltildi. Tüm bu parametreler gruplar arasında karşılaştırıldı.

Bulgular: NLO, ürik asit ve CRP değerlerinde gruplar arasında farklılık saptanmadı ($p>0.05$). Lenfosit yüzdesi ve GGT değerlerinde gruplar arasında zayıf ama önemli bir farklılık bulundu ($p<0.05$). Zirve kalp hızı Maraş otu kullanıcılarında diğer gruplara nazaran önemli bir şekilde düşük bulundu ($p=0.003$). Maraş otu kullanıcılarında kontrol grubuna

göre önemli bir şekilde kronotropik yetersizlik yüzdesi yüksek tespit edildi ($p=0.02$). Düzeltilmiş Tp-e intervali ve Tp-e/QT oranında gruplar arasında farklılık saptanmadı($p>0.05$).

SDNN (Tüm NN intervallerinin standart sapması)($p=0.009$), RMSDD(Komşu NN intervallerinin arasındaki farkların karelerinin toplamı alındıktan sonra ortalamasının karekökü)($p=0.01$) ve LF (Düşük frekans) ($p=0.02$) değerleri Maraş otu kullanıcılarında kontrol grubuna göre istatistiksel olarak farklı idi. Sigara kullanıcılarında PNN50 (24 saatlik kayıta arasında 50 msn den daha fazla fark olan ardışık NN interval çiftinin sayısının total NN interval sayısına oranı) değeri kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşüktü ($p=0.03$). Sigara ve Maraş otu kullanıcılarının SDANN (5 dakikalık segmentlerin ortalama NN intervallerinin standart sapması)(sırasıyla $p=0.012$, $p=0.001$), HF (Yüksek frekans) (sırasıyla $p=0.03$, $p=0.001$) ve LF/HF oranı (sırasıyla $p=0.005$, $p<0.0001$) değerleri kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermekte idi.

Sonuçlar: Maraş otu kullanıcılarında ve sigara içenlerde, kontrol grubu ile karşılaştırıldığında, 24 saatlik ritim holter EKG testi ile değerlendirilen KHD parametreleri anlamlı olarak bozuk idi. NLO, serum ürik asit seviyesi ve CRP ile ölçülen inflamatuvar durum tüm gruplarda benzerdi. Aynı zamanda, ventriküler repolarizasyonun belirteci olan Tp-e intervali ve Tp-e/QT oranı da bizim çalışmamızda tüm gruplarda benzer bulundu. Maraş otu kullanımının egzersize kalp hızı yanıtını önemli bir şekilde azalttığı tespit edildi.

Anahtar kelimeler: Kalp hızı toparlanması, Maraş otu, N/L oranı, sigara kullanımı, Tp-e intervali, Tp-e/QT oranı

ABSTRACT

Purpose: Smoking is the most preventable risk factor for cardiovascular diseases. A kind of smokeless tobacco known as Maras powder, which is used in the southeastern region of Turkey, causes nicotine dependence. Maras powder is used by the addicts through buccal mucosa instead of cigarette or to give up smoking. Its negative effects on cardiovascular system could not yet fully understood.

Smoking leads to an increased inflammatory activity. The total white blood cell count and its subtypes, such as neutrophil, lymphocyte, and neutrophil/ lymphocyte ratio (NLR), uric acid, gamma-glutamyltransferase (GGT) and C-reactive protein (CRP) can be used as an indicator of systemic inflammation. NLR has been associated with poor outcomes in patients with several cardiovascular diseases. However, there is limited data about the role of NLR in subjects with smokers and Maras powder users. Cardiac autonomic nervous system (ANS) plays an integral role in the modulation of normal cardiac electrophysiology and regulating cardiac activity. In daily practice, cardiac ANS can be evaluated by several tools like heart rate recovery (HRR), heart rate variability (HRV), chronotropic response, and QT dynamicity; however, these methodologies has not been used to evaluate ANS in smokers and Maras powder users.

The present study was designed to evaluate HRR, HRV, chronotropic response, QT dynamicity, and inflammatory status in smokers and Maras powder users.

Design and Methods: Study population consisted of 92 male subjects: 32 non-smoker and non Maras powder user healthy volunteers, 32 cigarette smokers, and 30 Maras powder users. Blood samples were taken for total white blood cell count, uric acid, GGT and CRP. The NLR was calculated by dividing neutrophil percentage to lymphocyte. Cardiac ANS indices including HRR and chronotropic response were calculated from exercise stress test parameters. HRV parameters were measured from 24-hour rhythm holter ECG. The Tp-e interval and Tp-e/QT ratio were measured from a 12-lead electrocardiogram, and the Tp-e interval corrected for heart rate. These parameters were compared among groups.

Results: NLR, uric acid, and CRP were not different among groups ($p > 0.05$). The percentage of lymphocytes and GGT levels were weakly but significantly different among groups ($p < 0.05$). Peak heart rate was significantly lower in Maras powder users ($p = 0.003$). The percentage of chronotropic incompetence in Maras powder users was significantly higher

than controls ($p=0.02$). Corrected Tp-e interval and Tp-e/QT ratio were not different among groups ($p>0.05$).

SDNN (Standard deviations of all N–N intervals) ($p = 0.009$), RMSDD (The root mean square of the difference in successive R–R intervals) ($p = 0.01$) and LF (low frequency) ($p = 0.02$) values were statistically different in Maras powder users than the control group. PNN50 (the percentage of adjacent R-R intervals that varied by more than 50ms) value was significantly lower in smokers than the control group ($p = 0.03$).

Smoking and Maras powder users' SDANN (the standard deviation of the averaged normal RR intervals for all 5-min segments) ($p = 0.012$, $p = 0.001$), HF (high frequency) ($p = 0.03$, $p = 0.001$) and LF / HF ratio ($p = 0.005$, $p <0.0001$) parameters were statistically different than the control group.

Conclusion: HRV parameters measured by 24-hour rhythm holter ECG in Maras powder users and cigarette smokers, compared with the control group, were significantly impaired. Inflammatory status measured by NLR, serum levels of uric acid, and CRP were similar in subjects with healthy volunteers, smokers and Maras powder users. Also, Tp-e interval and Tp-e/QT ratio as indices of ventricular repolarisation were similar in our study population. The use of Maras powder was significantly attenuated heart rate response to exercise.

Key words: Heart rate recovery, Maras powder, N / L ratio, smoking, Tp-e interval, Tp-e/QT ratio

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa No</u>
ÖNSÖZ	ii
ÖZET	iii
İNGİLİZCE ÖZET	v
İÇİNDEKİLER	vii
KISALTMALAR	ix
TABLolar DİZİNİ	xii
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1.1. Sigara hakkında genel bilgi	3
2.1.2. Tütünün kullanım şekilleri	3
2.1.3. Sigaranın içeriği	4
2.1.4. Sigaranın kardiyovasküler sistem üzerine etkisi	5
2.1.5. Sigaranın vasküler yapılar üzerine etkileri	6
2.1.6. Sigaranın Hematolojik Etkileri	7
2.1.7. Sigaranın Metabolik Etkileri	8
2.2. Maraş otu	9
2.2.1. Maraş otu ile ilgili yapılmış çalışmalar	9
2.3. Kardiyak otonom sinir sistemi	11
2.3.1. Otonom bozukluklar	12
2.4. Kalp hızı değişkenliği	13
2.4.1. Tanım	13
2.4.2. Ölçüm yöntemleri ve Parametreleri	14
2.4.3. Zamana bağlı ölçümler	15
2.4.4. Frekans Bağımlı Ölçümler	16
2.4.5. Kalp Hızı Değişkenliği hakkında yapılmış çalışmalar	17
2.4.5.1 Koroner Arter Hastalığı	17
2.4.5.2 Diabetes Mellitus	17
2.4.5.3 Esansiyel Hipertansiyon	18
2.4.5.4 Sol Ventrikül Hipertrofisi	18

2.4.5.5 Kronik obstrüktif akciğer hastalığı	18
2.4.5.6 Kronik böbrek yetmezliği	18
2.4.5.7 Kronik karaciğer hastalığı	19
2.4.5.8 Diyastolik kalp yetmezliği	19
2.4.5.9 Tiroide Hastalıkları	19
2.4.5.10 Kardiyovasküler İlaçlar	19
2.5. Kalp Hızı Toparlanması	20
2.5.1 Tanım	20
2.5.2 Kronotropik Yanıt İndeksi (KYİ) ve Kronotropik Yetersizlik	20
2.5.3 Kalp Hızı Toparlanması ile Yapılmış çalışmalar	20
2.5.3.1 Koroner Arter hastalığı	21
2.5.3.2 Diabetes Mellitus	21
2.5.3.3 Sistolik Kalp Yetersizliği	22
2.5.3.4 Esansiyel Hipertansiyon	22
2.5.3.5 Koroner Arter Ektazisi	22
2.5.3.6 Koroner Yavaş Akım	22
2.5.3.7 Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı	23
2.5.3.8 Pulmoner Hipertansiyon	23
2.6. Sistemik İnflamasyon	23
3. GEREÇ VE YÖNTEMLER	26
3.1. Hastalar ve çalışma dizaynı	26
3.2. Biyokimyasal analiz	26
3.3 Elektrokardiyografi (EKG)	27
3.4. Ekokardiyografik inceleme	27
3.5. 24 Saatlik Ritim Holter Analizi	28
3.6. “Treadmill” Egzersiz Testi	28
3.6. İstatistikî yöntemler	29
4. BULGULAR	30
5. TARTIŞMA	35
6. KISITLAMALAR	39
7. SONUÇ	39
8. KAYNAKLAR	40

KISALTMALAR

EKG: Elektrokardiyografi

KHT: Kalp hızı toparlanması

KHD: Kalp hızı değişkenliği

DSÖ: Dünya sağlık örgütü

IARC: Uluslararası Kanser Araştırma Örgütü

CO: Karbon monoksit

NO: Nitrik oksit

LDL: Düşük dansiteli lipoprotein

HDL: Yüksek dansiteli lipoprotein

KHTİ: Kalp hızı toparlanması indeksi

PS: Parasempatik sistem

SS: Sempatik sistem

MI: Miyokart enfarktüsü

NN: Normal-normal

SDNN: NN intervallerinin standart deviasyonu

SDANN: Ortalama kısa süreli NN intervallerinin standart deviasyonu

RMSSD: Komşu NN intervallerinin arasındaki farkların karelerinin toplamı alındıktan sonra ortalamasının karekökü

SDSD: Komşu NN farklarının standart sapması

NN50: 24 saatlik kayıta arasında 50 msn den daha fazla fark olan ardışık NN interval çiftinin sayısı

pNN50: NN50 sayısının total NN interval sayısına oranı

HF: Yüksek frekans

LF: Düşük frekans

VLF: Çok düşük frekans

TP: Toplam güç

KOAH: Kronik obstrüktif akciğer hastalığı

KBY: Kronik böbrek yetmezliği

AKÖ: Ani kardiyak ölüm

DKY: Diyastolik kalp yetmezliği

BB: Beta blokörler

KYİ: Kronotropik Yanıt İndeksi

KY: Kronotropik Yetersizlik

KAH: Koroner arter hastalığı

DM: Diabetes mellitus

EHT: Esansiyel hipertansiyon

PH: Pulmoner hipertansiyon

CRP: C-reaktif protein

IL-6: İnterlökin-6

TNF- α : Tümör nekrozis faktör- α

IL-1: İnterlökin-1

GGT: Gama-glutamil-transferaz

N/L: Nötrofil lenfosit oranı

SVKİ: Sol ventrikül kütle indeksi

E: Konvansiyonel Doppler Trans mitral E hızı

A: Konvansiyonel Doppler Trans mitral A hızı

E/A: Konvansiyonel Doppler Trans mitral E hızının A hızına oranı

S_m : Doku Doppler Sistolik miyokardiyal velosite

E_m : Doku Doppler Erken miyokardiyal diyastolik velosite

A_m : Doku Doppler Geç miyokardiyal diyastolik velosite

E/E_m : Konvansiyonel Doppler E dalgası hızının (E), doku Doppler erken miyokardiyal diyastolik hızına (E_m) oranı

KHT1: İstirahat fazının 1. dakikasındaki Kalp hızı toparlanması

KHT2: İstirahat fazının 2. dakikasındaki Kalp hızı toparlanması

KHT3: İstirahat fazının 3. dakikasındaki Kalp hızı toparlanması

VKİ: Vücut kitle indeksi

VYA: vücut yüzey alanı

KB: Kan basıncı

SV: sol ventrikül

SVDSÇ: SV diyastol sonu çapı

EF: Ejeksiyon fraksiyonu

SA: Sol atriyum

WBC: Beyaz kan hücreleri

TG: Trigliserit

sPAB: Sistolik pulmoner arter basıncı

Sağ V: Sağ ventrikül

QTmaks: Maksimum QT süresi

dQTmaks: Düzeltilmiş maksimum QT süresi

QTmin: Minimum QT süresi

dQTmin: Düzeltilmiş minimum QT süresi

QTd: QT dispersiyonu

dQTd: Düzeltilmiş QT dispersiyonu

Tp-e: T dalgasının piki ile sonu arasındaki süre

dTp-e: Düzeltilmiş Tp-e süresi

Tp-e/QT: Tp-e'nin QT'ye oranı

METs: Metabolik eşdeğerlilikleri

OTH: Ortalama trombosit hacmi

TABLolar DİZİNİ

	<u>Sayfa no</u>
Tablo 1 Sigara dumanındaki bazı maddeler	5
Tablo 2 Ciddiyetine Göre Gruplandırılmış Otonom Bozukluklar	13
Tablo 3 Kalp hızı değişkenliğinin zaman-alan yönteminde değerlendirilen parametreleri	15
Tablo 4 Kalp hızı değişkenliğinin frekans-alan yönteminde değerlendirilen parametreleri	16
Tablo 5 Kalp hızı değişkenliği parametrelerinin normal değerleri	17
Tablo 6 Çalışmaya alınan grupların demografik, klinik, ekokardiyografik ve laboratuvar parametreleri	30
Tablo 7 Çalışma gruplarının konvansiyonel Doppler ve doku Doppler ekokardiyografik parametreleri	31
Tablo 8 Çalışma gruplarının elektrokardiyografik parametreleri	32
Tablo 9 Çalışma gruplarının eforlu EKG ve kalp hızı toparlanması parametreleri	33
Tablo 10 Çalışma gruplarının 24 saatlik ritim holter EKG bulguları ve kalp hızı değişkenliği parametreleri	34

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Tütün, *Nicotiana* cinsinin *Nicotiana tobaccum L.* ve *Nicotiana rustica L.* gibi bazı türlerine ait yaprakların işlenildikten sonra farklı formlarda kullanılması suretiyle tüketilen bir bitkidir.

Tütün kullanımının en yaygın şekli sigara olup dumansız tütün şekillerinin kullanımı da giderek artmaktadır. Dünyanın bir çok yerinde çeşitli dumansız tütün formları tüketilmekle birlikte yurdumuzda Güney Doğu Anadolu Bölgesi'nde özellikle Kahramanmaraş, Gaziantep ve Adıyaman illerinde *Nicotiana rustica L.*(deli tütün) bitkisinden elde edilen dumansız tütün formu olan Maraş otu yaygın olarak kullanılmaktadır. Maraş otu kullanımının sigara gibi bağımlılık yapıcı etkisi olduğu bilinmektedir.

Sigara en önemli modifiye edilebilir kardiyovasküler risk faktörlerinden biridir. Sigara, biyokimyasal ve hemodinamik olarak birçok olumsuz etki ile ateroskleroza sebep olmakta ve hastalığın sürecini hızlandırmaktadır. Ayrıca sigara, hipertansiyon, inme ve periferik arter hastalığı için de ciddi bir risk faktörü olarak kabul edilmektedir.

Sigaranın kardiyovasküler sistem üzerine olumsuz etkilerini bildiren birçok çalışma mevcut olmasına rağmen dumansız tütün kullanımı konusunda yeterli çalışma bulunmamaktadır. Toplumda Maraş otunun sigaraya göre daha az zararlı olduğu inancı vardır. Hatta Maraş otu özellikle sigarayı bırakmada yardımcı olarak kullanılmaktadır. Ancak Maraş otunun da en az sigara kadar kardiyovasküler sistem üzerine olumsuz etkileri olabilir.

Otonom disfonksiyonun kalbi etkileyen tipine kardiyak otonom disfonksiyon adı verilir. Kardiyak otonomik disfonksiyonun kardiyovasküler mortalite artışı ile ilişkili olduğu ve hayatı tehdit eden aritmileri tetiklediği pek çok çalışmada gösterilmiştir. Eforlu Elektrokardiyografi (EKG) testi ile hesaplanan kalp hızı toparlanma (KHT) indeksleri ve 24 saatlik ritim holter EKG ile ölçülen kalp hızı değişkenliği (KHD) indeksleri ile kardiyak otonomik fonksiyonlar değerlendirilebilmektedir. Bu testlerin poliklinik koşullarında yapılabilmesi, hospitalizasyon gerektirmemesi, girişimsel olmaması, ucuz, tekrarlanabilir olması klinik açıdan önemli özellikleridir.

Diabetes mellitus, koroner arter hastalığı , kalp yetmezliği , hipertansiyon, kronik obstrüktif akciğer hastalığı, romatoid artrit, sistemik lupus eritamatozis gibi inflamatuvar hastalıklar ve sigara kullanımının otonomik disfonksiyona neden olduğu bilinmektedir. Vücutta inflamatuvar aktiviteyi yansıtan belirteçlerin kardiyak otonomik disfonksiyonu olanlarda arttığı çalışmalarda gösterilmiştir. Bu bağlamda kardiyak otonomik disfonksiyonu gösteren testler inflamasyonu göstermesi açısından da öne çıkmaktadır.

Literatürde sigara kullanımının iskemik kalp hastalıkları için önemli bir risk faktörü olduğu genel kabul görmüş bir gerçektir. Bununla birlikte, sigara kullanımının parasempatik sinir sistemi aktivitesini azaltıp sempatik sinir sistemi aktivitesini artırarak kardiyak otonomik disfonksiyona neden olduğu gösterilmiştir. Ancak dumansız tütün olarak bilinen Maraş otu kullanımının kardiyak otonom fonksiyonları nasıl etkilediğini araştıran çalışmaya literatürde rastlanmamıştır. Bu amaçla, KHD ve KHT indekslerini kullanarak Maraş otu kullanımının kardiyak otonom sinir sistemi üzerindeki etkisini araştırdık. Bulgularımızı sigara içenler ile ve tütün bağımlısı olmayan sağlıklı gönüllüler ile karşılaştırdık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1.1. Sigara Hakkında Genel Bilgi

Tütün (*Nicotiana tabacum*) bitkisinden üretilen ve yaygın olarak tüketilen sigaranın dumanında kanserojen veya toksik özelliğe sahip 4700'ün üzerinde zararlı madde bulunmuştur. Bunlar arasında nikotin, kotin, karbon monoksit, hidrojen siyanür, nitrik oksit, kadmiyum, çinko, katran, çeşitli oksidanlar ve peroksidanlar sayılabilir (1). Sigara dumanı katran (partikül) fazı ve gaz fazı olmak üzere ikiye ayrılır. Sigaranın gaz ve katran fazı büyük oranda serbest radikaller içermektedir. Serbest radikaller lipid peroksidasyonu yapar ve birçok hastalığın oluşumuna sebep olmaktadır (2).

Sigara kullanımı erken yaşta ölümlerin ve önlenemez hastalıkların en önemli nedenlerindedir. Tüm dünyada koroner arter hastalıkları ve kanser sebepli ölümlerin %80'i sigara içimine bağlıdır. Sigara iskemik kalp hastalıkları, kronik akciğer hastalıkları, ateroskleroz ve kanser gibi bir hastalık grubunun oluşumundan sorumlu tutulan önemli bir risk faktörüdür (3-4). Sigara içilen ortamlarda bulunan kişilerde de aynı risk oluşmaktadır.

2.1.2. Tütünün Kullanım Şekilleri

Tütün, insanlar tarafından tanınmasından günümüze kadar geçen zaman içinde çeşitli şekillerde kullanılmıştır (5).

1- Tütünün doğrudan doğruya dumansız olarak kullanım şekilleri: Çiğneme, enfiye, nikotin preparatları halinde (nikotin suyu, sakızı, lolipopu, bandı, tableti, granülleri, spreyi, elektronik sigara) kullanımı.

2- Tütünün yanmasından oluşan dumanın kullanım şekilleri: Tütsü, sigara, puro, pipo, nargile şeklinde kullanımı.

3- Tütünün başka amaçlarla sanayide kullanımı: Tohumundan yağ çıkarılır. Gübre olarak kullanılır. Selüloz sanayinde kağıt elde etmek için kullanılır. Böcek ilacı olarak kullanılır. Yapraklarından nikotin çıkarılır. Çiçekleri esans ve kolonya üretiminde kullanılır. Külünden potasyum karbonat elde edilir.

Tütün çeşitli şekillerde kullanılmasına rağmen dünyada en çok keyif verici olarak kullanılmakta ve ekonomide bu özelliği ile yer almaktadır. Günümüzde tütün denince akla sigara gelmektedir (5).

2.1.3. Sigaranın İçeriği

Sigara dumanı içinde farmakolojik olarak aktif, antijenik, sitotoksik, mutajenik ve karsinojenik olan 4000'den fazla madde içerir (Tablo 1) (6). Sigara içen ve içmeyen kişiler üzerinde yapılan uzun epidemiyolojik çalışmalar sonucunda Dünya Sağlık Örgütüne (DSÖ) bağlı Uluslararası Kanser Araştırma Örgütü (International Agency for Research on Cancer (IARC))'in 2003 yılında yayınladığı raporda sigara dumanı Grup 1 karsinojen olarak sınıflanmıştır (7). Sigara dumanı iki faza ayrılmaktadır; partikül ve gaz fazı. Cambridge glass-fiber filtresi kullanılarak sigara dumanının her iki fazı tanımlanmıştır. Partikül fazı cam fiber filtreden sigara dumanı geçerken içine hapsolan kısımdan, gaz fazı ise bu filtreden geçen materyalden oluşmaktadır. Katran, partikül fazının nem ve nikotin ayrıldıktan sonra geride kalan kahverengi yapışkan bir maddedir. Katran karsinojenik olan aromatik hidrokarbonlar içermektedir (8).

Aktif sigara içen kişinin ağızından çektiği dumana ana duman (mainstream), sigaranın yanan ucundan gelen dumana ise yan duman (sidestream) adı verilmektedir. Ana akım dumanının %92-95'i gaz fazındadır ve 1 mL'de 0,3-3,3 milyar parçacık içerir. Sigaranın çevresel etkisinin çoğu (%85) yan dumanından, çok az bir bölümü ise ana dumandan oluşmaktadır. Yan duman ana duman ile karşılaştırıldığında çok yüksek seviyede toksik gaz bileşeni içermektedir (9). Partikül fazının her gramında 10-17'den, gaz fazında ise 10-15'ten fazla serbest radikal bulunmaktadır (9).

Sigaradaki hangi maddenin hangi hastalıkla ilişkili olduğu kesin olarak bilinmemekle birlikte sigara bileşenlerinin farmakolojik özelliklerine dayanarak elde edilmiş veriler mevcuttur. Kardiyovasküler hastalıklar ile karbonmonoksit (CO), nikotin ve serbest yağ asitleri ilişkili bulunmuştur. CO hipoksiye neden olarak miyokardı doğrudan hasara uğratmaktadır (6). Nikotin fizyolojik dozlarda nabız artışına, periferik ve koroner vazokonstriksiyona yol açması ve pıhtılaşma üzerine etkili olması nedeni ile iskemik kalp hastalığı patogenezinde önemli yer tutmaktadır (10). Neoplastik hastalıkların oluşumunda nikotin ve CO'den çok çoğu bilinmeyen karsinojenik maddeler sorumlu tutulmaktadır. Kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH) oluşmasında partikül ve gaz fazındaki birçok bileşenin etkisi ile proteolitik enzimlerin aktive olması, immün mekanizmaların bozulması ve mukosilyer klirensin inhibisyonu etkilidir (11). 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 inhibisyona neden olan sigara komponentleri; aqakrolein, asetaldehit, formaldehit, hidrojen siyanid ve fenoldür. Nikotin mukosilyer klirens üzerine düşük dozda stimulan ve yüksek dozda depresan etki yapmaktadır (11).

Tablo 1. Sigara Dumanındaki Bazı Maddeler (8)

Partikül Fazı	Başlıca etki	Gaz fazı	Başlıca etki
Fenol	İrritan,mutajenik/karsinojenik	Hidrosiyanik asit	İrritan,proinflamatuvar,siliyotoksik
Kresol	İrritan,mutajenik/karsinojenik	Akrolein	İrritan,proinflamatuvar,siliyotoksik
b-Naftilamin	Mutajenik/karsinojenik	Amonyak	İrritan,proinflamatuvar,siliyotoksik
Benzo(a)piren	Mutajenik/karsinojenik	Nitrosaminler	Mutajenik/karsinojenik
Katekol	Mutajenik/karsinojenik	Hidrazin	Mutajenik/karsinojenik
İndol	Tümör hızlanması	Vinil klorid	Mutajenik/karsinojenik
Karbazol	Tümör hızlanması		
Tar (katran)	Mutajenik/karsinojenik	Karbon-monoksit	Oksijenin hemoglobine bağlanmasını bozar
Nikotin	Doza bağımlı uyarıcı veya parasempatik N-kolinerjik reseptörler üzerine depresör	Nitrojen Oksitler	İrritan,proinflamatuvar,siliyotoksik
Aromatik hidrokarbonlar	Mutajenik/karsinojenik	Aldehitler	İrritan,proinflamatuvar,siliyotoksik

2.1.4 Sigaranın Kardiyovasküler Sistem Üzerine Etkileri

Sigara içimi aterosklerotik hastalıkların major nedenlerinden biridir ve yüksek kan basıncı, dislipidemi ile birlikte koroner arter hastalıklarının en önemli üç nedenini oluşturur.

Kardiyovasküler hastalıklar aterosklerozun major komplikasyonları olan koroner kalp hastalıkları, serebrovasküler hastalıklar, abdominal aort anevrizması ve periferik vasküler hastalıklar gibi hastalıkları kapsar.

Sigara içimi ve kardiyovasküler hastalıklar arasındaki ilişki açıkça tespit edilmiştir (12-13). Sigara kullanımının aterosklerotik olayları kötüleştiren ve kardiyovasküler hastalıklara bağlı mortalite ve morbiditeyi artıran fizyolojik, patolojik ve metabolik faktörlerle ilişkili olduğunu gösteren birçok dökümanite edilmiş kanıt mevcuttur. 1990 yılında ABD’de sigaraya bağlı 23,281’i beyin damar hastalığından toplam 179,820 ölüm bildirilmiştir (14). Britanyalı erkek doktorlar çalışmasında, günde 25 ve daha fazla sigara içenlerde, içmeyenlere göre koroner kalp hastalığına bağlı mortalite 2-3 misli fazla bulunmuştur (15).

Daha da fazlası sigarayı bırakma, azalmış mortalite ve morbidite ile bağlantılıdır. Sigarayı bırakan erkeklerde bırakmayanlara göre akım aracılı dilatasyon fonksiyonunun daha iyi olduğu ve endotel fonksiyonunun düzeldiği gösterilmiştir (16).

2.1.5. Sigaranın Vasküler Yapılar Üzerine Etkileri

Sigara dumanında bulunan 4000’den fazla olduğu tahmin edilen kimyasal etkenlerin birçok kardiyovasküler etkileri mevcuttur (13). Bu maddelerin kardiyovasküler hastalıklarda semptomları ağırlaştırır ateroskleroz gelişimini ve progresyonunu sağladığı tanımlanmıştır. Sigara içmenin vasküler endotele zarar verdiği ve endotelial hasarında aterosklerozun gelişmesine sebep olduğu gösterilmiştir (17).

Ateroskleroz arterlerin mekanik olarak daralması ile sonlanan patolojik bir süreçtir. Bu süreç endotelial hücre hasarlanması, endotelial düz kas hücre proliferasyonu, makrofaj aktivitesi, köpük hücre gelişimi, plak gelişimi ve plak kalsifikasyonunu kapsar. Lezyonların progresyonu, metabolik ve fizyolojik süreçleri ve bunlara ek olarak patolojik değişiklikleri kapsar (18). Regresyon ve reversibilite kardiyak risk faktörlerinin değiştirilmesi ile birlikte bazı hayvan modellerinde ve yeni olarak insan koroner arterlerinin anjiyografik çalışmalarında gösterilmiştir (19).

Sigara dumanının inhalasyonu ve nikotin maruziyetinin açıkça tespit edilmiş hemodinamik etkileri mevcuttur. Akut fizyolojik etkiler son inhalasyondan sonra yaklaşık 15 dakika içerisinde başlar. Major fizyolojik cevaplar sempatik sinir sistemi aktivasyonu ile

ilişkili olarak kalp hızı, kan basıncı, kardiyak outputta artış ve bunların sonucu olarak artmış miyokardiyal oksijen ihtiyacını kapsar. Sigara kullananların vazospastik anjina riski kullanmayanlara göre 20 kat artmıştır (13).

Daha önceden açıklanan fizyolojik değişikliklerin primer stimulanın nikotin olduğu düşünülmektedir (13). Nikotin adrenal organ ve diğer kromofin dokulardan epinefrin, hipotalamus ve adrenarjik sinapslardanda nörepinefrin salınımı uyarır (13). Sonuç olarak periferik direnç ve arteryel basınç artar. Kalp hızı katekolamin salınımı ve direk kronotropik etkiler ile artar (20).

Sigara içimi akut olarak periferik direnci, kan basıncını ve muhtemelen koroner kan akımı artırarak miyokardiyal oksijen ihtiyacını artırır. Koroner kan akımı hakkındaki çalışmalar net değildir. Hayvan deneyleri koroner kan akımında değişiklik ya da azalma yapmadığını göstermiştir (13).

Karbonmonoksit sigara dumanının %3-6'sını teşkil eder (13). Karbon monoksit hemoglobine yüksek afinite ile bağlanır ve karboksihemoglobin seviyelerini artırır. Böylece kanın oksijen taşıma kapasitesini azaltır. Yapılan çalışmalar düşük seviyelerde bile karbonmonoksit maruziyetinin miyokardiyal iskemiye kötüleştirdiğini göstermiştir (20).

Sigara ile inme arasında güçlü bir ilişki vardır ve bu sigara miktarı ile doğru orantılı olarak artmaktadır. Sigara içenlerde, içmeyenlere göre 1,5-3 misli daha fazla SVO görülmektedir (21-22) .

2.1.6. Sigaranın Hematolojik Etkileri

Sigara kullanımının hematolojik sistem üzerinde hem akut hem de kronik etkileri mevcuttur. Muhtemelen tromboz gelişimi kardiyovasküler hastalıklara zemin hazırlayan temel nedendir. Koroner arter trombozu ile ilişkili olan hematolojik faktörler; değişmiş prostoglandin üretimi, platelet aktivasyonu, fibrinojen ve plazminojen düzeyleri ve hemoglobinin azalmış oksijen taşıma kapasitesidir. Platelet aktivasyonunun, tromboz gelişiminin başlatılmasında ve platelet kaynaklı faktörlerinin ateroskleroz gelişimindeki rolüne bağlı olarak vasküler sendromlarda primer rol oynadığı düşünülmektedir.

Platelet aktivitesi ve yaşam süresinin kronik sigara kullanımı ile ters etkilendiği görülmektedir (23). Platelet agregasyonu sigara içimi ile birlikte akut olarak artmaktadır (23-

24). Çalışmalar sigara dumanının endotel hücreleri tarafından prostosiklin üretimini azalttığını ve Nitrikoksit (NO) yıkımının arttığını göstermiştir ve bu in vivo olarak artmış tromboz oluşumunu açıklayabilir.

Platelet adezyonunu, agregasyonu ve yaşam süresi sigara dumanına maruz kalınmasından ve katekolamin salınımından etkilenir. Sigara kullananlarda platelet ömrü kısalmıştır ve bunun platelet aktivasyonunun indirekt göstergesi olduğu düşünülmektedir (18). Sigara akut ve kronik olarak siklooksijenazı inhibe eder. Buna bağlı olarak prostosiklin inhibisyonu ve sonuçta tromboksan biyosentezinde artışa neden olur (25). Prostosiklin platelet agregasyonun potansiyel bir inhibitörüdür ve sigara kullananlarda sonuçta gözlenen prostosiklin azalışı endotelyumda inhibe edilmemiş trombosit agregasyon riskinde artışa neden olur (26). Sigara plateletlerden düz kas hücre proliferasyonunu ve miyositlerin intimaya migrasyonunu artıran faktörlerin salınımına neden olur. Trombosit fonksiyonlarındaki bu kronik değişiklikler vasküler sistem hastalıkların gelişimini hızlandırır (18).

Tromboz oluşumunda rol oynayan diğer hematolojik faktörler de sigara ile ilişkilidir. Sigara kullanımı ile birlikte plazma vizkozitesi ve fibrinojen düzeyleri artar, kırmızı hücre elastikiyeti ve plazminojen düzeyleri azalır (27). Fibrinojen ve faktör VII düzeyleri sigara kullananlarda artıp sigarayı bırakanlarda azalır (27).

2.1.7. Sigaranın Metabolik Etkileri

Sigara kullanımı aterogenezi artıran lipoprotein dağılımında değişiklikler ve diğer metabolik faktörlerle ilişkilidir. Sempatik sinir sisteminin nikotin ile uyarılması plazma serbest yağ asitleri ve düşük dansiteli lipoproteinleri (LDL) artışı ile sonuçlanır (28). Bir de kolesterol ve trigliserit metabolizmasında önemli bir faktör olan lipoprotein lipazı etkileyerek lipoprotein metabolizmasında indirekt bir etki oluşturur. Sigara yüksek dansiteli lipoprotein (HDL) seviyesini düşürerek bu lipoprotein anti-aterojenik etkinliğini azaltır (18,29). Bu etkilerle birlikte sigara kullanımı endotel hücre hasarını artırır ve vasküler tamir mekanizmasını bozar.

Sigara kullanımının kardiyovasküler yan etkileri plazma serbest yağ asitleri, kortizol, büyüme hormonu, antidiüretik hormon ve glukoz daki artışı kapsayan diğer metabolik

etkilerine de bağlıdır (13). Sigaranın kardiyak risk artışı ile birlikte olan artmış santral obezite ile ilişkisi mevcuttur (30).

Kadınlarda sigara içimi erken menapozla ilişkilidir ve bu kardiyovasküler hastalık riskinde artışa neden olabileceğini düşündürmektedir (25).

Çalışmalarda sigara içenlerle birlikte yaşayan, sigara içmeyen kişilerde, pasif içiciliğin kalp hastalığı riskini %30 artırdığı saptanmıştır (31). Sonuçta bu konudaki çalışmalar pasif olarak sigara dumanı soluyanlarda HDL-kolesterol seviyesinin düştüğünü, fibrinojen seviyesinin arttığını göstermiştir. Aktif sigara HDL-kolesterolü düşürmektedir (29).

2.2. Maraş Otu

Maraş otu veya ağız otu (*Nicotiana rustica* linn), Kahramanmaraş ve çevresinde oldukça fazla sayıda tiryakisi bulunan bir tütün çeşididir. Maraş otu; yörede deli tütün olarak da adlandırılan bitkinin yaprakları toz haline getirildikten sonra meşe, ceviz, ve asma çubuğundan elde edilen kül 1/2 veya 1/3 oranında katılarak birlikte ezilir ve hafif nemlendirilerek hazırlanır. Tütünün hazırlanması esnasında karıştırılan külün, ortamı alkali yaparak ağız mukozasından emilimi kolaylaştırdığı düşünülmektedir. Çoğunlukla sigarayı bırakmak için başlanan, ancak sonrasında bağımlılık oluşturan bir dumansız tütün tüketimidir (30).

2.2.1. Maraş otu ile ilgili yapılmış çalışmalar

Maraş otu kullanımının kanserojenik etkisi, ağız sağlığı, solunum sistemi, kardiyovasküler sistem üzerine etkisi, immünolojik, biyokimyasal ve hematolojik parametreler üzerine etkisi çok çeşitli çalışmalarla araştırılmıştır. Özellikle 15 yıl ve üzeri Maraş otu kullanımının ağız kanseri riskini arttırdığı bildirilmiştir (31).

Maraş otu kullanımının sitogenetik etkilerinin araştırıldığı çalışmada, kontrol grubuna göre Maraş otu kullananlarda sister chromatid exchange miktarında artış gözlenirken, total sister chromatid exchange miktarının en fazla sigara içenlerde artmış olduğu bildirilmiştir (32).

Maraş otu kullanımının ağız mukoza hücrelerinde sayısal ve yapısal kromozom düzensizliklerinin indirekt göstergesi olarak kabul edilen mikronükleus düzeyine etkisi

araştırılmıştır. Çalışma sonuçlarına göre en fazla mikronukleus değeri Maraş otu kullananlarda gözlenmiştir. Aynı şekilde sigara içenlerde de mikronukleus değeri kontrol grubuna oranla daha fazla bulunmuştur. Maraş otunun sigaradan daha fazla oranda mikronukleus oluşumunu indükleyici etkisi olduğu belirtilmiştir (33,34).

Maraş otunun insan idrarındaki nikotin belirleyicisi olan kotinin düzeyi üzerine olan etkisi araştırılmıştır. Toplam 56 birey üzerinde yapılan çalışma sonuçlarına göre Maraş otu kullananların idrarlarındaki kotinin düzeyinin, sigara kullananlara oranla üç kat daha fazla olduğu saptanmıştır (35).

Maraş otu kullanımının hücrel immün sistem parametrelerine olan etkisi araştırılmış ve çalışma sonuçlarına göre Maraş otu kullanımının hücrel immün yanıtı olumsuz yönde etkilediği saptanmış, Maraş otu kullanan kişilerin enfeksiyonlara karşı daha duyarlı olduğu bildirilmiştir (36).

Maraş otu, sigara kullanan ve herhangi bir madde kullanmayan üç grupta kalp diastolik parametreleri ve serum lipit düzeyleri araştırılmıştır. Her üç grupta da ventriküler repolarizasyon parametreleri arasında bir fark bulunmadığı, I. ve II. gruplarda ventrikül erken doluş zamanı kontrol grubuna oranla daha düşük bulunmasına karşılık atriyal doluş zamanı ve deselerasyon zamanının kontrol grubuna oranla daha yüksek bulunduğu bildirilmiştir. Çalışmada Maraş otu kullananların serum lipit düzeylerinin yüksek ve diastolik fonksiyon parametrelerinin kontrol grubuna göre bozulmuş olduğu bildirilmiştir (37).

Maraş otu kullanımının solunum sistemi üzerine olan etkisini araştırılmış ve elde edilen verilere göre Maraş otu kullanımı ile sigara kullanımının aynı etkilere sahip olduğu, her ikisinin de akciğerlerde sistemik bozukluklara neden olabileceği bildirilmiştir (38).

Maraş otu kullanımının solunum yolları ve kardiyovasküler sistem üzerine etkileri 28 Maraş otu kullanıcısı, 24 sigara içen, 18 hem Maraş otu hem de sigara kullanan bireylerin dahil edildiği çalışmada incelenmiş ve Maraş otunun, kullanımı esnasında solunmadığı için solunum yolları üzerine bir etkisinin olmadığı ancak kardiyovasküler sistem üzerine sigara ile eşdeğer etkilere sahip olduğu bildirilmiştir (39).

Maraş otunun insanda oksidatif stres üzerine etkisi incelenmiştir. Oksidatif stresi artırdığı saptanmış ve bu durumun ateroskleroz da dahil olmak üzere bir çok sistemik hastalıklara neden olabileceği belirtilmiştir (40).

Maraş otunun hematolojik parametrelere olan etkisi araştırılmış ve Maraş otu kullananlarda demir ve lökosit düzeyleri yüksek bulunurken, monosit ve trombosit düzeyleri düşük bulunmuştur (41).

Sigara içen ve Maraş otu kullanan kişilerin serum total sialik asit miktarları incelenmiş; total sialik asit miktarları karşılaştırıldığında sigara içen ve Maraş otu kullanan gruplarda, total sialik asit miktarının kontrol grubuna oranla daha yüksek olduğu bulunmuştur (42).

2.3. Kardiyak otonom sinir sistemi

Kardiyovasküler sistemin otonom kontrolü kan basıncı ve kalp hızının ayarlanmasını, insanların postürlerine ve çevrelerine göre oldukça esnek olabilmelerini sağlar. Kardiyovasküler, renal, gastrointestinal ve ısı kontrolünün otonomik iletişimleri, her bir organın ihtiyacına göre düzenlenen metabolik kontrole ilave edilir, böylece tüm organizmanın homeostazi sağlanır ve hastalık gibi stres oluşturan durumlara uyum gerçekleştirilir. Bu sebeple otonom disfonksiyon geliştiğinde etkilenen organın fonksiyonlarında belirgin bozulmalar meydana gelir.

Otonom bozukluklar hastalığın akut veya kronik olmasına, konjenital veya edinsel olmasına, ciddi veya hafif olmasına, etyolojisine ve nadir vakalarda altta yatan genetik anormalliğe göre sınıflandırılabilir.

Kan basıncının insanlarda postür değişikliği ile idame edilmesi, barorefleks olarak isimlendirilen, kan basıncının değişkenliğini azaltma görevi olan nöronların entegre kompleksi ile oluşan bir grup refleksiyle sağlanmaktadır. Bazal olarak, barorefleks tonik olarak sempatik aktiviteyi baskılar ve parasempatik aktiviteyi artırır. Normal sağlıklı bir insanda istirahatta parasempatik tonus baskındır.

Vasküler basınçtaki değişiklikler arteriyel baroreseptörlere uygulanan gerilmeye bir değişikliğe yol açar, bu da aortik depressör ve ilk sinapslarının beyin kökünde nükleus traktus solitarii üzerinde yatan karotit sinüs sinirlerinin deşarj sıklığını değiştirir. Kan basıncı

değiştğinde, baroreseptörlerden gelen bilgi vurudan vuruya entegre olur ve efferent sempatik ve parasempatik aktiviteyi belirler, böylece arteriyel basınçlarda minimal dalgalanmalar yapar.

Kalp ve akciğerlerde kardiyopulmoner reseptörlerden giriş, özellikle volüm değişikliklerine yanıt olarak, vagal afferentler yolu ile nükleus traktus solitarii'ye yansır. Bu reseptörler kimyasal ve aynı zamanda mekanik aktivasyona duyarlıdır ve spinal sempatik afferentler ile spinal korda giriş sağlarlar. Bu reseptörlerin uyarılması bradikardi, vazodilatasyon oluşturur ve kan basıncında düşüş, vazopressin salınımının inhibisyonu ile neticelenir. Kardiyopulmoner reseptörlerin intrakardiyak volüm artışı ile uyarılması, vazopressin ve onun renal sempatik sinir aktivitesi yolu ile, tuz ve su atılımında artış yapar, bu da optimal santral kan hacmi idamesi üzerine önemli bir düzenleyici mekanizmadır.

Barorefleksin sağladığı entegre kan basıncı ve kalp hızı kontrolü anormallikleri, duysal afferentlerden beyin kökündeki santral entegrasyon alanlarına veya efferent efektör nöronlara kadar ayrı ayrı komponentlerin her birinin disfonksiyonu veya yetersizliğinden kaynaklanabilir. Klinik belirtiler sadece tutulan anatomik bölgelere bağlı değildir, ayrıca etkilenen komponentlerin disfonksiyonuna da bağlıdır. Tam barorefleks yetersizliği olan hastalarda kan basıncı ve kalp hızının derin değişkenliği olsa da, anormal kan basıncı ve kalp hızı yanıtına sebep olabilen bir sürü başka hastalık vardır.

2.3.1.Otonom bozukluklar

Otonom bozukluklar, aynı zamanda disotonomiler olarak da tarif edilir, ayakta durur pozisyonda kan basıncı üzerine etkilerine bağlı olarak ayrılabilirler. Birinci grup içerisinde ciddi, her zaman için belirgin ortostatik hipotansiyona sebep olanlar yer alır. Her ne kadar bu bozukluklar nadir olsa da, bazıları belirgin olarak yaşam süresini etkileyebilir. İkinci grup, hafif disotonomiler, daha sıktır ama daha az ciddiyettedirler ve ortostatik hipotansiyon genelde yoktur, ama kalp hızı anormallikleri sık sık dikkat çeker (Tablo 2).

Tablo 2. Ciddiyetine Göre Gruplandırılmış Otonom Bozukluklar

Ciddi disotonomiler – afferent/santral disfonksiyon :
Barorefleks yetmezliği , glossofarengeal nöralji
Ciddi disotonomiler - efferent disfonksiyon :
Edinsel – yaşamın geç döneminde başlamış semptomlar ; Multiple sistem atrofi, Saf otonomik yetersizlik, Otoimmün otonomik yetmezlik, Otonom nöropati (diabet, amiloid, renal yetmezlikle ilişkili, vitamin B 12 eksikliği, paraneoplastik sendromlar, idiopatik) ,Guillain Barre sendromu
Konjenital- doğumdan bu yana var olan semptomlar ; Dopamin beta-hidroksilaz eksikliği
Hafif disotonomiler :
Postural taşikardi sendromu, Nöral aracılı senkop, Norepinefrin taşıyıcı eksikliği, İlaçlar (norepinefrin taşıyıcı blokerleri), Yatak istirahati

Otonom hastalıkları ayırt etmek için uygulanan sempatik adrenerjik, sempatik kolinerjik ve otonom sinir sisteminin parasempatik dallarını değerlendiren çok çeşitli otonom test mevcuttur. KHD ve KHTİ kardiyak otonom disfonksiyonu değerlendiren önemli testlerdir. Bu iki testin bozukluğu kardiyovasküler morbidite ve mortaliteyi artırdığı bildirilmiştir. Sigara kullanımının otonomik sinir sistemi ve iskemik kalp hastalıkları üzerindeki olumsuz etkileri kanıtlanmıştır . Sigara kullanımı parasempatik sinir sistemi aktivitesini azaltıp , sempatik sinir sistemi aktivitesini artırarak otonomik disfonksiyona sebep olmaktadır. Maraş otu kullanımının KHD ve KHTİ üzerine etkisini dolayısıyla kardiyak otonom disfonksiyon üzerine etkisini araştıran bir çalışma bulunmamaktadır.

2.4. Kalp Hızı Değişkenliği

2.4. 1. Tanım

Kalp hızı değişkenliği; kalp hızında atımdan atıma görülen değişikliklerdir. İstirahatta, sağlıklı kişilerde elektrokardiyografide (EKG) R-R intervallerinde periyodik varyasyonlar saptanır. Respiratuar sinüs aritmisi, inspirasyon ve ekspirasyonla ilişkili periyodik ritmik dalgalanmalardır. İspirasyonla kalp hızı artar, ekspirasyonla azalır. Respiratuar sinüs aritmisi kalbin vagal kontrolünün belirleyicisi olarak kullanılmaktadır.

Sinüs nod üzerindeki vagal uyarı ekspirasyonla ortaya çıkar, inspirasyonla azalır (43). Kalp hızındaki değişikliklerin başlıca nedeni otonom tonus değişiklikleridir. Parasempatik sistem (PS) etkisini reseptör kavşağında asetilkolin, sempatik sistem (SS) ise epinefrin ve norepinefrin salınımıyla göstermektedir. Sempatik uyarı sonucu pozitif inotropik ve kronotropik cevap gelişirken, parasempatik uyarı ile negatif inotropik ve kronotropik uyarı gelişir. İstirahatta her iki otonom sistem aktif iken vagal etki baskındır (44). Bu nedenle dinlenme anında KHD, vagal modülasyona bağlı olarak gelişmektedir (45). Ayağa kalkma ve egzersiz durumunda sempatik tonus artmakta, parasempatik tonus azalmaktadır (46,47).

Kalp hızı değişkenliği kalp üzerindeki sempatik ve parasempatik aktivite dengesini yansıtır. Frekans ve zamana dayalı olmak üzere iki şekilde analiz edilir. 5 dakikalık kısa veya 24 saatlik uzun süreli EKG kayıtları üzerinden yapılabilmektedir. Girişimsel olmayan basit bir testtir. 1965 yılında fetal distressin kalp hızında bir dalgalanma oluşturmasının gözlemlenmesinden sonra KHD klinikte kullanılmaya başlanmıştır (48). 1977 yılında yapılan bir çalışmada miyokart infarktüsü (MI) sonrası KHD düşük olan hastalarda mortalitenin daha yüksek olduğu gösterilmiş (49). Bundan sonra araştırmacılar kalp hızı değişkenliğini ölçmek için yeni yöntemler geliştirmişlerdir.

Kalp hızı değişkenliği, kardiyolojik birçok çalışmada kullanılmasına rağmen, KHD'nin kullanılması pratikte iki klinik durumda olmaktadır. Kalp hızı değişkenliğinin azalması, akut MI sonrası riskin ve diyabetik nöropatinin erken belirleyicisi olarak kullanılmaktadır.

2.4.2. Ölçüm yöntemleri ve Parametreleri

Kalp hızı değişkenliği, başlangıçta R-R intervallerinin el ile işaretlenerek ölçülmesi yoluyla değerlendirilmiştir (49). Günümüzde ölçümler dijital sistemlerle yapılmaktadır. Kalp hızı değişkenliği EKG monitörizasyonu yapılarak zamana ve frekansa dayalı olmak üzere iki yöntemle ölçülür. Kalp hızı değişkenliği ölçümünde ilk basamak, yüzey EKG'sinde ölçülen ardışık R dalgalarının analizidir. R dalgaları kullanıldığı için anormal vuruların (erken vuru gibi) kayıttan temizlenmesi gerekmektedir. Eğer kaydedilen R dalgalarının %85 ve daha fazlası normal R vurusu ise ölçüm geçerli kabul edilir. EKG kayıtları yapıldıktan sonra özel bilgisayar aracılığıyla istatistiksel metotlarla birlikte KHD parametreleri hesaplanabilmektedir. Kalp hızı değişkenliği ölçümü genellikle holter monitörizasyon esnasında elde edilen kayıtlar kullanılarak yapılır (50).

2.4.3. Zamana bağılı ölçümler

En basit ölçüm, zamana dayalı olan yöntemdir. Bu yöntemde, herhangi bir zamandaki kalp hızı ve normal kompleksler arasındaki intervaller incelenir. Devamlı bir EKG kaydında her bir QRS kompleksi taranır ve bu kompleksler normal-normal (NN) intervaller olarak adlandırılır. Aynı zamanda anlık kalp hızı da ölçülür. Zamana bağılı değişkenler; ortalama NN intervali, ortalama kalp hızı, en uzun ve en kısa NN intervali arasındaki fark ve gündüz-gece kalp hızı arasındaki farkı içerir. Diğer zamana dayalı ölçümler ise solunum, tilt, valsalva manevrası ve fenilefrin infüzyonuna sekonder anlık kalp hızındaki değişimlerdir (51). Kompleks istatistiksel zamana dayalı ölçümlerin hesaplanması iki grupta incelenir; 1. NN intervalleri veya anlık kalp hızının direk ölçülmesi, 2. NN intervalleri arasındaki farklılıkların ölçülmesi (bu metot istirahat, uyku gibi farklı aktivitelerdeki KHD'nin karşılaştırılmasını sağlar) (52).

En basit değişken NN intervallerinin standart deviasyonunun (SDNN) hesaplanmasıdır. SDNN, kayıt süresindeki tüm siklik komponentleri yansıtır. Pratikte farklı sürelerde alınan kayıtlardaki SDNN ölçümlerini karşılaştırmak uygun değildir. Kısa süreli 5 dakikalık ve uzun dönem 24 saatlik kayıtlar uygun seçeneklerdir (51,52). SDANN, ortalama kısa süreli (genellikle 5 dakikalık) NN intervallerinin standart deviasyonudur. 5 dakikalık döngülerde kalp hızı değişikliklerini tahmin eder (51,52). RMSSD, Komşu NN intervallerinin arasındaki farkların karelerinin toplamı alındıktan sonra ortalamasının kareköküdür. NN50, 50ms'den uzun süreli ardıl NN intervalleri arasındaki fark, pNN50 ise bu farkın total NN interval sayısına bölünmesidir (51,52). En sık kullanılan zaman-alan analiz ölçümleri Tablo 3'de gösterilmiştir.

Tablo 3. Kalp Hızı Değişkenliğinin Zaman-Alan Yönteminde Değerlendirilen parametreleri.

Parametre	Birim	Tanım
SDNN	msn	Tüm NN intervallerinin standart sapması
SDANN	msn	5 dakikalık segmentlerin ortalama NN intervallerinin standart sapması
RMSSD	msn	Komşu NN intervallerinin arasındaki farkların karelerinin toplamı alındıktan sonra ortalamasının karekökü
SDSD	msn	Komşu NN farklarının standart sapması
NN50	msn	24 saatlik kayıta arasında 50 msn den daha fazla fark olan ardışık NN interval çiftinin sayısı
pNN50	%	NN50 sayısının total NN interval sayısına oranı

2.4.4. Frekans Bağımlı Ölçümler

Bu yöntem kalp hızı sinyallerini frekans ve yoğunluklarına göre ayırır. Değişik frekanslardaki periyodik kalp hızı dalgalanmalarından faydalanılarak kalp hızındaki tüm değişme miktarları hakkında bilgi edinilir. Güç spektral yoğunluk (power spectral density = PSD) analizi kullanılarak frekans bazında yapılan ölçümler 0–0,5 Hz arasında değişen 5 frekans bandından oluşur (53,54). Bu frekans bantları ve özellikleri Tablo 4’de özetlenmiştir. PSD’yi hesaplamak için parametrik ve nonparametrik olmak üzere 2 metot kullanılmaktadır (53). Parametrik olmayan metot; kullanılan algoritmin basitliği ve işlemin hızlı olması nedeni ile tercih edilir.

Tablo 4. Kalp Hızı Değişkenliğinin Frekans-Alan Yönteminde Değerlendirilen Parametreleri

Parametre	Birim	Tanım	Frekans aralığı
TP	msn ²	Tüm NN intervallerinin varyansı	≤0.4 Hz
VLF	msn ²	VLF aralığındaki band	0,03-0,4 Hz
LF	msn ²	LF aralığındaki band	0,04-0,15 Hz
HF	msn ²	HF aralığındaki band	0,15-0,4 Hz
LF/HF	msn ²	LF(msn ²)/HF(msn ²)	

HF: Yüksek frekans, LF: Düşük frekans, VLF: Çok düşük frekans, TP: Toplam güç

Bu frekans bantlarından en sık LF, HF ve bunların oranı (LF/HF) kullanılmaktadır. HF’nin artması parasempatik etkiyi, LF’nin artması ise sempatik etkiyi göstermektedir (50). Sağlıklı bireylerde LF/HF, sempatik ve vagal tonus arasındaki dengeyi göstermektedir. Bu oranın yüksek olması sempatik aktivitenin dominant olduğunu gösterir. Zaman bağımlı parametreler ile frekans bağımlı parametrelerin birbirleriyle güçlü bir şekilde korele olduğu görülmüştür (53). Kalp hızı değişkenliği parametrelerinin normal değerleri Tablo 5’de gösterilmiştir.

Tablo 5. Kalp Hızı Değişkenliği Parametrelerinin Normal Değerleri

İNDEKS	NORMAL
SDNN(msn)	141±39
SDANN(msn)	127±35
RMSSD(msn)	27±12
TP(msn)	3466±1018
LF(msn ²)	1170±416
HF(msn ²)	975±203
LF/HF	1,5-2

2.4.5. Kalp Hızı Değişkenliği hakkında yapılmış çalışmalar

2.4.5.1 Koroner Arter Hastalığı

Koroner arter hastalığında (KAH) miyokardiyal iskemiye bağlı kalbin nöral kontrolünde değişiklik olmaktadır. Vagal aktivitenin azalması ve sempatik sistemin baskın olması, aritmik olayların oluşmasında önemli rol oynamaktadır. (55,56). Parasempatik aktivitenin artması iskemi ile ilişkili aritmilere karşı koruyucudur (57,58). Koroner arter hastalığında vagal yanıtın azalması sonucu HF azalmaktadır. LF/HF ve LF dışında diğer KHD parametreleride düşmektedir. LF/HF oranındaki artma daha çok HF'deki azalmaya bağlı olmaktadır. HF'deki düşme vagal aktivitenin azalması sonucudur. Benzer şekilde sempatik aktiviteyi gösteren LF yükselmektedir. Yeni geçirilmiş miyokart infarktüsü (MI) hastalarında kontrol grubuna göre LF ve LF/HF artmaktadır. Kronik MI hastalarında da benzer şekilde kalbin nöral reseptörlerinde hasar oluşmakta ve sonuçta vagal kalp hızı kontrolü bozulmaktadır(59). Bazı çalışmalarda KHD'de azalmanın MI sonrası tüm nedenlere bağlı mortalite ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (60,61). Sempatik aktivasyonun artışı katekolamin düzeyleri artırarak ateroskleroz progresyonu hızlandırmaktadır (62).

2.4.5.2 Diabetes Mellitus

Diabetes mellitus (DM) otonom sinir sisteminde hasara ve dolayısıyla kalp hızı değişkenliğinde azalmaya neden olmaktadır(63,64). KHD diyabetik nöropati gelişen hastalarda nöropatisi olmayanlara göre daha düşüktür. Azalmış KHD olan DM hastalarında prognoz daha kötüdür (65).

2.4.5.3 Esansiyel Hipertansiyon

Esansiyel hipertansiyonun (EHT) mekanizmasında artmış periferik vasküler dirence neden olan artmış sempatik aktivasyon vardır. Sistolik kan basıncı kardiyak outputa bağlıken, diyastolik kan basıncı sempatik tonusun fonksiyonu olan vasküler dirence bağlıdır (66). Otonom sinir sistemi EHT gelişmesinde önemli rol oynamaktadır. Esansiyel hipertansiyonda sempatik aktivasyonda artış, parasempatik aktivasyonda azalma olmaktadır (67).

2.4.5.4 Sol Ventrikül Hipertrofisi

Aort kapak hastalığı ve hipertansiyona sekonder gelişen sol ventrikül hipertrofisinde kalp hızı değişkenliği azalmaktadır. Sol ventrikül kitle indeksi ve KHD arasında negatif korelasyon vardır (68).

2.4.5.5 Kronik obstrüktif akciğer hastalığı

KHD Kronik obstrüktif akciğer hastalığında (KOAH) azalmıştır. Hipoksemi, hiperkapni, pulmoner hipertansiyon, konjestif kalp yetmezliğinin ortaya çıkması ve efor kapasitesinin azalması KHD'yi etkileyebilmektedir. Hava yolu rezistansı artışı, KOAH hastalarında respirasyonda efor artışına neden olmaktadır ve sonuç olarak OSS etkilenmektedir (69).

2.4.5.6 Kronik böbrek yetmezliği

Kronik böbrek yetmezliği (KBY) bulunan hastalarda otonom disfonksiyonun mevcudiyeti iyi bilinmektedir. Bu hastalarda anormal parasempatik aktivite vardır (70). Son dönem böbrek yetmezliği olan hastalarda ani kardiyak ölüm (AKÖ) sık görülmektedir. Kalp hızı değişkenliğinde azalma ve otonom disfonksiyon AKÖ riski açısından önemli rol oynarlar. Hemodiyalizin KBY hastalarında KHD'yi iyileştirdiği saptanmıştır (70).

2.4.5.7 Kronik karaciğer hastalığı

Kronik karaciğer hastalığında; artmış kan volümü ve kardiyak outputa neden olan hiperdinamik dolaşım vardır. Ayrıca bu hastalarda periferik vasküler direnç azalmıştır. Kalp hızı değişkenliği belirgin bir şekilde azalmıştır. Hastalığın ciddiyeti ile KHD'de azalmanın büyüklüğü doğru orantılıdır (71).

2.4.5.8 Diyastolik kalp yetmezliği

Bazı KHD parametreleri diyastolik kalp yetmezliğinde (DKY) azalmakla birlikte, bu azalma sol ventrikül sistolik disfonksiyonundaki kadar belirgin değildir. Kalp hızı değişkenliğindeki azalma artmış sempatik aktivite ile ilişkili olabilir. Kalp hızı değişkenliği, DKY'ye sahip olan yüksek riskli hastaların ayırt edilmesinde kullanılabilir (72).

2.4.5.9 Tiroit Hastalıkları

Tiroit hormonları doğrudan etkilerini miyositleri reseptör ve nükleer düzeyde etkileyerek, dolaylı etkilerini ise hemodinamiyi ve OSS'de sempatik tonusu değiştirerek gösterir (73). Hipertiroidide sinüzal taşikardi en sık görülen kardiyovasküler bulgudur. Sıklıkla kalp hızı 100/dakikanın üzerindedir, geceleri de devam etmektedir. Sempatik tonus artışı, parasempatik tonus azalması ve miyokardiyal hücrelerin aksiyon potansiyeli ve depolarizasyon sürelerinin kısılmasına bağlı olarak karşımıza çıkmaktadır. Sonuç olarak KHD azalmaktadır (73).

2.4.5.10 Kardiyovasküler İlaçlar

Koroner arter hastalığında beta blokörler (BB) ve verapamil'in KHD'yi iyileştirdiği gösterilmiştir. Beta blokörler sempatik aktivitede azalmaya, vagal aktivitede artışa neden olmaktadır. LF komponentinin sabah saatlerinde yükselmesini önlemektedirler (74). Flekainid, enkainid ve moricizine gibi bazı antiaritmik ajanlar MI sonrası hastalarda KHD'yi artırmaktadırlar (75). Digoksin kardiyak vagal tonusu artırmasına rağmen mortalite üzerine olumlu etkisi yoktur (75). Anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri kardiyak vagal kontrolü artırarak; TP, ULF ve VLF'de artışa neden olurlar (76). Miyokart infarktüsü sonrası kinapril, lisinopril ve kaptoprilin KHD'yi iyileştirdiği gözlenmişken bu etki silazapril ve

enalapril ile gözlenmemiştir (76). Felodipinin sempatik aktiviteyi artırdığı gözlenmişken, verapamil hipertansif hastalarda otonom fonksiyonu olumlu etkilemektedir (77).

2.5. Kalp Hızı Toparlanması

2.5.1 Tanım

Kalp hızının toparlanması (KHT), maksimal egzersizden egzersizin sonlandırılmasından sonraki bir dakikaya kadar olan kalp hızındaki azalma olarak tanımlanır. Parasempatik aktivitenin bir belirteci olarak görülmektedir. Büyük prognostik öneme sahiptir. Azalmış egzersiz sonrası kalp hızı toparlanması azalmış parasempatik aktiviteyi göstermektedir ve aynı zamanda tüm sebeblere bağlı mortaliteyi artıran bağımsız bir prediktörüdür (78). Kalp hızı toparlanma indeksi asemptomatik ve semptomatik koroner arter hastalığı riskinin de güçlü bir belirteçidir (78).

Egzersiz sonrası ayakta soğuma evresinde 1. dakikaki kalp hızının 12 vuru / dakika veya daha az azalması, 2. dakikadaki kalp hızı toparlanmasının 22 vurudan az olması anormal olarak kabul edilir. Egzersiz sonrası hemen supin pozisyonuna alınan hastalarda 1. dakikadaki kalp hızı toparlanmasının 18 vuru / dakikanın altında kalması anormal olarak kabul edilir.

2.5.2 Kronotropik Yanıt İndeksi (KYİ) ve Kronotropik Yetersizlik (KY)

Egzersize kalp hızı yanıtı yeterliliği, maksimal egzersiz kalp hızı, ulaşılan hedef kalp hızı yüzdesi ve egzersizle kalp hızındaki değişim gibi ölçümlerde değerlendirilir. Egzersize kalp hızı yanıtının azalması diğer bir deyişle kronotropik yetersizlik (KY) koroner arter hastalığı varlığı ve ciddiyetiyle ilişkilidir(79). KY maksimum egzersiz esnasında zirve kalp hızı değerinin hastanın kalp hızı rezervinin % 80'ine ulaşamamayı ve egzersiz sonrası birinci dakikadaki kalp hızı toparlanmasının 12 vurudan az olmasını ifade eder. KY otonomik disfonksiyonu yansıtır ve artmış mortaliteyle ilişkilidir(80).

KYI : (zirve kalp hızı- istirahat kalp hızı)/ (220-yaş-istirahat kalp hızı)

2.5.3 Kalp Hızı Toparlanması ile Yapılmış çalışmalar

2.5.3.1 Koroner Arter hastalığı

Koroner arter hastalığında (KAH) iskemiye bağlı kalbin otonom sinir sisteminde değişiklik olmaktadır. Vagal aktivitenin azalması ve sempatik sistemin baskın olması, aritmik olayların oluşmasında önemli rol oynamaktadır(55,56). Parasempatik aktivitenin artması iskemi ile ilişkili aritmilere karşı koruyucudur (57,58). Koroner arter hastalığında vagal yanıtın azalması sonucu kalp hızı toparlanma indeksi de azalmaktadır. Kalp hızı toparlanma indeksinin azalması artmış kardiyovasküler mortaliteyle ve advers kardiyak olaylarla ilişkili bulunmuştur(78).

2.5.3.2 Diabetes Mellitus

Kardiyovasküler hastalıklar tip 2 diyabetli hastalarda ölümün en önde gelen nedenidir (81). Hipertansiyon, sigara tüketimi, hiperlipidemi, mikroalbuminüri, sol ventrikül hipertrofisi ve otonomik fonksiyon bozukluğu diyabet hastalarında koroner olay gelişme riskinin önemli prediktörleridir (82). Fakat bu risk faktörlerinin diyabetin geç döneminde ortaya çıkması güvenilirliklerini azaltmaktadır (82). Erken dönemde saptanabilen yeni prognostik belirteçler de, diyabetin daha iyi tedavi edilmesini sağlayacaktır (82). Bu nedenle KHT, tip 2 diyabetli hastaların risk sınıflamasında diğer kardiyovasküler risk faktörlerinden daha değerlidir(82). Diabetes mellitus (DM) parasempatik aktiviteyi azaltarak otonom sinir sisteminde hasara neden olmaktadır. DM hastalarında egzersizden sonra düşük bir KHT saptanması, klinik olarak sessiz seyreden bir otonomik dengesizliğin göstergesi olabilir. Otonomik disfonksiyon, tip 2 diyabetlilerin sıkı glisemik kontrolle geri döndürülebilen önemli bir komplikasyonu olduğundan (83), risk altındaki hastaları erken dönemde saptamak çok faydalı olabilir. Düşük KHT tip 2 diyabetik hastalarda tüm nedenlere bağlı ölümlerin önemli bir prediktörü, kardiyovasküler olayların gelişmesi için de önemli bir risk faktörüdür (82). Bu etki Duke skorlamasından (84,85) ve altta yatan koroner arter hastalığının derecesinden (84,85) bağımsızdır. Cheng ve arkadaşlarının 2333 diyabetik hastayı 15 yıl izledikleri bir çalışmada hastalar egzersiz sonrası 5. dakikadaki KHT'lerine göre 4 gruba ayrılmışlar ve 15 yılın sonunda KHT'si düşük olanlarda daha yüksek olanlara göre hem kardiyovasküler hem de tüm nedenlere bağlı mortalite oranı 1.5-2 kat daha yüksek bulunmuştur (86).

2.5.3.3 Sistolik Kalp Yetersizliği

Kardiyovasküler hastalıklar özellikle de konjestif kalp yetersizliği dünyadaki ölümlerin en önemli nedenidir (87). Dünya sağlık örgütüne (DSÖ) göre her yıl dünyada 16,7 milyon insan kardiyak hastalıklara bağlı ölmektedir (88). Kalp yetersizliğinin otonomik disfonksiyona ve nörohümorale aktivasyona sebep olduğu uzun zamandır bilinmektedir. Bu konudaki çalışmalar kalp yetersizliği süresince parasempatik aktivitenin azaldığı sempatik aktivitenin arttığını göstermiştir (89,90). Azalmış vagal tonusun neden olduğu kalp hızı toparlanma indeksinin azalması artmış kardiyovasküler mortaliteyle ve advers kardiyak olaylarla ilişkili bulunmuştur (78).

2.5.3.4 Esansiyel Hipertansiyon

Esansiyel hipertansiyonun (EHT) oluşumunda artmış periferik vasküler dirence neden olan artmış sempatik aktivasyon vardır. Sistolik kan basıncı kardiyak outputa bağlıyken, diyastolik kan basıncı sempatik tonusun fonksiyonu olan vasküler dirence bağlıdır(66). Otonom sinir sistemi EHT gelişmesinde önemli rol oynamaktadır. Esansiyel hipertansiyonda sempatik aktivasyonda artış, parasempatik aktivasyonda azalma olmaktadır (67). Kalp hızı toparlanması otonomik sistemin değerlendirilmesinde basit noninvaziv bir testtir. Erdoğan ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada KHT'nın hipertansiflerde normotansiflere göre azalmış olduğu bulunmuştur (91).

2.5.3.5 Koroner Arter Ektazisi

Koroner arter ektazisi koroner arterlerin anormal dilatasyonu ile karakterize olan koroner arter hastalığının varyantı olan bir hastalıktır (92,93). Koroner arter ektazisi, ateroskleroza vasküler remodelingin farklı bir şekilde cevabı olarak algılanmakta olup henüz altta yatan mekanizmalar net anlaşılamamıştır (92-94). Koroner arter hastalığında vagal yanıtın azalması sonucu kalp hızı toparlanma indeksi de azalmaktadır. Türker ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada koroner arter ektazisinde kalp hızı toparlanmasının azaldığı gösterilmiştir (95).

2.5.3.6 Koroner Yavaş Akım

Koroner yavaş akım fenomeni, koroner anjiyografide koroner arter hastalığı olmaksızın koroner arterlerin distal bölümlerinin geç boyanmasıyla karakterize bir hastalıktır. Bu hastalarda endotelial ve kapiller hasarı gösteren histopatolojik bulgulara rastlanılmasına rağmen patofizyolojik mekanizması henüz çözülememiştir. Tekin ve arkadaşların yaptığı çalışmada koroner yavaş akımı olanlarda koronerleri normal olanlara göre KHT'nin azaldığı bulunmuştur (96). Azalmış parasempatik aktivitenin koroner yavaş akımdan sorumlu mekanizmada rol alabileceğini düşündürmektedir.

2.5.3.7 Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı

Kronik obstrüktif akciğer hastalığının (KOA) otonom disfonksiyonla ilişkili olduğu bilinmektedir. Gupta ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada KOA hastalarında anormal KHT ve kronotropik inkompetansın yaygın olduğu bulunmuştur (80). Bu değerlerin hastalığın ciddiyetiyle ilişkili olduğu saptanmıştır (80).

2.5.3.8 Pulmoner Hipertansiyon

Pulmoner hipertansiyon (PH), pulmoner vasküler remodeling artmış pulmoner vasküler rezistans ve özellikle egzersiz esnasında azalmış kardiyak debiyeye neden olan artmış sağ ventrikül overloadı ile karakterizedir. Daha önce yapılan çalışmalarda KOA hastalarında post egzersiz KHT'nin azaldığı ve kötü prognozla ilişkili olduğu bildirilmiştir. KHT testi kolay ulaşılabilir, sık tekrar edilebilir, ucuz ve noninvaziv olmasından dolayı birçok hastalığın prognozunda kullanıldığı gibi PH hastalarının prognozunda da ilgi çekmektedir. Ramos ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada azalmış KHT olan PH hastalarında normal KHT olan PH hastalarına göre daha kötü prognoz saptanmıştır (97).

2.6. Sistemik İnflamasyon

İnflamasyon enfeksiyon ajanlarının invazyonu veya fiziksel, kimyasal, travmatik hasara karşı vücudun göstermiş olduğu reaksiyondur. Eksikliği veya fazlalığı morbidite ve mortaliteye neden olabileceği için bu reaksiyon vücutta doğru şekilde düzenlenmelidir. Günümüzde güncel kanıtlar inflamasyon olarak adlandırılan bazı immünolojik defans mekanizmalarının, aterosklerotik hastalık veya insülin rezistansı gibi bazı patolojik durumların gelişim riskiyle ilişkilendirmektedir.

İnflamasyonun en sık kullanılan belirteci olan serum C-reaktif proteinin (CRP) çoğunlukla doku hasarı ve/veya inflamasyona yanıt olarak sentezlenen akut faz proteindir. Salınımı esas olarak karaciğerde, inflamasyon olan dokudan salgılanan sitokinlerin (en önemlisi İnterlökin 6) etkisi ile gerçekleşir. CRP konsantrasyonu kardiyovasküler hastalık riski değerlendirmesinde kullanılan bir belirteçtir ve yükselmesi proinflamasyonu yansıtır. Amerikan Ulusal Kalp Derneği'ne göre CRP düzeyi 1 mg/L den düşük olanların kardiyak hastalık geliştirme riskleri düşükken, 1-3 mg/L arası olanlar orta riskli, 3-10 mg/L arası ise yüksek riskli gruptur (98).

Sistemik inflamasyonun iskemik kalp hastalığı ve aterosklerozun patogenezinde rol oynadığı düşünülmektedir (99). İnterlökin-6 (IL-6), tümör nekrozis faktör- α (TNF- α), CRP ve fibrinojen gibi markerler ile koroner arter hastalığı (KAH) , kardiyovasküler hastalık ve bu hastalıktan ölümler arasında ilişki kurulmuştur (100). Ateromatöz plak hücreleri interferon- γ (INF- γ), interlökin-1 (IL-1) ve TNF α salgılar ki bunlar IL-6 ve CRP üretimini artırır (101). Aterosklerotik plak tarafından üretilen CRP, lokal adezyon moleküllerinin ve endotelial plazminojen aktivatör inhibitör-1 üretimini artırıp, endotelial NO biyoaktivitesini azaltır. Makrofajlara LDL alımını artırır. İntravasküler tromboz gelişimini artırır ve aterogenezi hızlandırır. CRP depozitlerinin aterosklerotik plak içerisinde saptanmış olması, plak kararsızlığında serumda belirlenen CRP'nin inflamasyonun önemli bir göstergesi olduğunu desteklemektedir (102). Asemptomatik bireylerde CRP'nin kardiyovasküler olayla ilişkisini ortaya koymak için yapılan bir çalışmada kardiyovasküler olay geçirmemiş hasta grubu ile vasküler hastalığı olan hastaların bazal CRP düzeyleri karşılaştırılmış. CRP düzeyi en yüksek dilimde olan erkekler diğer kardiyovasküler risklerden bağımsız olarak en düşük dilimde olanlara göre 9 kat artmış miyokart infarktüsü riskine sahip bulunmuştur (103). Bilinen kardiyovasküler hastalığı olan bireylerde tekrarlayan olaylarda CRP'nin rolü incelenmiştir. Bu amaçla yapılan bir çalışmada taburculuğu öncesi yüksek serum CRP düzeyine sahip kararsız anjinası olan kişilerin iki haftalık takiplerinde tekrarlayan kararsız anjina veya AMİ riskinde 8 kat artış saptanmıştır (104).

Gama-glutamil-transferaz (GGT) birçok dokuda bulunan ,özellikle karaciğer disfonksiyonun ön plana çıkan , önemli bir diagnostik belirteç olarak kullanılan bir proteindir(105). GGT'nin geleneksel olarak karaciğer hastalıklarının belirteçi olarak kullanılmasına rağmen yeni yapılan çalışmalarda yükselmiş GGT düzeyinin artmış ateroskleroz , oksidatif stres ve inflamasyonla ilişkili olduğu ve koroner arter hastalığı için iyi

bir belirteç olduğu gösterilmiştir(106). Birçok çalışmada yükselmiş GGT'nin KAH, diabetes mellitus, miyokard infarktüsü ve inme için bağımsız bir prediktör olduğu gösterilmiştir (106-110). Vücutta antioksidan mekanizmanın bozulmasına bağlı olan kardiyovasküler olay riskinin değerlendirilmesinde, subklinik inflamasyonun ve Oksidatif stresin değerlendirilmesinde GGT bakılması önerilmektedir (111, 112). Ürik asit ve ortalama trombosit hacmi de GGT gibi ileri KAH ve akut koroner sendrom riskini değerlendirmek için kullanılan iyi bilinen belirteçlerdir (113-115).

Nötrofil lenfosit oranı (N/L) yakınlarda kullanılmaya başlanılan kolay, ucuz ve tekrarlanabilir bir inflamatuvar belirteçtir. N/L oranı doğal immün yanıt ve adaptif immün yanıtın etkilerini kombine bir şekilde ifade eden bir markerdir. Bir çok çalışmada lökosit, nötrofil ve lenfosit sayısının periferik inflamatuvar cevapta ve aterosklerotik süreçte rol aldığı gösterilmiştir (116-119). Özellikle nötrofiller invazyon yaparak ve bazı mediatörler (proteolitik enzimler, araşidonik asit, elastaz, serbest oksijen radikalleri) sekrete ederek plak rüptürüne sebep olabilir (120). Lenfositler immün yanıtın düzenlenmesinde görev alan hücrelerdir. Bazı çalışmalarda akut miyokard infarktüsü (121) ve ileri kalp yetmezliğinde (122) lenfosit sayısının düşük olduğu saptanmıştır. Yakın zamanlı yapılan çalışmalar artmış lökosit ve subtiplerinin sayısı aynı zamanda yüksek N/L oranı ateroskleroz ve KAH'ın ciddiyetini, prognozunu ve mortalitesini göstermesi açısından güçlü prediktif değeri olduğunu göstermiştir (123-125). Güven ve arkadaşları büyük arter aterosklerozunda lökosit ve nötrofil sayısının her ikisinde artış tespit ederken yüksek lökosit sayısının kısa vadeli mortaliteyle ilişkili olduğunu göstermişlerdir (116). N/L oranının reperfüzyon hasarı sonrası oluşan miyokardiyal remodeling cevabını yansıtabileceği (126-128) ve aktive lökositlerin oksijen radikali salınımına sebep olarak miyokardın elektriksel düzenini bozarak aritmi oluşumuna sebep olabileceği bulunmuştur (129).

Otonomik sinir sistemi disfonksiyonu, sempatik veya parasempatik komponentlerden herhangi birinin yetmezliğine bağlı semptomların ortaya çıkmasıyla tanınır. Otonomik reflekslerin bozulması, sempatik tonusun artması, parasempatik tonusun kaybolması ve baroreflaks hassasiyetinin değişmesiyle oluşan otonomik disfonksiyon kardiyak mortalite ve morbiditenin de majör risk faktörüdür. Bir çok çalışmada artmış sempatik aktiviteyle birlikte olan otonomik disfonksiyonun artmış inflamatuvar aktiviteyle ilişkili olduğu gösterilmiştir (130). Kalp yetmezliği ve KAH hastalarında kardiyak otonomik disfonksiyonun ve inflamasyonun birlikte korele bir şekilde artmış olduğu tespit edilmiştir (131).

3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

3.1. Hastalar ve Çalışma Dizaynı

Bu çalışma prospektif olarak dizayn edildi. Çalışma Ocak 2013-Nisan 2013 tarihleri arasında Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi kardiyoloji kliniğinde yapıldı. Çalışma grubu bilinen kardiyovasküler sistem hastalığı olmayan toplam 94 erkek vakadan oluşmuştur: Hiç sigara veya Maraş otu kullanmamış sağlıklı gönüllü kontrol grubu (Grup I, n=32, yaş ortalaması: 33.6±7.0), sadece sigara kullananlar (Grup II, n=32, yaş ortalaması: 33.7±6.1), sadece Maraş otu kullananlar (Grup III, n=30, yaş ortalaması: 34.0±5.7). Maraş otu kullanan grupta ortalama 11.2±5.9 yıl Maraş otu kullanım öyküsü , sigara kullanan grupta 12.7±7.6 yıl sigara kullanım öyküsü mevcuttu.

Sistemik hastalıkları dışlamak için tüm çalışma grubunun ayrıntılı fizik muayenesi yapıldı, ayrıntılı medikal öyküsü alındı. İskemik kalp hastaları, arteriyel hipertansiyon hastaları, sol ventrikül bölgesel duvar hareket bozukluğu olanlar, sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu %50' den düşük olanlar, kardiyomiyopati hastaları, kalp kapak hastaları, dal bloğu olanlar, atriyoventriküler ileti bozukluğu olanlar, kardiyak ritim bozukluğu öyküsü olanlar, tiroit hastaları, elektrolit dengesizliği olanlar, T dalgası analizini zorlaştıran U dalgası olanlar ve kötü kalitede, parazitli elektrokardiyografik kaydı olanlar çalışmadan dışlandı. Böbrek fonksiyon bozukluğu olanlar ve proteinürisi olan hastalar çalışmadan dışlandı. Çalışma grubu için seçilen tüm olgular sinüs ritminde idi. Çalışma protokolü yerel etik kurul tarafından onaylandı ve çalışma grubu için seçilen tüm olgulardan yazılı bilgilendirilmiş onam alındı. Bu çalışmada insanlar üzerindeki biyomedikal araştırmalara düzen getiren Helsinki Deklarasyonu'na uyuldu.

Çalışma grubuna kardiyak otonomik fonksiyonları değerlendirme amacı ile 12 derivasyonlu elektrokardiyografi, transtorasik ekokardiyografi, eforlu EKG ve 24 saatlik ritim holter EKG ve elektrokardiyografik inceleme yapıldı, ve kan örneği alındı.

3.2. Biyokimyasal Analiz

Tüm olguların yaklaşık 10 saatlik açlıktan sonra biyokimyasal tetkikler için venöz kan örnekleri alındı. Bu örneklerden açlık kan glikozu, total kolesterol, LDL, HDL, trigliserit, GGT, ürik asit, tam kan sayımı, ve CRP çalışıldı. NL oranı tam kan sayımından elde edilen nötrofil sayısının yüzdesini , lenfosit sayısının yüzdesine bölerek elde edildi.

3.3 Elektrokardiyografi (EKG)

Oniki derivasyonlu elektrokardiyografi kaydı, 50 mm/s kağıt hızında, Nihon Kohden (Tokyo, Japan) markalı cihaz ile yapıldı. Kayıt sırasındaki kalp hızı istirahat kalp hızı olarak kabul edildi. QT ve Tp-e süresi ölçümleri bu konuda deneyimli iki kardiyolog tarafından büyüteç kullanılarak yapıldı. QRS kompleksinin başlangıcından T dalgasının sonuna kadar olan aralık QT süresi olarak kabul edildi. 12 derivasyondan ölçülen en uzun QT süresi maksimum QT (QTmaks) süresi olarak, en kısa QT süresi minimum QT (QTmin) süresi olarak tanımlandı. Maksimum QT süresinden minimum QT süresini çıkartarak QTd hesaplandı. V6 derivasyonundan Tp-e süresi ölçüldü. Ölçülen değerler Bazzett formülü kullanılarak kalp hızına göre düzeltildi. Düzeltilmiş QT süresi ($cQT = QT / \sqrt{R-R \text{ aralığı}}$) ve düzeltilmiş Tp-e süresi ($cTp-e = Tp-e / \sqrt{R-R \text{ aralığı}}$). Tpe/ QT oranı hesaplandı.

3.4. Ekokardiyografik İnceleme

Ekokardiyografik inceleme; sol yan yatar pozisyonda, Vivid 7 Dimension ekokardiyografi cihazı (Vingmed Ultrasound, GE, Horten, Norveç) ile yapıldı. İki boyutlu ekokardiyografik inceleme ile parasternal uzun ve kısa eksen, apikal 2 ve 4 boşluk görüntüleri, ayrıca parasternal uzun eksen görüntülerde M-mod yardımı ile sol ventrikül çapları, interventriküler septum ve posteriyor duvar kalınlıkları belirtilen yöntemlere uygun şekilde değerlendirildi ve hesaplandı . Sol ventrikül EF modifiye Simpson yöntemi ile hesaplandı. Sol ventrikül kütle indeksi (SVKİ) Devereux formülüne göre hesaplandı (98), vücut yüzey alanına oranlandı. Triküspid kapak yetersizliği akımından sürekli akım Doppler kullanılarak elde edilen eğriden, modifiye Bernoulli denklemi kullanılarak tahmini pulmoner arter basıncı hesaplandı(99). Ölçümler üç siklusun ortalaması alınarak yapıldı.

Apikal dört boşluk görüntülerden, konvansiyonel Doppler kullanılarak, trans mitral akım ölçümleri yapıldı. Trans mitral E hızı (E), A hızı (A) ve E hızının A hızına oranı (E/A) kaydedildi. Örneklem volümü mitral lateral annulus, mitral septal annulus ve triküspid lateral annulus üzerine konularak doku Doppler görüntülemesi yapıldı. Her üç bölgeden S_m (sistolik

miyokardiyal velosite), E_m (erken miyokardiyal diyastolik velosite) ve A_m (geç miyokardiyal diyastolik velosite) değerleri ölçüldü. Konvansiyonel Doppler kullanılarak ölçülen trans mitral E dalgası hızının (E), doku Doppler erken miyokardiyal diyastolik hızına (E_m) oranı (E/E_m) hesaplandı.

3.5. 24 Saatlik Ritim Holter Analizi

Standart ritim holter kayıt sistemi (Cardioline Cube HRV Paket Sistemi, version 1.87) kullanıldı. Bütün kayıtlar öncelikle R-R aralıkları manuel olarak belirlendikten sonra, Cardioline Cube HRV Paket Sistemi kullanılarak analiz edilmiştir. Bütün kayıtlar saat 14:00 ile 24 saat sonra 14:00 arasında alındı. Analizlerde sadece normal morfolojik karakterde olan atımların olduğu siklüsler kullanılmıştır. Ektopik atımlar arası, normal ve ektopik atımlar arası aralık ve artefaklar arasında belirgin olmayan aralıklar çalışmadan çıkarılmıştır. Nabız değişkenliği 2 şekilde değerlendirildi: zaman kaynaklı analizler ve frekans kaynaklı analizler. Bütün R-R aralıklarının standart sapması (SDNN), Komşu R-R intervallerinin arasındaki farkların karelerinin toplamı alındıktan sonra ortalamasının karekökü (RMSSD), 5 dakikalık segmentlerin ortalama NN intervallerinin standart sapması (SDANN) ve ardışık normal R-R aralıklarından, izleyen sürenin farkının 50 ms'den daha fazla olduğu döngülerin, 24 saatlik EKG kaydındaki normal döngülere yüzdesi (pNN50) ile zaman kaynaklı analizler yapıldı. Spektral ölçümler fast-Fourier dönüşüm metodu ile elde edilmiştir. Avrupa Kardiyoloji Derneği ve Kuzey Amerikan Derneğinin Pacing ve Elektrofizyolojisine uygun olarak olarak, kayıtlar farklı 5 dakikalık periyodların ortalaması ile alınmıştır. 0.003 MHz ile 0.40 Hz arasındaki nabız spektrumunun gücü toplam enerji(ms^2) olarak tanımlanmıştır. Bu güç iki komponente bölünmüştür; düşük frekans (LF) (0.04-0.15Hz) ve yüksek frekans (HF) (0.16-0.4 Hz). Yüksek frekans parasempatik aktivitenin, düşük frekans sempatik aktivitenin göstergesidir. Sempatovagal dengenin göstergesi olan (50) LF/HF oranı hesaplandı.

3.6. "Treadmill" Egzersiz Testi

Efor testi hastanemiz laboratuvarında bulunan Schiller CS-200 cihazı ile yapıldı. Kaliteli ve parazitsiz bir kayıt için göğüs cildinde elektrot bağlanacak bölgeler tıraşlanıp, alkolle temizlenerek 12 lead kayıt alınacak şekilde elektrotlar yerleştirildi Tüm vakalara standart Bruce protokolüne göre "treadmill" egzersiz testi uygulandı. İstirahat EKG ve kan basıncı kaydı alınıp teste başlandı. Efor testi boyunca her üç dakikada bir ve recovery 1., 2. ve

3. dakikada 12 derivasyonlu EKG kaydı alındı. Teste başlamadan önce, devam eden her üç dakikada bir ve test sonunda kan basıncı ölçümü yapıldı. Testi sonlandırma kriteri olarak Amerikan Kalp Derneği'nin belirlediği tanım esas alındı. Eforlu ekg testi sırasında, hiçbir vakada iskemik kalp hastalığı ile uyumlu yakınma olmadı, EKG ve kan basıncı değişikliği olmadı. Her bir egzersiz fazı ve istirahat fazı süresince bireylerin semptomları, kan basınçları, kalp hızı, kardiyak ritmi ve egzersiz yükünü gösteren metabolik ekuivalent değerleri kaydedildi.

Kalp hızı toparlanması (KHT) analizi, zirve kalp hızından istirahat fazının sırasıyla 1.(KHT1), 2. (KHT2) ve 3. (KHT3) dakikasının sonundaki kalp hızının çıkarılmasıyla yapıldı. Daha önceki çalışmalara dayanarak sınır değer olarak kalp hızındaki düşmenin dakikada 12 vuru veya daha az olması anormal olarak kabul edildi. Maksimum egzersiz esnasında zirve kalp hızı değerinin hastanın kalp hızı rezervinin ($220 - \text{yaş} - \text{istirahat kalp hızı}$) % 80'ine ulaşamaması kronotropik yetersizlik olarak kabul edildi.

3.7. İstatistiksel Yöntemler

İstatistiksel analiz SPSS 15.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) paket bilgisayar programı kullanılarak yapıldı. Sayısal değerler \pm standart sapma olarak, kategorik değerler yüzde (%) olarak verildi. Kategorik değişkenler ki kare testi ile karşılaştırıldı. Sayısal değerlerin normal dağılıma uyup uymadığı Kolmogorov-Smirnov testi ile değerlendirildi. Tüm sayısal değişkenler normal dağılıma uymakta idi. Sürekli değişkenlerin ortalama değerleri varyans analizi (ANOVA) ile karşılaştırıldı, grupları karşılaştırmak için post-hoc Scheffe testi kullanıldı. P değerinin 0,05'ten küçük olması istatistiksel açıdan anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışma gruplarının temel demografik, klinik, ekokardiyografik, ve laboratuvar değerleri Tablo 6’da sunulmuştur .

Tablo 6. Çalışmaya alınan grupların demografik, klinik, ekokardiyografik ve laboratuvar parametreleri

	Grup 1 (Kontrol) (n=32)	Grup 2 (Sigara) (n=32)	Grup 3 (Maraş otu) (n=30)
Yaş (yıl)	33.6±7.0	33.7±6.1	34.0±5.7
VKİ (kg/m ²)	25.2±3.5	25.8±3.4	27.1±4.3
VYA (m ²)	1.9±0.2	2.0±0.1	2.0±0.2
Sistolik KB (mmHg)	122.3±7.3	119.2±7.2	120.2±8.1
Diastolik KB (mmHg)	77.2±6.2	76.7±5.0	75.9±5.4
Kalp Hızı (vuru/dak)	77.0±10.3	79.0±12.0	78.0±10.2
SV DSC (mm)	46.7±3.3	47.4±3.1	47.6±3.4
SV EF (%)	66.8±2.6	67.4±3.9	66.1±2.4
SA boyutu (mm)	33.1±2.4	33.2±2.7	34.5±2.6
SV kitle indeksi (g/m ²)	89.3±13.7	89.1±14.4	92.6±12.5
Glukoz (mg/dl)	87.7±12.7	92.6±14.4	94.4±25.6
Total kolesterol (mg/dl)	166.8±28.8	168.3±37.4	186.8±38.8
Trigliserid (mg/dl)	143.3±65.1	140.8±63.7	146.4±63.9
HDL-kolesterol (mg/dl)	45.4±12.0	43.3±9.8	43.9±8.8
LDL-kolesterol (mg/dl)	88.5±24.8	91.0±27.8	94.5±26.0
Hemoglobin (g/dl)	15.3±0.8	15.4±0.9	15.3±0.9
WBC (k/ul)	7870±1733	8209±2460	7945±2040
Nötrofil (%)	55.3±8.7	57.0±6.9	59.0±7.8
Lenfosit (%)	34.2±7.8	31.9±5.9	29.6±6.7 *
Monosit (%)	7.0±7.7	5.9±1.3	5.2±1.6
N/L oranı	1.8±0.7	1.9±0.6	2.2±0.8
Ortalama trombosit hacmi(fl)	8.9±4.1	8.5±0.7	8.3±0.7
CRP (mg/l)	4.1±2.5	3.8±1.4	3.6±1.8
Ürik asit (mg/dl)	14.1±2.4	15.0±2.7	15.7±2.5
GGT U/l	18.6±11.9	22.4±12.4	27.5±14.9#
Süre (paket yıl)	-	12.7±7.6	11.2±5.9

VKİ vücut kitle indeksi, VYA vücut yüzey alanı, KB kan basıncı, SV sol ventrikül, SV DSC SV diastol sonu çapı, EF ejeksiyon fraksiyonu, SA sol atriyum, HDL High density lipoproteins , LDL low-density-lipoprotein, WBC beyaz kan hücreleri , N/L Nötrofil/ lenfosit, CRP C-reactive protein, , GGT Gama glutamil transferaz

*: $p=0.045$ kontrol grubu ile anlamlı fark, #: 0.049 kontrol grubu ile anlamlı fark.

Tablo-6’ e bakıldığında kontrol grubu, sigara grubu ve Maraş otu grubu arasında yaş, vücut kitle indeksi, vücut yüzey alanı, sigara ve Maraş otu kullanım süresi, nabız, sistolik ve diastolik kan basıncı ve ekokardiyografik parametreler bakımından anlamlı bir farklılık saptanmadı ($p>0.05$). Biyokimyasal değerler olarak açlık kan glukozu, kreatinin, total kolesterol, LDL (low density lipoprotein), HDL (high density lipoprotein), TG (trigliserit), hemoglobin, WBC (beyaz kan hücreleri), nötrofil, N/L (nötrofil/lökosit) oranı, CRP(C-reaktif protein), Ortalama trombosit hacmi ve ürik asit ölçümlerinde 3 grup arasında anlamlı

bir farklılık saptanmadı ($p>0.05$). Maraş otu kullanan grubun lenfosit yüzdesi (% 29.6 ± 6.7 karşılık % 34.2 ± 7.8 , $p=0.045$) ve GGT (gama glutamil transferaz) değerleri (27.5 ± 14.9 U/l karşılık 18.6 ± 11.9 , $p=0.049$) kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlılığa ulaşacak şekilde farklı idi.

Tablo 7 Çalışma gruplarının konvansiyonel Doppler ve doku Doppler ekokardiyografik parametreleri

	Grup 1 (Kontrol) (n=32)	Grup 2 (Sigara) (n=32)	Grup 3 (Maraş otu) (n=30)
Konvansiyonel Doppler Parametreleri			
Mitral E velositesi (cm/s)	77.7±12.9	78.1±12.8	79.0±14.9
Mitral A velositesi (cm/s)	52.2±10.0	56.5±12.1	58.5±10.4
E/A	1.5±0.3	1.4±0.3	1.4±0.3
Doku Doppler Parametreleri			
SV lateral annulus			
S _m (cm/s)	12.2±2.6	9.6±2.1	9.7±1.9
A _m (cm/s)	9.3±1.8	9.6±2.1	9.7±1.9
E _m (cm/s)	16.3±4.6	14.8±3.7	13.9±3.5
E _m /A _m	1.8±0.7	1.6±0.5	1.5±0.5
E/E _m	5.1±1.3	5.6±1.6	5.9±1.4
SV septal annulus			
S _m (cm/s)	9.3±1.4	9.3±1.6	8.8±1.7
A _m (cm/s)	9.3±1.9	9.4±1.7	9.9±2.7
E _m (cm/s)	13.2±2.3	11.3±2.8*	10.8±2.4**
E _m /A _m	1.5±0.5	1.3±0.4	1.2±0.4 [§]
E/E _m	6.0±1.1	7.2±1.8 [§]	7.6±1.8**
Sağ V lateral annulus			
S _m (cm/s)	14.1±2.4	15.0±2.7	15.7±2.5
A _m (cm/s)	12.7±3.8	14.5±4.3	15.2±4.0
E _m (cm/s)	13.8±2.5	13.9±3.6	13.2±3.1
E _m /A _m	1.18±0.40	1.05±0.42	0.92±0.31 [‡]
sPAB	16.6±3.4	17.4±3.6	17.5±3.5

*: $p=0.013$ karşılık grup I, **: $p=0.001$ karşılık grup I, [§]: $p=0.009$ karşılık grup I, [‡]: $p=0.027$ karşılık grup I ; SV, Sol ventrikül; S_m, sistolik miyokardial velositesi; E_m, erken miyokardiyal diastolik velositesi; A_m, geç miyokardiyal diastolik velositesi; sPAB sistolik pulmoner arter basıncı; Sağ V, Sağ ventrikül

Çalışma gruplarının konvansiyonel Doppler ve doku Doppler ekokardiyografik bulguları Tablo 7’de sunulmuştur. Mitral E hızı, mitral A hızı, sol ventrikül lateral anulustan ölçülen s hızı, gruplar arasında benzerdi ($p>0.05$). LV septal anulustan ölçülen E_m dalgası hızı kontrol grubu ile karşılaştırıldığında hem sigara kullanıcılarında ($p=0.013$) hem de Maraş otu kullanıcılarında ($p=0.001$) daha düşük idi. SV septal anulustan hesaplanan E_m/A_m oranı Maraş

otu kullanıcılarında kontrol grubuna göre daha düşük idi ($p=0.009$). SV septal anulustan hesaplanan E/E_m oranı kontrol grubu ile karşılaştırıldığında hem sigara kullanıcılarında ($p=0.009$) hem de Maraş otu kullanıcılarında ($p=0.001$) daha yüksek idi. Lateral triküspit anulustan hesaplanan E_m/A_m oranı Maraş otu kullanıcılarında kontrol grubuna göre daha düşük idi ($p=0.027$). Tablo 7 de sunulan diyastolik fonksiyon parametreleri açısından Maraş otu kullananlar ile sigara içen gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı.

Çalışma gruplarının elektrokardiyografik özellikleri Tablo 8’de sunulmuştur. Ventrikül repolarizasyon belirteçleri olarak kullanılan düzeltilmiş QT süresi, düzeltilmiş Tp-e süresi ve Tp-e/QT oranı gruplar arasında benzerdi ($p>0.05$).

Tablo 8 Çalışma gruplarının elektrokardiyografik parametreleri

	Grup 1 (Kontrol) (n=32)	Grup 2 (Sigara) (n=32)	Grup 3 (Maraş otu) (n=30)
QTmaks (ms)	359.4±25.0	360.7±28.9	352.5±21.8
dQTmaks (ms)	415.7±23.1	412.9±27.0	417.0±22.7
QTmin (ms)	327.2±26.0	326.7±25.5	316.9±31.7
dQTmin (ms)	378.3±24.5	374.1±26.3	374.7±30.6
QTd (ms)	32.3±12.3	34.0±7.3	35.5±18.5
dQTd (ms)	37.4±15.1	38.8±7.1	42.4±23.8
Tp-e (ms)	75.2±6.2	72.4±6.2	72.2±4.9
dTp-e (ms)	87.3±9.9	83.5±12.5	85.7±8.7
Tp-e/QT	0.21±0.02	0.20±0.03	0.21±0.02

QTmaks, Maksimum QT süresi ; dQTmaks, Düzeltilmiş maksimum QT süresi ; QTmin, Minimum QT süresi; dQTmin, Düzeltilmiş minimum QT süresi; QTd, QT dispersiyonu ; dQTd, Düzeltilmiş QT dispersiyonu ; Tp-e, T dalgasının piki ile sonu arasındaki süre ; dTp-e, Düzeltilmiş Tp-e süresi ; Tp-e/QT, Tp-e'nin QT'ye oranı.

Çalışma gruplarının eforlu elektrokardiyografi ve kalp hızı toparlanması değerleri Tablo 9’da sunulmuştur. İstirahat kalp hızı, metabolik eşdeğerlilikleri, egzersiz süresi, Kİ (Kronotropik inkompetans), KHT 2 (İstirahat fazının 2. dakikasının sonundaki kalp hızı toparlanması), KHT 3 (İstirahat fazının 3. dakikasının sonundaki kalp hızı toparlanması) değerleri ve KHT 1 (İstirahat fazının 1. dakikasının sonundaki kalp hızı toparlanması) değerinin 18’in altında olanlarının oranı gruplar arasında benzerdi ($p>0.05$). KHT 1 Maraş otu kullananlarda kontrol grubuna göre daha düşük olma eğiliminde idi, ancak bu fark istatistiksel anlamlılığa ulaşmadı ($p=0.076$). Maksimum kalp hızı Maraş otu kullanıcılarında

kontrole göre daha düşük idi ($p=0.003$). Kronotropik yetersizliği olanların oranı Maraş otu kullananlarda kontrollere göre daha yüksek idi ($p=0.02$).

Tablo 9 Çalışma gruplarının eforlu EKG ve kalp hızı toparlanması parametreleri

	Grup 1 (Kontrol) (n=32)	Grup 2 (Sigara) (n=32)	Grup 3 (Maraş otu) (n=30)
İstirahat kalp hızı (dakikadaki atım)	88.0±14.4	90.5±13.5	91.8±12.7
Maksimum kalp hızı (dakikadaki atım)	179.3±7.7	174.5±12.0	170.2±10.6*
METs	13.8±1.2	13.5±0.8	13.2±1.3
Egzersiz süresi (dak)	11.0±1.6	10.5±1.1	10.3±1.4
KY	0.89±0.10	0.88±0.11	0.83±0.13
KY ≤ 0.80, n (%)	4 (12.5)	8 (25.0)	12 (40.0) ¥
KHT 1	36.1±10.4	35.3±13.5	29.5±9.1 #
KHT 2	54.4±8.2	53.4±13.3	49.1±8.8
KHT 3	62.8±8.3	60.4±13.2	56.6±7.6
KHT 1 ≤ 18, n(%)	1 (3.1)	2 (6.2)	5 (16.6)

METs, Metabolik eşdeğerlilikleri; KY, Kronotropik yetersizlik; KHT 1, İstirahat fazının 1. dakikasının sonundaki kalp hızı toparlanması; KHT 2, İstirahat fazının 2. dakikasının sonundaki kalp hızı toparlanması; KHT 3, İstirahat fazının 3. dakikasının sonundaki kalp hızı toparlanması.

*: $p=0.003$ karşılık grup I, ¥: $p=0.02$ karşılık grup I, #: $p=0.076$ karşılık grup I

Çalışma gruplarının 24 saatlik ritim holter EKG bulguları ve kalp hızı değişkenliği değerleri Tablo 10'da sunulmuştur. SDNN (Tüm NN intervallerinin standart sapması), RMSDD (Komşu NN intervallerinin arasındaki farkların karelerinin toplamı alındıktan sonra ortalamasının karekökü) ve LF (Düşük frekans) parametreleri açısından sigara kullanıcıları ve kontrol grubu arasında anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0.05$). SDNN ($p=0.009$), RMSDD ($p=0.01$) ve LF (Düşük frekans) ($p=0.02$) değerleri Maraş otu kullanıcılarında kontrol grubuna göre istatistiksel olarak farklı idi. PNN50 (Ardışık NN intervallerinden izleyen sürenin 50 ms'den büyük olduğu döngülerin normal döngülere yüzdesi) Maraş otu kullananlarda kontrol grubuna göre daha düşük olma eğiliminde idi, ancak bu fark istatistiksel anlamlılığa ulaşmadı ($p=0.056$). Sigara kullanıcılarında PNN50 değeri kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşüktü ($p=0.03$).

Sigara ve Maraş otu kullanıcılarının SDANN (5 dakikalık segmentlerin ortalama NN intervallerinin standart sapması) (sırasıyla $p=0.012$, $p=0.001$), HF (Yüksek frekans) (sırasıyla $p=0.03$, $p=0.001$) ve LF/HF oranı (sırasıyla $p=0.005$, $p<0.0001$) değerleri kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermekte idi.

Tablo 10 Çalışma gruplarının 24 saatlik ritim holter EKG bulguları ve kalp hızı değişkenliği parametreleri

	Grup 1 (Kontrol) (n=32)	Grup 2 (Sigara) (n=32)	Grup 3 (Maraş otu) (n=30)
SDNN (msn)	96.5±13.6	89.0±11.5	86.6±11.6*
SDANN(msn)	126.2±20.1	109.8±22.0***	105.5±22.7**
RMSDD(msn)	50.6±8.8	44.8±14.9	41.1±11.6 [¥]
PNN50 , %	17.0±8.2	11.1±8.4 [§]	11.7±9.2
LF(msn ²)	28.0±6.5	32.8±7.6	33.9±9.5 ^{&}
HF(msn ²)	13.1±2.6	11.7±2.1 ⁰	11.0±1.4 ^ε
LF/HF(msn ² /msn ²)	2.2±0.6	2.9±0.8 ^Δ	3.1±1.0 ^Ω

SDNN: Tüm NN intervallerinin standart sapması, SDANN: 5 dakikalık segmentlerin ortalama NN intervallerinin standart sapması, RMSDD: Komşu NN intervallerinin arasındaki farkların karelerinin toplamı alındıktan sonra ortalamasının karekökü, PNN50: Ardışık NN intervallerinden izleyen sürenin 50 ms'den büyük olduğu döngülerin normal döngülere yüzdesi, LF: Düşük frekans, HF: Yüksek frekans

*: p=0.009 karşılık grup I, **: p=0.001 karşılık grup I, ***: p=0.012 karşılık grup I,

[¥]: p=0.01 karşılık grup I, [§]: p=0.03 karşılık grup I, [&]: p=0.02 karşılık grup I,

^ε: p=0.001 karşılık grup I, ⁰: p=0.03 karşılık grup I, ^Ω: p<0.0001 karşılık grup I,

^Δ: p=0.005 karşılık grup I

5. TARTIŞMA

Çalışmamızda; dumansız bir tütün olan Maraş otu ve sigara kullanımının, 24 saatlik ritim holter analizi ile tespit edilen KHD ve eforlu EKG ile saptanan KHT'sı ve kronotropik yetersizlik (KY) parametreleri kullanılarak kardiyak otonomik disfonksiyona etkisini araştırdık. Maraş otu kullananlarda kronotropik yetersizliği olanların oranı kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek ve eforlu EKG sırasında ulaşılan maksimum kalp hızı kontrollere göre daha düşük idi. Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında, 24 saatlik ritim holter EKG testi ile değerlendirilen KHD parametreleri Maraş otu kullanıcılarında ve sigara içenlerde anlamlı olarak bozuk idi. KHD ve KHT parametreleri Maraş otu kullanıcıları ile sigara içenlerde benzerdi. Bu bulgulara göre Maraş otu kullanıcılarında daha belirgin olmak üzere, hem Maraş otu kullananlarda hem de sigara içenlerde subklinik kardiyak otonom fonksiyon bozukluğu geliştiği söylenebilir.

Çalışmamızda ayrıca Maraş otu ve sigara kullanımının kan parametrelerine olan etkisini incelediğimizde; Maraş otu kullanıcılarında lenfosit oranı düşük, GGT değerinin daha yüksek idi. N/L oranı, CRP, ürik asit ve ortamla trombosit hacmi (OTH) değerleri gruplar arasında benzerdi. Maraş otu ve sigara kullanımının kardiyak fonksiyonlar üzerine etkisi doku Doppler ekokardiyografi ile değerlendirildiğinde kontrol grubuna göre diyastolik fonksiyon parametrelerinin anlamlı olarak bozulma eğiliminde olduğu görüldü. Son olarak, miyokardiyal repolarizasyonun güncel belirteçlerinden olan cTp-e süresi ve Tp-e/QT oranı gruplar arasında benzer idi.

Kardiyak otonomik disfonksiyon, kalp üzerine etkili olan sempatik tonusun artması veya parasempatik aktivitenin yetersizliği sonucu ortaya çıkar. Otonomik disfonksiyon kardiyak mortalite ve morbiditenin önemli risk faktörü olarak kabul edilmektedir (78). Otonomik fonksiyonları değerlendirmek için birçok laboratuvar testi kullanılmaktadır. 24 saatlik ritim holter analizi ile tespit edilen KHD ve eforlu EKG ile saptanan KHT testleri ve Kİ parametrelerini kullanarak, girişimsel olmayan yöntemlerle kardiyak otonomik fonksiyonlar ucuz, tekrarlanabilir ve güvenilir olarak değerlendirilebilmektedir. Sigara kullanıcılarında kardiyovasküler etkilenmeyi ve otonomik disfonksiyonu gösteren birçok çalışma yapılmasına rağmen dumansız tütün olan Maraş otu kullananlarda bu konuda araştırma yapılmamıştır. Alyan ve ark.(132) sigara kullanıcılarında KHD'nin anlamlı olarak bozulduğunu göstermişlerdir. Benzer başka bir çalışmada Papathanasiou ve ark. (133) sigara içenlerde kontrol grubuna göre eforlu EKG sırasında ulaşılan maksimum kalp hızının ve KHT

değerlerinin anlamlı olarak azaldığını bulmuşlardır. Çalışmamızda, bu iki çalışmadan farklı olarak, kardiyak otonom fonksiyonları hem eforlu EKG testi ile hem de 24 saatlik ritim holter EKG ile değerlendirdik. Aynı zamanda önceki çalışmalarda olmayan, dumansız tütün kullanımının, kardiyak otonom fonksiyonlar üzerine olan etkisini sigara içenlerle ve kontrollerle karşılaştırdık. Bizim çalışmamızda Maraş otu ve sigara kullanıcılarında Alyan ve ark. (132) çalışmasına benzer olarak KHD parametrelerinin kontrol grubuna göre daha bozuk olduğunu bulduk.

Çalışmamızda Maraş otu kullanıcılarında Papathanasiou ve ark.(133) çalışmasına benzer olarak eforlu EKG sırasında ulaşılan maksimum kalp hızının kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha düşük olduğunu bulduk. Çalışmamızda, 1. dakikada hesaplanan KHT değeri, Maraş otu kullanıcılarında kontrol gruba göre daha düşük olma eğiliminde idi, ancak bu fark istatistiksel anlamlılığa ulaşamadı. Sigara kullanıcılarında KHT değerleri kontrol grubunun değerleri ile benzerdi. Kronotropik yetersizliğin olumsuz kardiyovasküler olaylara neden olduğu bilinmektedir (79). Framingham Kalp Çalışması'nda sigara içiciliğinin kronotropik yetersizlik ile ilişkili olduğu Lauer ve ark. (134) tarafından gösterilmiştir. Bizim çalışmamızda ise Maraş otu kullanıcılarında, KY olanların oranı kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek idi. KY olanların oranı sigara kullananlar ile kontrol grubu arasında benzerdi. Çalışma sonuçlarının farklı çıkmasının olası nedenleri, çalışma popülasyonunun yaş ortalaması ve cinsiyet dağılımının farklı olması ile ve tüketilen sigara miktarının farklı olması ile ilişkili olabilir.

Bazı biyokimyasal ve hematolojik değerlerin olumsuz kardiyovasküler olaylar ile ilişkili olduğu bilinmektedir (132, 135, 136). Sigara içenlerde ve Maraş otu kullananlarda biyokimyasal ve hematolojik değerlerin nasıl etkilendiği önceki çalışmalarda araştırılmıştır. Bu çalışmalarda sigara kullanıcılarında inflamasyon belirteçlerinin daha yüksek olduğu (136, 135), lipit parametrelerinin olumsuz olarak etkilendiği (37) gösterilmiştir. Maraş otu kullananlarda yapılan çalışmada lipit değerlerinin olumsuz olarak değiştiği, Fibrinojen (37) ve OTH (136, 137) düzeylerinin kontrollere göre daha yüksek olduğu, nitrik oksit seviyesinin daha düşük olduğu gösterilmiştir (137). Sistemik inflamatuvar aktivitedeki artış hsCRP, GGT, ürik asit ve N/L oranı ile değerlendirilebilmektedir. Önceki çalışmalarda Maraş otu kullanımının GGT ürik asit ve NL oranı üzerine olan etkisi incelenmemiştir. Çalışmamızda Maraş otu kullanıcılarında GGT düzeyinin kontrollere göre anlamlı olarak daha yüksek, tam kan sayımında lenfosit yüzdesi daha düşük idi. Çalışmamızda ürik asit, CRP, N/L oranı ve OTH değerleri gruplar arasında benzerdi. Önceki çalışma sonuçları ile kendi bulgularımızın farklı çıkmasının olası sebepleri, çalışma popülasyonunun farklı olması, yaş ve cinsiyet

dağılımının farklı olması, tüketilen sigara ve Maraş otu miktarının farklı olması, değerlendirilen inflamasyon parametrelerinin duyarlılıklarının farklı olmasından kaynaklanmış olabilir.

Transtorastik ekokardiyografi ile sigara içiciliğinin kalp fonksiyonlarına olan etkisi önceki çalışmalarda incelenmiş olmasına rağmen, Maraş otu kullanımının kardiyak fonksiyonlar üzerine olan etkisi sadece bir çalışmada ele alınmıştır (37, 138, 139). Önceki çalışmalarda sigara içenlerde diyastolik fonksiyon parametrelerinin bozuk olduğu, miyokart performans indeksinin artmış olduğu, koroner akım rezervinin bozulmuş olduğu gösterilmiştir (138-140). Güven ve ark. (37) sadece konvansiyonel Doppler parametrelerini kullanarak Maraş otu kullanıcılarında sol ventrikül diyastolik fonksiyon parametrelerinden mitral E dalgası deselerasyon süresinde anlamlı gecikme olduğunu ve E/A oranının daha düşük olduğunu iddia etmişlerdir. Bu çalışmadan farklı olarak hem sol ventrikül hem de sağ ventriküle ait diyastolik fonksiyonları doku Doppler yöntemi ile değerlendirdik. Doku Doppler yöntemi, diyastolik fonksiyonları değerlendirmede konvansiyonel Doppler yönteminden daha duyarlıdır (141). Son yıllarda, konvansiyonel Doppler ile ölçülen mitral E dalgası hızının doku Doppler ile ölçülen E_m hızına oranının diyastolik fonksiyonları değerlendirmede kullanılabilen önemli bir indeks olduğu bildirilmiştir (141). Çalışmamızda mitral septal anulustan hesaplanan E/E_m oranı Maraş otu kullanıcılarında anlamlı olarak yüksek idi. Ayrıca hem septal anulustan hem de sağ ventrikül lateral anulustan hesaplanan E_m/A_m oranı Maraş otu kullananlarda anlamlı olarak düşük idi. Önceki çalışma (37) ile uyumlu olarak çalışmamızda Maraş otu kullanıcıları ile sigara kullanıcıları arasında diyastolik fonksiyon parametreleri benzer idi. Maraş otu kullanıcılarında diyastolik fonksiyon parametrelerindeki bozulma; Maraş otu kullanımına bağlı vücutta artmış nikotin seviyesi, ve buna bağlı düşük derecede artmış sürekli inflamasyon ve artmış oksidatif stres ile ilişkili olabilir.

Miyokardiyal repolarizasyon anormalliğinin ani kardiyak ölüm ve malign ventriküler aritmi sıklığında artış ile ilişkili olduğu iyi bilinmektedir. Miyokart repolarizasyonu, yüzeysel elektrokardiyogram üzerinden QT süresi, QT dispersiyonu ve transmural repolarizasyon dispersiyonu hesaplanarak değerlendirilebilir, ek olarak T dalgasının tepe noktası ile sonlanım noktası arasındaki süre (T_p-e)'nin total repolarizasyon dispersiyonunun belirteci olarak kullanılabileceği, hatta bu parametrenin ventriküler aritmi ve kardiyovasküler nedenlere bağlı mortalite artışını öngörmeye önemli bir belirteç olduğu gösterilmiştir (142,143). Ventrikül repolarizasyon dispersiyonunu değerlendirmede daha yeni bir belirteç olarak T_p-e süresinin QT süresine oranının kullanılabilmesi; hatta bu belirteç kalp hızı değişikliklerinden

etkilenmediği için QT süresi, QT dispersiyonu ve Tp-e süresine göre ventrikül repolarizasyonunu değerlendirmede daha güvenilir olduğu bildirilmiştir (144, 145). Sigara içiciliğinin QT dispersiyonu üzerine olan etkisini inceleyen çalışmalarda çelişkili sonuçlar bildirilmiştir (37, 146). Fakat, Maraş otu kullananlarda ve sigara içenlerde ventrikül repolarizasyonunu nasıl etkilendiği, daha yeni belirteçler olan Tp-e süresi ve Tp-e/QT oranı ile henüz değerlendirilmemiştir. Çalışmamızda Maraş otu kullananlarda ve sigara içenlerde QTd, Tp-e süresi ve Tp-e/QT oranının kontrol grubuna benzer olduğunu bulduk. Çalışma sonuçlarının farklı çıkmasının nedenleri, çalışma popülasyonlarının farklı olması, tüketilen tütün miktarı ve süresinin farklı olması ile ilişkili olabilir.

Sigara içmek, önlenemez önemli kardiyovasküler risk faktörlerinden birisidir. Maalesef, kullanımı her geçen gün daha da artmakta, daha da önemlisi sigaraya başlama yaşı gittikçe düşmektedir. Sigara, kanda serbest radikallerin artışına bağlı olarak, aterosklerozun başlangıç evresi olarak kabul edilen endotel disfonksiyonuna neden olmaktadır (1,3,16). Endotelyal disfonksiyon gelişiminde ayrıca endotelden salgılanan NO yıkımının artması ve prostosiklin salınımının azalması da önemli rol oynar (24). Sigarada bulunan nikotin, sempatik sinir sistemini aktive ederek kalp hızında, periferik dirençte, kan basıncında ve kardiyak debide artışa neden olmaktadır (14-20). Ayrıca sempatik sinir sisteminin nikotin ile uyarılması plazma serbest yağ asitleri ve düşük dansiteli lipoproteinlerin (LDL) artışı ile sonuçlanır (28). İlâveten kolesterol ve trigliserit metabolizmasında önemli bir faktör olan lipoprotein lipazı etkileyerek lipoprotein metabolizmasında indirekt bir etki oluşturur, ve yüksek dansiteli lipoprotein (HDL) seviyesini düşürerek bu lipoprotein anti-aterojenik etkinliğini azaltır (18,29). Bu etkilerle birlikte sigara kullanımı endotel hücre hasarını artırır ve vasküler tamir mekanizmasını bozar.

Dumansız tütün çoğunlukla erkekler arasında yaygın olarak kullanılmaktadır. Son zamanlarda yapılan çalışmalar dumansız tütün kullanımının gençler arasında yaygınlaştığını, on beş yaş ve altı dumansız tütün kullanımının %20'lere kadar artmış olduğunu göstermektedir (147). Maraş otunun içerdiği nikotin miktarının sigaraya göre 6-10 kat daha fazla olduğu tespit edilmiştir (37). Maraş otunun kardiyovasküler parametreler üzerine etkilerini araştıran çalışmalarda, Maraş otunun sigaraya benzer şekilde kardiyovasküler sistem üzerinde zararlı etkilerinin olduğu gösterilmiştir (37, 137).

Ülkemizde özellikle Kahramanmaraş ve çevresindeki illerde yaygın olarak kullanılan bir dumansız tütün çeşidi olan Maraş otu önemli bir halk sağlığı sorunu olarak karşımızda bulunmaktadır. Yöre insanı Maraş otunu ; ucuz, kolay ulaşılabilir olması, uyuşturucu etkisinin sigaradan daha fazla olması ve sigarayı bırakmak için alternatif bir madde olması

nedeniyle tercih etmektedir. Daha önce yapılan çalışmalar Maraş otu kullanımının en az sigara kadar kardiyovasküler rahatsızlıklara neden olduğunu göstermiştir. Bizim çalışmamız Maraş otu kullanımının en az sigara içicilerinde olduğu kadar, hatta daha belirgin olarak kardiyak otonom disfonksiyona sebep olduğunu göstermiştir. Vatandaşlarımızın Maraş otunun kardiyovasküler sistem üzerine olan bu olumsuz etkileri hakkında sözlü ve yazılı iletişim kaynaklarıyla bilgilendirilmesi ve yasa koyucu tarafından sigaraya uygulanan yaptırımların aynı şekilde Maraş otuna da uygulanması gereklidir. Bu gibi önlemler alınarak bu alışkanlıkların neden olduğu kardiyovasküler hastalıkların bir kısmı önlenebilir.

6. KISITLAMALAR

Çalışma dizaynımızın kesitsel-gözlemsel olması, hastaların olumsuz kardiyak olay veya klinik olarak takiplerinin yapılmaması ve tek merkezli görece az hasta sayısı ile yapılmış bir çalışma olması çalışmamızın en önemli kısıtlılıklarıdır. Ayrıca, tüketilen sigara ve Maraş otu kullanımını objektif olarak belirleyebilmek için çalışma gruplarında üriner kotin seviyesi ve kandaki nikotin miktarının ölçülmemiş olması çalışmamızın diğer bir kısıtlılamasıdır. Sistemik inflamasyon seviyesinin yüksek duyarlı CRP, interlökin 1-6 veya TNF (tümör nekrozis faktör) alfa gibi daha duyarlı belirteçler ile değerlendirilmemiş olması çalışmamızın diğer bir kısıtlılığdır. Son olarak, çalışma gruplarına solunum fonksiyon testinin yapılmamış olması da önemli bir kısıtlılık olarak kabul edilebilir.

7. SONUÇ

Çalışmamız Maraş otu kullanımının sigara kullanımına benzer olarak kardiyak otonom disfonksiyona sebep olduğunu göstermiştir. Bulgularımız, Maraş otunun kullanımının sigara gibi kardiyovasküler sistem üzerine zararlı etkilerinin olduğunu düşündürmektedir. Maraş otu kullanımı, tütün kullanımına karşı verilen mücadele kapsamına dahil edilmelidir. Üretimi, satışı ve kullanılması ile ilgili yasal düzenlemeler yapılmalıdır. Yine de Maraş otu kullanımının bağımsız kardiyovasküler olay risk faktörü olup olmadığının anlaşılabilmesi için daha büyük ve uzun dönem takip çalışmalarına ihtiyaç duyulmaktadır.

8. KAYNAKLAR

1. Pryor, W.A, Stone K, Latha MS, Vijayammal PL, Kurup PA. Oxidants in cigarette smoke radicals, hydrogen peroxide, peroxynitrate and peroxynitrite. *Ann. NYAc.Sci* 1996; 686: 12-27.
2. Witztam J.I, Moore M, Falsom AR, Barnes RW, Eckfeldt JH. The oxidation hypothesis of atherosclerosis. *Lancet Pres* 1994;344:793-95.
3. Lakier J.B.Smoking and cardiovascular disease. *Am. J.Med.*1992; 93(1A):8-12.
4. Deanfield J.E, Shea, M.J, Wilson R.A, Harlock P, Landsheere C.M. and Selwyn A.P. Direct effects of smoking on the heart: Silent ischemic disturbances of coronary flow. *Am J Cardiol* 1986;57:1005-09.
5. Gür M.Genel Tütüncülük Ders Notları. İstanbul Üniversitesi Tütün Ekspertleri Yüksek Okulu Yayınları, 1979:2-5.
6. Zevin S, Saunders S, Gourlay SG, Jacob P, Benowitz NL. Cardiovascular Effects of Carbon Monoxide and Cigarette Smoking. *J Am Coll Cardiol* 20;38:1633-8.
7. International Agency for Research on Cancer. Tobacco Smoke and Involuntary Smoking Monograph on the Evaluation of Carcinogenic Risk of Chemicals to Humans, 2003;Vol 88, Lyon, France.
8. Pryor WA, Stone K. Oxidants in cigarette smoke; radicals, hydrogen peroxide, peroxynitrate. *Ann NY Acad Sci* 1993;686:12-28.
9. Ambrose JA, Barua RS. The Pathophysiology of Cigarette Smoking and Cardiovascular Disease. *J Am Coll Cardiol* 2004;43:1731-7.
10. Ridker PM, Genest J, Libby P. Risk Factors Atherosclerotic Disease. In: Braunwald E, Zipes D, Libby P. *Heart Disease* 6 th ed. Philadelphia:WB Saunders. 2001;1010-40.
11. Shapiro SD. The macrophage in COPD. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;160:29-32.
12. Carstensen Jm, Perhagen G, Eklund G. Mortality in relation to cigarette and pipe smoking: 16 years observation of 25,000 Swedish men. *J Epidemiol Commun Health* 1987;41:16-72.
13. US Department of Education and Welfare: The Health Consequences of Smoking: A Report of the Surgeon General. Cardiovascular Disease. Rocville, MD, U.S.Department of Health and Human Services, Public Health Service Office of Smoking and Health. DHHS 1983, Publication No(PHS 84-50204).
14. Milikan R, Logothetis C. Cigarette smoking-attributable mortality and years of potential life lost United States. 1990.MMWR Morb Mortal Wkly Rep 1993;42:645-9.

15. Doll R, Peto R, Wheatley K, Gray R. Mortality in relation to smoking: 20 years observations on male British doctors. *BMJ* 1976;2:1525-36.
16. Celermajer DS, Sorensen KE, Georgakopoulos D, Bull O, Thomas J, Robinson JE. Cigarette smoking is associated with dose-related and potentially reversible impairment of endothelium-dependent dilation in healthy young adults. *Circulation* 1993;88:2149-55.
17. Krupski WC. The peripheral vascular consequences of smoking. *Ann Vasc Surg* 1991;5:291-304.
18. US Department of Health, education, and Welfare: The Health Benefits of Smoking Cessation: A Report of the Surgeon General. US Department of Health and Human Services, Public Health Service, Centers for Disease Control, Center for Chronic Disease Prevention and Promotion, Office on Smoking and Health. DHHS Publication No (CDC) 1990;90-8416.
19. Blankenhorn DH, Nesim SA, Johnson RI, Sanmarco ME, Azen SP, Cashin-Hemphill L. Beneficial effects to combined colestipol-niacin therapy on coronary atherosclerosis and coronary venous bypass grafts. *JAMA* 1987;257:3233-40.
20. Allred EN, Bleeker ER, Chaitman BR, Dahms T.E, Gottlieb S.O, Hackney JD. Short-term effects of carbon monoxide exposure on the exercise performance of subjects with coronary artery disease. *N Engl J Med* 1989;321:1426-32.
21. Klein LW, Knopp R.H, Zhu X, Bonet B. Cigarette smoking, atherosclerosis and the coronary hemodynamic response. *J Am Coll Cardiol* 1984;4:972-97.
22. The health benefits of smoking cessation: a report of the Surgeon General Rockville, Md: Department of Health and Human Services. 1990. (DHHS publication no(CDC) 90-8416).
23. Folts JD, Gering SA, Laibly SW, Bertha B.G, Bonebrake F.C, Keller J.W. Effect of cigarette smoke and nicotine on platelets and experimental coronary artery thrombosis. In Diana J (ed): *Tobacco Smoking and Atherosclerosis: Pathogenesis and Cellular Mechanisms*. New York, Plenum Publishing 1990;339-58.
24. Nowak J, Murray JJ, Oates JA, BiochFitzgerald GA. Biochemical evidence of a chronic abnormality in platelet and vascular function in healthy individuals who smoke cigarettes. *Circulation* 1987;76:6-14.
25. Benowitz L: Pharmacologic aspects of cigarette smoking and nicotine addiction *N.Engl J Med* 1988;319:1318-30.
26. FitzGerald GA, Oates JA, Nowak J. Cigarette smoking and hemostatic function *Am Heart J* 1988;115:267-71.
27. Belch JJF, McArdle BM, Burns F, Stanford W. The effects of acute smoking on platelet behavior, fibrinolysis and hemorrheology in habitual smokers. *Thromb Haemost* 1984;51:6-8.

28. Bizi A, Tacconi MT, Medea A, Garattini S. Some aspects of the effect of nicotine on plasma FFA and tissue triglycerides. *Pharmacology* 1972;7:216-24.
29. Hegarty KM, Turgius LE, Mulligan JJ. Effect of cigarette on high density lipoprotein phospholipids. *Biochem Biophys Res Commun* 1982;104:212-9.
30. Aral M, Ekerbiçer H, Aral İ, et al. Comparison of effects of smoking and smokeless tobacco "Maras powder" use on humoral immune system parameters. *Mediators Inflamm.* 2006; 3:85019.
31. Erenmemişoğlu A, Kartal M, Üstün H. Carcinoma of Buccal Mucosa in Smokeless Tobacco Users: A Preliminary Study of the Use of Cytology for Early Detection. *Cytopathology* 1995; 6:403-408.
32. Özkul Y, Erenmemişoğlu A, Cücer N, Menevşe A, Saatçi C A. Sister-Chromatid Exchange Inducing Effects of Smokeless Tobacco Using on T-Lymphocyte Chromosomes. *Mutation Research* 1995; 334:209-212.
33. Özkul Y, Dönmez H, Erenmemişoğlu A, Demirtaş H, İmamoğlu N. Induction of Micronuclei by Smokeless Tobacco on Buccal Mucosa Cells of Habitual Users. *Mutagenesis* 1997; 12:285-287.
34. Burgaz S, Çok İ, Uysal B T, Karakaya A E. Monitoring of Genotoxic Damage in Smokeless Tobacco (Maras Powder) Consumers Using Micronucleated Oral Cells. *Biomarkers* 2000; 5:219-224.
35. Çok İ, Öztürk R Urinary Cotinine Levels of Smokeless Tobacco (Maras Powder) Users. *Human and Experimental Toxicology* 2000; 19:650-655.
36. Aral M, Ekerbiçer H, Aral İ, et al. Maras Otu (*Nicotiana rustica* L.) Kullanımının Hücresel İmmün Sistem Parametrelerine Olan Etkilerinin Araştırılması. 8. Ulusal Halk Sağlığı Kongresi, 23-28 Eylül, 2002, Diyarbakır, Türkiye.
37. Güven A, Köksal N, Büyükbeşe MA, et al. Effects of Using a Different Kind of Smokeless Tobacco on Cardiac Parameters: "Maras powder". *Anadolu Kardiyoloji Dergisi* 2003; 3:230-235.
38. Büyükbeşe M A, Köksal N, Güven A, Çetinkaya A. Effects of Smokeless Tobacco „Maras Powder“ Use on Respiratory Functions. *Tohoku Journal of Experimental Medicine* 2004; 204:173-178.
39. Köksal N, Güven A, Çetinkaya A, Büyükbeşe M.A. Dumansız Tütün "Maras Otu" Kullanımının Solunum Fonksiyonları Üzerine Olan Etkileri. *Akciğer Arşivi* 2004; 5:174-178.
40. Kılınç M, Okur E, Kurutaş EB, et al. The effects of Maras powder (smokeless tobacco) on oxidative stres in users. *Cell Biochem Funct.* 2004 ;22(4):233-236

41. Kılınç M, Okur E, Yıldırım I, İnanç F, Kurutaş EB. The Investigation of the Effect of Maras Powder (Smokeless Tobacco) on Hematological Parameters. *Turkish Journal of Haematology* 2004; 21:131-136.
42. Kurtul N, Çil MY, Paçacı SD, Serum Total Sialic Acid Levels in Smokers and Users of Smokeless Tobacco in Form of Oral Powder (Maras Powder). *Journal of Biomedical Sciences* 2005; 12: 559-563.
43. Sloan RP, Shapiro PA, Bigger T Jr, Bagiella E, Steinman RC, Gorman JM. Cardiac autonomic control and hostility in healthy subjects. *Am J Cardiol* 1994;74:298-300.
44. Levy MN: Sympathetic-parasympathetic interactions in heart. *Circ Res.* 1971;29: 437-45.
45. Chess GF, Tam RMK, Calaresu FR. Influence of cardiac neural inputs on rhythmic variations of heart period in the cat. *Am J Physiol* 1975;228:775-80.
46. La-Rovera MT, Mortara A, Sandrone G, et al. Autonomic nervous system adaptation to short term exercise training. *Chest* 1992;101:299-304
47. Pomeranz M, Macaulay RJB, Caudili MA, et al. Assessment of autonomic function in humans by heart rate spectral analysis. *Am J Physiol* 1985;248:151-53.
48. Hon EH, Lee ST: Electronic evaluations of the fetal heart rate patterns preceding fetal death: Further observations. *Am J Obstet Gynecol* 1965;87:814-26.
49. Wolf MM, Varigos GA, Hunt D, et al. Sinus arrhythmia in acute myocardial infarction. *Med J Aust* 1978;2:52-53.
50. Iellamo F, Legramente M, et al. Effects of a Residential Exercise Training on Baroreflex Sensitivity and Heart Rate Variability in Patients With Coronary Artery Disease. *Circulation* 2000;102:2588-92.
51. Bigger JT, Albrecht P, et al. Comparison of time and frequency domain based measures of cardiac parasympathetic activity in holter recordings after myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1989,64:536-8.
52. Malik M, Xia R, et al. Influence of the recognition artefact in the autonomic analysis of long-term electrocardiograms on time-domain measurement of heart rate variability. *Med Biol Eng Comp* 1993.
53. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology (1996) Heart rate variability: standards of measurement, physiological interpretation and clinical use. *Circulation* 93, 1043–65.
54. Malliani A, Pagani M, Lombardi F, Cerutti S. Cardiovascular neural regulation explored in the frequency domain. *Circulation.* 1991;84:1482-92.

55. Baron HV, Lesh MD. Autonomic nervous system and sudden cardiac death. *J Am Coll Cardiol.* 1996;27:1053-60.
56. Schwartz PJ, Priori SG: sympathetic nervous system and cardiac arrhythmias in cardiac electrophysiology: from cell to Bedside (eds Zipes DP, Jalife J) Philadelphia WB Saunders co, 1990;330-43
57. Vanoli E, De Ferrari GM, Stramba-Badiale M, et al. Vagal stimulation and prevention of sudden death in conscious dogs with healed myocardial infarction. *Circ Res.* 1991;68:1471-81.
58. De Ferrari GM, Salvati P, Grossoni M, et al. Pharmacological modulation of the autonomic nervous system in the prevention of sudden cardiac death: a study with propranolol, methacholine and oxotremorine in conscious dogs with healed myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol.* 1993;22:283-90.
59. Minisi AJ, Thames MD. Effects of chronic myocardial infarction on vagal cardiopulmonary baroreflex. *Circ Res.* 1989;65:396-403.
60. Kleiger RG, Millier JP, Bigger JT. Decreased heart rate variability and its association with increased mortality after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1987;59:256-62.
61. Malik M, Farrell T, Camm AJ: Circadian rhythm of heart rate variability after acute myocardial infarction and its influence on the prognostic value of heart rate variability. *Am J Cardiol* 1990;66:1049-54.
62. Dzau VJ, Sarbs FM. Regulation of lipoprotein metabolism by adrenergic mechanisms. *J Cardiovasc Pharmacol.* 1987;10:2-6.
63. Freeman R, Saul JP, Roberts MS, Berger RD, Broadbridge C, Cohen RJ. Spectral analysis of heart rate in diabetic neuropathy. *Arch Neurol.* 1991;48:185-90.
64. Pagani M, Malfatto G, Pierini S, Casati R, Masu AM, Poli M, Guzzetti S, Lombardi F, Cerutti S, Malliani A. Spectral analysis of heart rate variability in the assessment of autonomic diabetic neuropathy. *J Auton Nerv Syst.* 1988;23:143-153.
65. Ewing DJ, Martin CN, Young RT, et al. The value of cardiovascular autonomic function tests: 10 years experience in diabetes. *Diabetic care* 1985;8:491-98.
66. Guzzetti S, Dassi S, Pecis M, et al. Altered pattern of circadian neural control of heart period in mild hypertension. *J Hypertens.* 1991;9:831-38.
67. Parati G, Di Rienzo M, Groppelli A, Pedotti A, Mancia G. Heart rate and blood pressure variability and their interaction in hypertension. In: Malik M, Camm AJ, eds. *Heart Rate Variability.* Armonk, NY: Futura; 1995:465-78.

68. Mandawat MK, Pringle SD, et al. Heart rate variability in left ventricular hypertrophy. *Br Heart J* 1993;73:139-44
69. Rabe KF, Hurd S, Anzueto A, Barnes PJ, Buist SA, Calverley P, Fukuchi Y, Jenkins C, Rodriguez-Roisin R, van Weel C, Zielinski J, Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: GOLD executive summary. *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 176:532-55.
70. Coquet I, Mousson C, Rifle G et al. Influence of ischaemia on heartrate variability in chronic haemodialysis patients. *Ren Fail* 2005; 27:7-12.
71. Chen KY, Chen CI et al. Cardiac autonomic dysregulation in patients with acute hepatitis. *Am J med sci.* 2006;332:164-7.
72. Vasan RS, Benjamin EJ, et al. Prevalence, clinical features and prognosis of diastolic heart failure and epidemiologic perspective. *J Am Coll Cardiol* 1995;26:1565-74.
73. Osman F, Gammage MD, Franklyn JA. Thyroid disease and its treatment: Short term and long-term cardiovascular consequences. *Curr Opin Pharmacol* 2001;1:626-31.
74. Molgaard H, Mickley H, Pless P, Bjerregaard P, Moller M. Effects of metoprolol on heart rate variability in survivors of acute myocardial infarction. *Am J Cardiol.* 1993;71:1357-59.
75. Zuanetti G, Latini R, Neilson JMM, Schwartz PJ, Ewing DJ, and the Antiarrhythmic Drug Evaluation Group (ADEG). Heart rate variability in patients with ventricular arrhythmias: effect of antiarrhythmic drugs. *J Am Coll Cardiol.* 1991;17:604-12.
76. Binkley PF, Haas GJ, Starling RC, Nunziata E, Hatton PA, Leier CV, Cody JR. Sustained augmentation of parasympathetic tone with angiotensin converting enzyme inhibitor in patients with congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 1993;21:655-61.
77. Petretta M, Canonico V, Madrid A, Mickiewicz M, Spinelli L, Marciano F, Vetrano A, Signorini A, Bonaduce D. Comparison of verapamil versus felodipine on heart rate variability in hypertensive patients. *J Hypertens.* 1999;17:707-13.
78. Nishime EO, Cole CR, Blackstone EH, Pashkow FJ, Lauer MS. Heart rate recovery and treadmill exercise score as predictors of mortality in patients referred for exercise ECG. *JAMA* 2000; 284:1392–1398.
79. Lauer MS, Mehta R, Pashkow FJ, et al. Association of chronotropic incompetence with echocardiographic ischemia and prognosis. *J Am Coll Cardiol* 1998;32:1280
80. Gupta M, Bansal V, Chhabra SK. Abnormal heart rate recovery and chronotropic incompetence on exercise in chronic obstructive pulmonary disease. *Chron Respir Dis.* 2013;10:117-26

81. Geiss LS, Herman WH, Smith PS, et al. Mortality in noninsulin dependent diabetes. NIH publication No:95-1468 (Government Printing Office, Washington, D.C.) 1995.
82. Chacko KM, Bauer TA, Dale RA, et al. Heart rate recovery predicts mortality and cardiovascular events in patients with type 2 diabetes. *Med Sci Sports Exerc* 2008;40:288-95.
83. The Diabetes Control and Complication Research Trial Group. The effect of intensive diabetes therapy on measures of autonomic nervous system function in the Diabetes Control and Complications Trial (DCCT). *Diabetologia* 1998;41:416-23.
84. Diaz LA, Brunken RC, Blackstone EH. Independent contribution of myocardial perfusion defects to exercise capacity and heart rate recovery for prediction of all-cause mortality in patients with known or suspected coronary heart disease. *J Am Coll Cardiol* 2001;37:1558-64.
85. Vivekananthan DP, Blackstone EH, Pothier CE, et al. Heart rate recovery after exercise is a predictor of mortality, independent of the angiographic severity of coronary disease. *J Am Coll Cardiol* 2003;42:831-8.
86. Cheng YJ, Lauer MS, Earnest CP. Heart rate recovery following maximal exercise testing as a predictor of cardiovascular disease and all-cause mortality in men with diabetes. *Diabetes Care* 2003;26:2052-7.
87. Lloyd-Jones D, Adams R, Carnethon M, De SG, Ferguson TB, Flegal K, et al. Heart disease and stroke statistics-2009 update: a report from the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. *Circulation* 2009; 119(3): 480-6.
88. McKay J, Mensah GA, Greenlund K. *The Atlas of Heart Disease and Stroke*. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2004.
89. Eckberg DL, Drabinsky M, Braunwald E. Defective cardiac parasympathetic control in patients with heart disease. *N Engl J Med* 1971; 285:877–883.
90. Saul JP, Arai Y, Berger RD, Lilly LS, Colucci WS, Cohen RJ. Assessment of autonomic regulation in chronic congestive heart failure by heart rate spectral analysis. *Am J Cardiol* 1988; 61:1292–1299
91. Erdogan D, Gonul E, Icli A, Yucel H, Arslan A, Akcay S, Ozaydin M. Effects of normal blood pressure, prehypertension, and hypertension on autonomic nervous system function. *International Journal of Cardiology* 2011;151: 50–53
92. Manginas A, Cokkinos DV. Coronary artery ectasias: imaging, functional assessment and clinical implications. *Eur Heart J* 2006; 27:1026–1031.
93. Pahlavan PS, Niroomand F. Coronary artery aneurysm: a review. *Clin Cardiol* 2006; 29:439–443.

94. Dogan A, Tuzun N, Turker Y, Akcay S, Kaya S, Ozaydin M. Matrix metalloproteinases and inflammatory markers in coronary artery ectasia: their relationship to severity of coronary artery ectasia. *Coron Artery Dis* 2008;19:559–563.
95. Turker Y, Ozaydin M, Yucel H. Heart rate variability and heart rate recovery in patients with coronary artery ectasia. *Coron Artery Dis*. 2010;21:8-12
96. Tekin G, Tekin A, Sezgin AT, Yigit F, Demircan S, Erol T, Muderrisoglu H. Association of slow coronary flow phenomenon with abnormal heart rate recovery. *Arch Turk Soc Cardiol* 2007;35(5):289-294
97. Ramos RP, Arakaki JS, Barbosa P, Treptow E, Valois FM, Ferreira EV, Nery LE, Neder JA. Heart rate recovery in pulmonary arterial hypertension: relationship with exercise capacity and prognosis. *Am Heart J* 2012;163(4):580-8.
98. Pearson TA, Mensah GA, Alexander RW, Anderson JL, Cannon RO 3rd, Criqui M, Fadl YY, Fortmann SP, Hong Y, Myers GL, Rifai N, Smith SC Jr, Taubert K, Tracy RP, Vinicor F. Markers of inflammation and cardiovascular disease: application to clinical and public health practice: a statement for healthcare professionals from the Centers for Disease Control and Prevention and the American Heart Association. *Circulation* 2003;107:499–511.
99. Calverley PM, Anderson JA, Celli B. Salmeterol and fluticasone propionate and survival in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2007; 356: 775–789.
100. Türk toraks derneği 6. kış okulu kitabı sayfa:77; 2007.
101. Calabro P, Willerson JT, Yeh ETH. Inflammatory cytokines stimulated C-reactive protein production by human coronary artery smooth muscle cells. *Circulation* 2003;108:1930-2.
102. Bassuk SS, Rifai N, Ridker PM. High-sensitivity C-reactive protein: Clinical importance. *Curr Probl Cardiol* 2004;29:439-93.
103. Ridker PM, Cushman M, Stampfer MJ, Tracy RP, Hennekens CH. Inflammation, aspirin, and the risk of cardiovascular disease in apparently healthy men. *N Engl J Med* 1997;336(14):973-9.
104. Biasucci LM, Liuzzo G, Grillo RL, Caligiuri G, Rebuffi AG, Buffon A, et al. Elevated levels of C-reactive protein at discharge in patients with unstable angina predict recurrent instability. *Circulation* 1999;99(7):855-60.
105. Turgut O and Tandogan I. Gamma-glutamyltransferase to determine cardiovascular risk: shifting the paradigm forward. *J Atheroscler Thromb* 2011; 18: 177-181.

106. Kawamoto R, Kohara K, Tabara Y, Kusunoki T, Otsuka N and Miki T. Association between serum gamma-glutamyl transferase level and prehypertension among community-dwelling men. *Tohoku J Exp Med* 2008; 216: 213-221.
107. D.-H. Lee, K. Silventoinen, G. Hu et al., “Serum gammaglutamyltransferase predicts non-fatal myocardial infarction and fatal coronary heart disease among 28 838 middle-aged men and women,” *European Heart Journal*, vol. 27, no. 18, pp. 2170–2176, 2006.
108. O. Çiftçi, H. Güllü, M. GÜnday et al., “Association between serum glutamyltransferase levels and coronarymicrovascular function,” *Coronary Artery Disease*, vol. 24, no. 3, pp. 201–208,2013.
109. D.-H. Lee, D. R. Jacobs Jr., M. Gross et al., “Glutamyltransferase is a predictor of incident diabetes and hypertension: The Coronary Artery Risk Development in Young Adults (CARDIA) Study,” *Clinical Chemistry*, vol. 49, no. 8, pp. 1358–1366, 2003.
110. Q. M. Nguyen, S. R. Srinivasan, J. H. Xu et al., “Elevated liver function enzymes are related to the development of prediabetes and type 2 diabetes in younger adults: the Bogalusa Heart study,” *Diabetes Care*, vol. 34, no. 12, pp. 2603–2607, 2011.
111. M. Emdin, A. Pompella, and A. Paolicchi, “Gamma-glutamyltransferase, atherosclerosis, and cardiovascular disease: triggering oxidative stress within the plaque,” *Circulation*, vol. 112,no. 14, pp. 2078–2080, 2005.
112. M. Franzini, E. Bramanti, V. Ottaviano et al., “A high performance gel filtration chromatography method for glutamyltransferase fraction analysis,” *Analytical Biochemistry*, vol. 374, no. 1, pp. 1–6, 2008.
113. Aksakal E, Tanboga IH, Kurt M, Kaygın MA, Kaya A, Isik T, et al. The relation of serum gamma-glutamyl transferase levels with coronary lesion complexity and long-term outcome in patients with stable coronary artery disease. *Atherosclerosis* 2012;221:596-601.
114. Lin GM, Li YH, Zheng NC, Lai CP, Lin CL, Wang JH, et al. Serum uric acid as an independent predictor of mortality in high-risk patients with obstructive coronary artery disease: a prospective observational cohort study from the ET-CHD registry, 1997-2003. *J Cardiol* 2013;61:122-7.
115. Karan A, Güray Y, Güray U, Demirkan B, Astan R, Baysal E, et al. Mean platelet volume and the extent of coronary atherosclerosis in patients with stable coronary artery disease. *Turk Kardiyol Dern Ars* 2013;41:45-50.
116. GÜVEN H, ÇİLLİLER AE, SARIKAYA SA, KÖKER C, ÇOMO LU SS. Erken Lökosit ve Nötrofil Yüksekliğinin Akut İskemik İnmede Etyolojik ve Prognostik Önemi. *J Neurol Sci (Turk)* 2010; 27: 311-318.

117. AIT-OUFELLA H, SALOMON BL, POTTEAUX S, ROBERTSON AK, GOURDY P, ZOLL J, MERVAL R, ESPOSITO B, COHEN JL, FISSON S, FLAVELL RA, HANSSON GK, KLATZMANN D, TEDQUI A, MALLAT Z. Natural regulatory T cells control the development of atherosclerosis in mice. *Nat Med* 2006; 12: 178-180.
118. GUPTA S, AGRAWAL A, AGRAWAL S, SU H, GOLLAPUDI S. A paradox of immunodeficiency and inflammation in human aging: lessons learned from apoptosis. *Immun Ageing* 2006; 3: 5.
119. NASR N, RUIDAVETS JB, ARNAL JF, SIE P, LARRUE V. Association of neutrophil count with microembolization in patients with symptomatic carotid artery stenosis. *Atherosclerosis* 2009; 207: 519-523.
120. ROY D, QUILES J, AVANZAS P, ARROYO-ESPLIQUERO R, SINHA M, KASKI JC. A comparative study of markers of inflammation for the assessment of cardiovascular risk in patients presenting to the emergency department with acute chest pain suggestive of acute coronary syndrome. *Int J Cardiol* 2006; 109:317-321.
121. OMMEN SR, GIBBONS RJ, HODGE DO, THOMSON SP. Usefulness of the lymphocyte concentration as a prognostic marker in coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1997; 79: 812-814.
122. OMMEN SR, HODGE DO, RODEHEFFER RJ, MCGREGOR CG, THOMSON SP, GIBBONS RJ. Predictive power of the relative lymphocyte concentration in patients with advanced heart failure. *Circulation* 1998; 97: 19-22.
123. HORNE BD, ANDERSON JL, JOHN JM, WEAVER A, BAIR TL, JENSEN KR, RENLUND DG, MUHLESTEIN JB; INTERMOUNTAIN HEART COLLABORATIVE STUDY GROUP. Which white blood cell subtypes predict increased cardiovascular risk? *J Am Coll Cardiol* 2005; 45:1638-1643.
124. DUFFY BK, GURM HS, RAJAGOPAL V, GUPTA R, ELLIS SG, BHATT DL. Usefulness of an elevated neutrophil to lymphocyte ratio in predicting long-term mortality after percutaneous coronary intervention. *Am J Cardiol* 2006; 97: 993-996.
125. GIBSON PH, CROAL BL, CUTHBERTSON BH, SMALL GR, IFEZULIKE AI, GIBSON G, JEFFREY RR, BUCHAN KG, ELSHAFEI H, HILLIS GS. Preoperative neutrophil-lymphocyte ratio and outcome from coronary artery bypass grafting. *Am Heart J* 2007; 154: 995-1002.
126. Mazzone A, De Servi S, Ricevuti G et al. Increased expression of neutrophil and monocyte adhesion molecules in unstable coronary artery disease. *Circulation* 1993;88:358-63.

127. Ishikawa M, Vowinkel T, Stokes KY et al. CD40/CD40 ligand signaling in Mouse cerebral microvasculature after focal ischemia/reperfusion. *Circulation* 2005;111:1690-6.
128. Huang Y, Rabb H, Womer KL. Ischemia-reperfusion and immediate T cell responses. *Cell Immunol* 2007;248:4-11.
129. Lucchesi BR, Werns SW, Fantone JC. The role of the neutrophil and free radicals in ischemic myocardial injury. *J Mol Cell Cardiol* 1989;21:1241-51.
130. Tracey KJ. Physiology and immunology of the cholinergic antiinflammatory pathway. *J Clin Invest* 2007; 117: 289-96.
131. Aronson D, Mittleman MA, Burger AJ. Interleukin-6 levels are inversely correlated with heart rate variability in patients with decompensated heart failure. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2001; 12:294-300.
132. Alyan O, Kaçmaz F, Ozdemir O, Karahan Z, Taşkesen T, Iyem H, Alan S, Karadede A, Ilkay E. High levels of high-sensitivity C-reactive protein and impaired autonomic activity in smokers. *Turk Kardiyol Dern Ars.* 2008; 36(6):368-75.
133. Papathanasiou G, Georgakopoulos D, Papageorgiou E, Zerva E, Michalis L, Kalfakakou V, Evangelou A. Effects of Smoking on Heart Rate at Rest and During Exercise, and on Heart Rate Recovery, in Young Adults. *Hellenic J Cardiol* 2013; 54: 168-177
134. Lauer MS, Pashkow FJ, Larson MG, Levy D. Association of cigarette smoking with chronotropic incompetence and prognosis in the Framingham Heart Study. *Circulation.* 1997 Aug 5;96(3):897-903.
135. Jang ES, Jeong SH, Hwang SH, Kim HY, Ahn SY, Lee J, Lee SH, Park YS, Hwang JH, Kim JW, Kim N, Lee DH. Effects of coffee, smoking, and alcohol on liver function tests: a comprehensive cross-sectional study. *BMC Gastroenterol.* 2012 18;12:145.
136. Kurtoğlu E, Aktürk E, Korkmaz H, Sincer I, Yılmaz M, Erdem K, Celik A, Ozdemir R. Elevated red blood cell distribution width in healthy smokers. *Turk Kardiyol Dern Ars.* 2013 41(3):199-206.
137. Guven A, Tolun F. Effects of smokeless tobacco "Maras powder" use on nitric oxide and cardiovascular risk parameters. *Int J Med Sci.* 2012;9(9):786-92.
138. Alshehri AM, Azoz AM, Shaheen HA, Farrag YA, Khalifa MA, Youssef A. Acute effects of cigarette smoking on the cardiac diastolic functions. *J Saudi Heart Assoc.* 2013 25(3):173-9.
139. Farsalinos K, Tsiapras D, Kyrzopoulos S, Voudris V. Acute and chronic effects of smoking on myocardial function in healthy heavy smokers: a study of Doppler flow,

Doppler tissue velocity, and two-dimensional speckle tracking echocardiography. *Echocardiography*. 2013 30(3):285-92.

140. Ciftci O, Caliskan M, Gullu H, Erdogan D, Topcu S, Guler O, Yildirim A, Muderrisoglu H. Acute effects of smoking light cigarettes on coronary microvascular functions. *Clin Cardiol*. 2009 Apr;32(4):210-4.

141. Ommen SR, Nishimura RA, Appleton CP, Miller FA, Oh JK, Redfield MM, Tajik AJ. Clinical utility of Doppler echocardiography and tissue Doppler imaging in the estimation of left ventricular filling pressures: A comparative simultaneous Doppler-catheterization study. *Circulation*. 2000 Oct 10;102(15):1788-94.

142. Castro Hevia J, Antzelevitch C, Torne's Ba'rzaga F, et al. Tpeak-Tend and Tpeak-Tend dispersion as risk factors for ventricular tachycardia/ventricular fibrillation in patients with the Brugada syndrome. *J Am Coll Cardiol* 2006;47:1828-34.

143. Erikssen G, Liestøl K, Gullestad L, et al. The terminal part of the QT interval (T peak to T end): a predictor of mortality after acute myocardial infarction. *Ann Noninvasive Electrocardiol* 2012;17:85-94.

144. Gupta P, Patel C, Patel H, et al. T(p-e)/QT ratio as an index of arrhythmogenesis. *J Electrocardiol* 2008;41:567-74.

145. Zhao X, Xie Z, Chu Y, et al. Association between Tp-e/QT ratio and prognosis in patients undergoing primary percutaneous coronary intervention for ST-segment elevation myocardial infarction. *Clin Cardiol* 2012;35:559-64.

146. Dilaveris P, Pantazis A, Gialafos E, Triposkiadis F, Gialafos J. The effects of cigarette smoking on the heterogeneity of ventricular repolarization. *Am Heart J* 2001;142:833-7.

147. Erenmemişoğlu ve arkadaşları. The Use of a Smokeless in Our Country 'Maras Powder'. *Doga-Turkish Journal of Medical Science* 1992;16:567-76.