



**T.C.  
SELÇUK ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ**

**SİGARA İÇEN VE İÇMEYEN BİREYLERDE PERİFERİK  
ARTER HASTALIĞI VE NETRİN-1 SEVİYESİNİN  
DEĞERLENDİRİLMESİ**

**Dr. Muhammet KIZMAZ**

**TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**AİLE HEKİMLİĞİ ANABİLİM DALI**

**Danışman**

**Prof. Dr. Kamile MARAKOĞLU**

**KONYA-2015**



**T.C.**  
**SELÇUK ÜNİVERSİTESİ**  
**TIP FAKÜLTESİ**

**SİGARA İÇEN VE İÇMEYEN BİREYLERDE PERİFERİK ARTER  
HASTALIĞI VE NETRİN-1 SEVİYESİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

**Dr. Muhammet KIZMAZ**

**TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**AİLE HEKİMLİĞİ ANABİLİM DALI**

**Danışman**

**Prof. Dr. Kamile MARAKOĞLU**

Bu araştırma Selçuk Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinatörlüğü  
tarafından 14102048 proje numarası ile desteklenmiştir.

**KONYA-2015**

## **i. ÖNSÖZ ve TEŞEKKÜR**

Tüm uzmanlık eğitimim boyunca yetişmeme katkıda bulunan, uzmanlık tezimin seçiminde, hazırlanmasında ve tüm aşamalarında yardım ve katkılarını esirgemeyen, tez sürecinde daima arkamda olduğunu hissettiğim hocam ve tez danışmanım Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Aile Hekimliği Anabilim Dalı Başkanı Sayın Prof. Dr. Kamile MARAKOĞLU'na canı gönülden teşekkür ederim.

Rotasyon yaptığım tüm branşlardaki bilgi ve becerilerini benden esirgemeyen tüm hocalarıma ve asistanlığımı daha güzel geçirmemi sağlayan rotasyon yerindeki ve aile hekimliğinin anabilim dalındaki asistan arkadaşlarıma, Selçuk Üniversitesi Bilimsel Araştırma Koordinatörlüğü'ne 14102048 nolu projemize vermiş olduğu destekten dolayı teşekkür ederim.

Varlıklarıyla ve dualarıyla bugünlere gelmemde büyük emekleri olan sevgili aileme ve varlığıyla bana güç veren, tez yazım sürecinde bana destek olan, sevgili eşim Belgin KIZMAZ'a canı gönülden teşekkür ederim.

## ii. İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa No</u>
i. ÖNSÖZ ve TEŞEKKÜR.....	i
ii. İÇİNDEKİLER.....	ii
iii. TABLOLAR LİSTESİ.....	iv
iv. ŞEKİLLER LİSTESİ.....	v
v. SİMGELER ve KISALTMALAR.....	vi
1. GİRİŞ ve AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	1
2.1. PERİFERİK ARTER HASTALIĞI.....	1
2.1.1. Epidemiyoloji.....	2
2.1.2. Prevelans ve Farkındalık.....	4
2.1.3. Fizyopatoloji ve Ateroskleroz.....	5
2.1.4. Klinik ve Ayak Bileği-kol İndeksi.....	8
2.1.5. PAH Risk Faktörleri.....	13
2.2. SİGARA.....	15
2.2.1. Sigaranın Tarihçesi.....	14
2.2.2. Sigaranın Epidemiyolojisi.....	16
2.2.3. Sigara Dumanının İçeriği.....	18
2.2.4. Sigara ve Ateroskleroz.....	20
2.3. NETRİN.....	20
3. GEREÇ ve YÖNTEM.....	22
3.1. Araştırmanın Amacı ve Tipi.....	22
3.2. Araştırmanın Yapıldığı Yer ve Evreni.....	23
3.3. Çalışmaya Alınma ve Alınmama Kriterleri.....	23
3.4. Verilerin Toplanması ve Çalışmanın Yapılması.....	23
3.5. Anket Bilgileri.....	23
3.5.1. Sigara İçme Özellikleri.....	24
3.6. Kan Örneklerinin Analizi.....	25
3.7. Ayak Bileği-kol İndeksi Ölçümü.....	25
3.8. İstatiksel Analiz.....	25
4. BULGULAR.....	26
5. TARTIŞMA.....	32

6. SONUÇ .....	38
7. KAYNAKLAR .....	40
8. ÖZET.....	47
9. ABSTRACT .....	48
10. EKLER .....	50
EK-1: Bilgilendirilmiş Onam Formu.....	50
EK-2: Anket Formu .....	54
EK-3: Etik Kurul Onayı.....	58

### iii. TABLOLAR LİSTESİ

#### Sayfa No

<b>Tablo 2.1:</b> Epidemiyolojik çalışmalarda periferik arter hastalığı sıklığı.....	3
<b>Tablo 2.2:</b> Aterosklerozun Klinik Evreleri, American Heart Association (AHA) Sınıflaması.....	8
<b>Tablo 2.3:</b> Sigara Dumanındaki Bazı Kimyasal Maddeler .....	19
<b>Tablo 4.1:</b> Sigara İçmeyen ve İçen Erkek Bireylerde Eş Tutulan Özellikler .....	26
<b>Tablo 4.2:</b> Sigara İçmeyen ve İçen Erkek Bireylerin Sosyodemografik Özellikleri.....	27
<b>Tablo 4.3:</b> Sigara İçen Erkek Bireylerin Sigara İçme Özellikleri.....	28
<b>Tablo 4.4:</b> Sigara İçmeyen ve İçen Erkek Bireylerde CO Seviyelerinin Karşılaştırılması.....	28
<b>Tablo 4.5:</b> Sigara İçmeyen ve İçen Erkek Bireylerin Plazma Netrin-1 Seviyesinin Karşılaştırılması.....	28
<b>Tablo 4.6:</b> Plazma Netrin-1 Seviyesinin Sığara İçmeyenler, 30 Paket/Yıl ve Altı Ve 30 paketyıldan Fazla İçenler Arasında Karşılaştırılması .....	29
<b>Tablo 4.7:</b> Sigara İçmeyen ve İçen Erkek Bireylerin Kan Parametrelerinin Karşılaştırılması.....	30
<b>Tablo 4.8:</b> PAH ve Plazma Netrin-1 Seviyesinin Değerlendirilmesi .....	30
<b>Tablo 4.9:</b> Netrin-1 İle Yaş, Günlük İçilen Sigara, Paket/Yıl, Sigara İçme Süresi, CO, Beck Depresyon Puanı ve ABİ Değerlerinin Korelasyonu.....	31
<b>Tablo 4.10:</b> Sigara İçmeyen ve İçen Erkek Bireylerin ABİ Değerleri.....	32
<b>Tablo 4.11:</b> Sigara İçmeyen ve İçen Erkek Bireylerin Yaş aralıklarına Göre PAH'nın İncelenmesi.....	32

#### iv. ŞEKİLLER LİSTESİ

#### Sayfa No

<b>Şekil 1:</b> Netrin Protein Ailesi .....	21
<b>Şekil 2:</b> Aterosklerozda Netrin-1'in Etkisi .....	22



## v. SİMGELER ve KISALTMALAR

<b>ABİ</b>	: Ayak Bileği-kol İndeksi
<b>ABY</b>	: Akut Böbrek Yetmezliği
<b>AEAH</b>	: Alt Ekstremitte Arter Hastalığı
<b>AHA</b>	: American Heart Association
<b>ARIC</b>	: The Atherosclerosis Risk in Communities
<b>CO</b>	: Karbonmonoksit
<b>DM</b>	: Diabetes Mellitus
<b>DSÖ</b>	: Dünya Sağlık Örgütü
<b>FRS</b>	: Framingham Risk Skoru
<b>FBP</b>	: Fagerström Bağımlılık Puanı
<b>GATS</b>	: Global Adult Tobacco Surveillance System
<b>HDL</b>	: Yüksek Dansiteli Lipoprotein
<b>HIF-1 Alpha</b>	: Hypoxia-Inducible Factor-1 Alpha
<b>IARC</b>	: International Agency for Research on Cancer
<b>KAH</b>	: Koroner Arter Hastalıkları
<b>KKH</b>	: Koroner Kalp Hastalığı
<b>KOAH</b>	: Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı
<b>LDL</b>	: Düşük Dansiteli Lipoprotein
<b>MI</b>	: Myokard Infarktüsü
<b>MÖ</b>	: Milattan Önce
<b>NTN1</b>	: Netrin-1
<b>PAH</b>	: Periferik Arter Hastalığı
<b>SVH</b>	: Serebrovasküler Hastalık
<b>ÜEAH</b>	: Üst Ekstremitte Arter Hastalığı
<b>VKİ</b>	: Vücut Kitle İndeksi

# **SİGARA İÇEN VE İÇMEYEN BİREYLERDE PERİFERİK ARTER HASTALIĞI VE NETRİN-1 SEVİYESİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

## **1. GİRİŞ ve AMAÇ**

Bu çalışmada sigara içen ve içmeyen bireylerde periferik arter hastalığının non-invaziv bir göstergesi olan ayak bileği kol indeksinin ve ateroskleroz için bir ön belirteç olarak alınabilecek Netrin-1 seviyesinin değerlendirilmesi ve sigara içiciliğinin netrin-1 seviyesini etkileyip etkilemediğini araştırmak amaçlanmıştır.

Netrinler nöral ve vasküler gelişim için önemli öncü proteinlerdir. Netrin ilk aşamada nörolojik sistemde çalışılsa da daha sonradan onkolojide, nefrolojide ve kardiyolojide de önemli bir yeri olduğunu gösteren çalışmalar yapılmıştır. Periferik arter hastalığı (PAH), aterosklerotik sürecin sonucu olarak, abdominal aort ve aort bifurkasyonunun distalindeki arterlerde daralma veya tıkanıklık ile kendini gösteren bir hastalıktır. Periferik arter hastalığı sistemik aterosklerozun bir sonucu olarak ortaya çıkar. Aterosklerotik plak, lipit yüklü makrofajların arter duvarında birikmesi ile ilerlemektedir. Van Gils ve arkadaşları yeni bir çalışmada, ateroskleroz plağında yağ birikimi ve damar sertleşmesine yeni bir sebep olarak, nöroimmün rehber molekül olan netrin-1 proteinini göstermişlerdir. Netrin-1 arter duvarında makrofajları tutarak ateroskleroz oluşumunu teşvik etmektedir. Hipoksi ve HIF 1alpha (hypoxia-inducible factor-1alpha) etkisi ile netrin 1 salınımı artırmaktadır. Sigara içimi de vücutta kronik intermittan hipoksi oluşturmaktadır. Bu yolla sigaranın netrin 1 molekülünün salınımını artırdığını ve netrin 1 molekülü aracılığı ile sigaranın aterosklerozu teşvik ettiğini düşünmekteyiz. Güncel pratikte şuan kullanılmayan ancak gelecekte erken ateroskleroz teşhisinde netrin-1 molekülünün kullanılabileceğini düşünmekteyiz. Bu nedenle bu çalışmada, sigara içen ve içmeyen bireylerde periferik arter hastalığının non-invaziv bir göstergesi olan ayak bileği kol indeksinin ve ateroskleroz için bir ön belirteç olarak alınabilecek Netrin-1 seviyesi arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

## **2. GENEL BİLGİLER**

### **2.1. PERİFERİK ARTER HASTALIĞI**

PAH, ateroskleroz hastalığının sonucu olarak, abdominal aort ve aort bifurkasyonunun distalindeki arterlerde daralma veya tıkanıklık ile kendini gösteren bir hastalıktır. PAH sistemik ateroskleroz hastalığının sonucu olarak meydana gelir.

Geniş bir yaş grubunu kapsamaması ve morbiditesinin yüksek olması nedeniyle toplum sağlığı açısından büyük bir problem oluşturmaktadır. Kişinin yaşı, cinsiyeti, alışkanlıkları, mesleği, genetik özellikleri ile yakından ilgilidir. Yüksek bir prevalans göstermesi, artan ölüm riski ve iskemik olaylar (myokard infarktüsü (MI), felç ve diğer tromboembolik olaylar) ile birlikte oluşu önemini arttırmaktadır (Özalp ve ark., 2012).

Sigara kullanımı, ilerlemiş yaş ve diyabet PAH için başlıca risk faktörleridir. Hiperlipidemi, hipertansiyon, erkek cinsiyet, geçirilmiş miyokard infarktüsü, geçirilmiş serebrovasküler olaylar, kalp yetmezliği ve yüksek plazma fibrinojen düzeyi diğer risk faktörlerini oluşturmaktadır (Zanati ve ark., 2009).

PAH, sistemik aterosklerozun bir parçası olduğu için, morbidite ve mortalite ile ilişkilendirilen bir durumdur. Tedavi edilmemesi kalp krizi, inme, amputasyon ve ölüm riskini artırabilmektedir. PAH'ın beraberinde koroner arter hastalıklarının (KAH) da olabilmesi nedeniyle, kardiyovasküler risk faktörlerinin yönetimi bu hastalar için de oldukça önemlidir. Buna rağmen, ateroskleroz PAH'da, KAH'a göre daha az kontrol edilmektedir (Zanati ve ark., 2009).

### **2.1.1. Epidemiyoloji**

Periferik arter hastalığı, önemli bir sağlık sorunudur ve görülme sıklığı giderek artmaktadır. 30 milyondan fazla insanın PAH'tan etkilendiği tahmin edilmektedir. 65 yaş üzerindeki kadınlarda periferik arter hastalığı sıklığı %17, erkeklerde ise %20 olarak bildirilmektedir (Welten ve ark., 2009). İnvaziv olmayan kriterlere göre, periferik arter hastalığı prevalansı, 60 yaş altında %3-7 iken, 70 yaş üstünde bu oran %20'ye ulaşmaktadır. Bu hastaların 1/3'ü-1/2'si asemptomatiktir (Welten ve ark., 2009). Batı Avrupa ülkelerine kıyasla, ülkemizde total kolesterol düzeyleri düşük bulunmakla beraber, yaygın sigara içimi, obezite ve metabolik sendrom görülme sıklığında artış, diyabet ve hipertansiyon gibi risk faktörleri önemli sorunlar olarak bildirilmektedir (Tokgözoğlu ve ark., 2008).

PAH bir yaşlılık hastalığı olmasına karşın, sigara içen gençlerde ve diyabetik gençlerde de görülebilmektedir. Amerika'da ABİ yöntemi ile belirlenen prevalansa göre, 40-59 yaş aralığındakilerin %2,5, 60-69 yaş aralığındakilerin %8,3, 70-79 yaş aralığındakilerin ise %18,8'inde PAH mevcuttur. Sözmen ve Ünal'ın 2011'de İzmir'de yaptıkları Balçova İlçesi Onur Mahallesi'nde yaşayan ve Balçova'nın Kalbi Projesi'ne katılmış olan 30 yaş üstü 792 bireyde ayak bileği kol indeksi düşüklüğü

sıklığı ve kardiyovasküler risk etmenleri ile ilişkisini değerlendirmeyi amaçladıkları ve Türkiye’de bu konuda yapılan ilk olma özelliğine sahip çalışmada periferik arter hastalığı görülme sıklığı %6.3 bulunmuştur (Sözmen ve Ünal., 2012).

Periferik arter hastalığı ile ülkemizde ve yurt dışında yapılan çeşitli çalışmalar Tablo 2.1’de özetlenmiştir.

**Tablo 2.1: Epidemiyolojik çalışmalarda periferik arter hastalığı sıklığı**

Çalışma ekibi, çalışma yılı	Ülke	n	Yaş aralığı	ABİ kesim değeri	Toplam sıklık		
					Erkek %	Kadın %	Genel %
De Backer, 1979	Belçika	1039	18-50	<0.9	-	-	3,0
Strong Heart Study, Fabsitz, 1999	A.B.D	4304	45-74	<0.9	4.8	5.6	5.3
Rotterdam Study, Meijer 2000	Hollanda	6450	>55	<0.9	-	-	19.0
NHANES, Selvin and Erlinger, 2004	A.B.D	2174	≥40	<0.9	4.2	4.5	4.3
Diehm ve ark, 2004	Almanya	6880	≥65	<0.9	19.8	16.8	18
Heinz Nixdorf Recall Study, Kröger, 2006	Almanya	4735	45-75	<0.9	6.4	5.1	-
Albacete Study, Carbayo ve ark, 2007	İspanya	784	≥40	<0.9	11.4	9.7	10.5
Hearts of Brazil, Makdisse ve ark, 2008	Brezilya	1170	≥18	≤0.9	-	-	10.5
Careful Study, Bozkurt ve ark, 2011	Türkiye	530	≥50	≤0.9	21.2	18.2	20
Karabay ve ark, 2012	Türkiye	1423	≥40	≤0.9	7.36	10.45	8.27
Sözmen ve Ünal, 2012	Türkiye	792	≥30	≤0.9	5.7	6.6	6.3
Tekin ve ark, 2011	Türkiye	507	>60	≤0.9	8.9	4.1	5.9
Del Brutto ve ark, 2015	A.B.D.	351	≥60	≤0.9	-	-	17

Periferik arter hastalığı asemptomatik olabildiği veya atipik semptomlarla da görülebildiği için tanısında atlama veya gecikmeler olabilmekte, bu nedenle genellikle yaygınlığı da olduğundan daha düşük olarak tahmin edilmektedir (Welten ve ark., 2009).

Ciddi düzeydeki PAH (ABİ değeri düşük olarak gösterilenlerde), MI, iskemik inme ve diğer vasküler nedenlerle ölüm ile çok yakından ilişkilidir. Semptomatik PAH hastaları semptomatik olmayanlardan daha kötü sonuçlarla karşılaşabilmektedirler. Diğer bir deyişle semptomların kötü olması prognozun da kötü olmasını beraberinde getirmektedir (Coce ve ark., 2007).

### 2.1.2. Prevalans ve Farkındalık

PAH, ABD’de, her yıl kardiyovasküler hastalıkların %9,6’sını oluşturmaktadır. Bu oran ise yıllık olarak hastaneye 63.000 başvuru anlamına gelmektedir. PAH ile ilişkili ölüm sayısı yıllık olarak 40.000’den yüksektir. PAH’ın Amerika Birleşik Devletleri’ne, ortalama olarak yıllık 3,3 milyar dolar maliyeti bulunmaktadır (Kannel ve ark., 1996). PAH’ın 65 yaş üzeri Amerikalıların %12-20’sini etkilediği belirtilmektedir (Becker ve ark., 2002). Ancak bu kadar yaygın olmasına ve beraberinde kardiyovasküler riskler getirmesine karşın bu hastaların yalnızca %25’inin tedavi olduğunu da vurgulamaktadır (Becker ve ark., 2002).

Criqui ve arkadaşları PAH’ın sistemik aterosklerotik hastalıkların göstergelerinden biri olduğunu belirterek PAH olan bireylerin, kardiyovasküler hastalıklardan ölüm oranının diğerlerine göre 4-5 kat yüksek olduğunu belirtmişlerdir (Criqui ve ark., 2001).

Keeling asemptomatik PAH prevalansının tahmin edilemeyeceğini, bu hastaların pek çoğuna sıklıkla anjiyoplasti ya da stent takılması gibi minimal invaziv yöntemlerle müdahale edildiğini belirtmektedir (Keeling ve ark., 2009).

PAH 50 yaşından önce sık görülmezken yaşlandıkça sıklığı artmaktadır. Framingham Çalışması’nda erkeklerde aralıklı klodikasyonun görülme sıklığı 35-45 yaş arası erkeklerde binde 0,4’den, 65 yaş ve üstü erkeklerde binde 6’ya yükseldiği gösterilmiştir (Kannel ve ark., 1985). Kadınlarda görülme sıklığı yaklaşık %50 oranında daha düşük iken ileri yaşlarda kadınlarla erkekler arasında görülme sıklığının eşitlenmiş olduğu görülmüştür.

Hindistan’da diyabetli olanlarda PAH prevalansının %7,8, diyabetli olmayanlarda ise %3,5 oranında olduğu belirtilmiştir (Premalatha ve ark., 2010).

Öte yandan bu konuda halkında farkındalığı da oldukça düşük görülmektedir. Yapılan bir çalışmada bireylerin %26’sı PAH’a aşına olduklarını ifade etmişlerdir. Bu oran bireylerin, diğer kardiyovasküler hastalık ve ateroskleroz risk faktörlerine aşinalığına göre oldukça düşüktür. Bu bulgu, risk grubundaki halkın PAH’a ilişkin farkındalığının zayıf olduğunu göstermektedir. Çalışmadan elde edilen bulgular düşük gelir düzeyi ve düşük eğitim düzeyine sahip bireylerde PAH’a ilişkin farkındalığın düşük olduğunu göstermektedir. Çalışma, halkın PAH’ın tanımı, olası nedenleri ve yol açtığı bacak semptomları ile amputasyon riskine ilişkin farkındalığının düşük olduğunu ve ciddi bir bilgi boşluğunun bulunduğunu ortaya

koymaktadır. Yine çalışmanın sonuçlarına göre halk, PAH'ın kısa dönemde kalp krizi, inme ve ölüm riskinin yüksek olduğunun farkında değildir. Bu nedenle de ulusal PAH farkındalık eğitimi programlarının gerçekleştirilmesi ve bu bilgi boşluğunun halk eğitimi yoluyla giderilmesinin önemi vurgulanmıştır (Hirsch ve ark., 2007).

### **2.1.3. Fizyopatoloji ve Ateroskleroz**

Aterosklerozis yaşamın erken dönemlerinde arteriyel duvarda yağlı çizgilenme olarak başlayan patolojik bir süreçtir (Tokgözoğlu L., 2003). Arterlerde görülen “aterom” veya “plak” olarak adlandırılan kabarık, fibrin ve yağdan oluşan yapısal lezyonlardan oluşur. Ateromlar, büyük oranda kolesterolden oluşan ve fibröz bir şapka ile çevrili olan bir lipid çekirdeği içerirler. Ateroskleroz, ateromların içi yumuşak, dışı sert yapısından dolayı Yunanca “athero”(lapa) ve “sclerosis” (sertleşme) sözcüklerinden türetilmiştir (Akçali Y., 1999).

Aterosklerozis erişkin yaşlar boyunca asemptomatik olarak ilerleme gösteren ve sonuçta klinik bulgularla kendini gösteren uzun süreçli bir hastalıktır. Bu süreçte aterosklerozun, oluşmasında ve gelişmesinde inflamasyon önemli rol oynar. Çeşitli, büyüme faktörleri, sitokinler, adezyon molekülleri bu inflamasyonda sorumludur (Tokgözoğlu L., 2003). Ateroskleroz, aynı patolojik süreçte farklı bölgelerdeki damarları etkileyerek, KAH, serebrovasküler hastalık (SVH) ve renal arter hastalığının oluşmasına yol açabilir (Viles-Gonzalez ve ark., 2004).

Endotel disfonksiyonu aterosklerozun başlamasında major rol oynamaktadır. Endotel disfonksiyonu aterosklerozun risk faktörlerinin ortak noktasıdır. Düşük dansiteli lipoprotein (LDL) endotel altına geçmesiyle birlikte salınan bir takım sitokinler ve kemotaktanların etkisiyle enflamatuvar hücreler intimada birikmeye başlar. Köpük hücresi makrofajların intimada okside LDL'yi fagosite etmesiyle birlikte oluşur ve intima altında sarı çizgilenmeler meydana gelir. Bu lezyonlar yağlı çizgilenme olarak adlandırılır ve lümen darlık oluşturmazlar ve aterosklerozun ilk lezyonudur. Ekstrasellüler bağ dokusu (kapsül) sentezi, nekrotik lipid çekirdek, köpük hücrelerinin apoptozisi ile meydana gelir. Mediadan intimaya göç eden düz kas hücrelerinin proliferatif özellik kazanması ile birlikte lipid çekirdek etrafında başlar. Lümeni daraltan lipit çekirdek ve etrafında fibröz kapsülü olan lezyona fibröz plak denir. Enflamatuvar hücrelerin çoğalması ve lipit çekirdeğin büyüüp kapsülün incilmesi ile birlikte anstabil plak meydana gelir. Plak kapsülünün yırtılıp plak

içeriğinin kan ile teması sonucu plak üzerine trombüs ve fibrinin biriktiği komplike lezyon meydana gelir. Endotel disfonksiyonu, dislipidemi ve enflamatuvar hücrelerin merkezi rol oynadığı, birçok risk faktörünün tetiklediği kronik inflamatuvar bir hastalıktır ateroskleroz. Bebeklerin % 45 'inde bu lezyonlar doğumdan hemen sonra görülmekte, çocukluğun ilk yıllarında azalmakta ancak 10 yaş civarında tekrar artmaktadır (Hansson ve ark., 2003).

Yağlı çizgilenmelerin klinik olarak önemi yoktur ancak bazı yağlı çizgilenmeler gerçek aterosklerotik, fibrin ve yağ içeren plaklara dönüşebilirler. Daha ileri lezyonlar olan “ fibröz plaklar ” 20 -30 yaşlarında ortaya çıkar. Bu süreçte inflamatuvar olayların da katılması ile inflamatuvar hücrelerden salınan sitokinler ve büyüme faktörleri vasıtasıyla, kollajen şapkası içeren ve fibrin ve yağdan oluşan bir plağın meydana gelmesine neden olur. Plak içinde proteaz sekresyonu ve inflamatuvar aktivasyon ile gelişerek trombozu kolaylaştıran çatlama ve endotel tabakasında defektlere neden olur. Bu aşamadan sonra artık “komplike lezyon” adı verilen kompleks reaksiyonlar dizisi başlar (Hansson ve ark., 2003).

Değiştirilebilir risk faktörleri yanında ateroskleroz oluşumunda değiştirilemeyen risk faktörleri de vardır. Hipertansiyon, sigaranın kesilmesi, obesite ve hiperkolesterolemi değiştirilebilen risk faktörleri arasında bulunur. Genetik eğilim ve erkek cinsiyet değiştirilemeyen risk faktörleri arasında sayılabilir. Bunların haricinde de birçok neden aterosklerozun gelişimine katkıda bulunup, oluşan ateroskleroz koroner kalp hastalığı (KKH), inme ve periferik damar hastalıkları olmak üzere mortalite ve morbiditeye neden olan hastalıklar sıralamasında en sık görülen üç ana başlığa ayrılmaktadır.

Günümüz bilgileri ışığında aterosklerozun başlangıcından ilerleyişine kadar kronik inflamasyon zemininde oluştuğu ve her bir risk faktörünün de inflamasyonu hızlandırdığı, böylelikle patogenezin multifaktöryel hale geldiği bilinmektedir (Mallika ve ark., 2007). Aterosklerotik plakların oluşması, gelişmesi ve aktivasyonu; metabolik, inflamatuvar, hemodinamik ve hemostatik faktörler arasındaki etkileşimle oluşur. Ateroskleroz ile ilgili yeni veriler ortaya çıktıkça kardiyovasküler hastalıkların önlenmesi için yeni yöntemler söz konusu olacaktır.

Ateroskleroz patogenezinde rol oynayan faktörler şöyle özetlenebilir;

- Endotelial disfonksiyon
- İnflamatuvar ve immünolojik faktörler

- Lipit metabolizmasındaki anormallikler
- Enfeksiyon ajanları (Chlamidya pneumoniae, Cytomegalovirus, H.pylori)
- Sigara içimi
- Sedanter yaşam
- Hipertansiyon
- Diyabetes mellitus
- Artmış homosistein düzeyi
- Artmış katekolamin düzeyi (Düz kas hücre proliferasyonunu artırır).
- Östrojen preparatı (LDL'yi azaltıcı, yüksek dansiteli lipoprotein (HDL)'yi arttırıcı etki gösterir).
- Fibrinojen
- Bozulmuş fibrinoliz (PAI-1 artışı,  $\alpha$ -2 antiplazmin artışı, t-PA azalması)
- Platelet reaktivitesi 'dir.

Ateroskleroz lezyonlarının klinik ilerleme sürecini 1995 'te Amerikan Kalp Birliği Damar Lezyonları Komitesi (American Heart Association, AHA) sekiz değişik safhaya ayıran bir sınıflama oluşturmuşlardır. Bu sınıflamanın özelliği; morfolojik değişiklikler ve klinik sonuçlar ile damar duvarındaki adaptif intima kalınlaşması gibi fizyolojik değişiklikleri de içermesidir (Stary ve ark 1995).

İmmun mekanizmaların, yapılan epidemiyolojik çalışmalar doğrultusunda; predispozan risk faktörleri ile etkileşimi sonucunda ateroskleroz başlar ve ilerler. İnflamasyonun hastalığın tetiklenmesi ve progresyonunda oynadığı rolün yanında plak yırtılması ve trombüs oluşumunda da önemli rol oynar (Falk ve ark., 1995). İnflamasyon yeni kollajen yapımının engellenmesinde ve mevcut kollajenin yıkılmasına neden olarak stabil plaklardaki fibröz çatıyı zayıflatarak plağın trombojenitesini artırmada önemli rol oynar (Halvorsen ve ark., 2008). İnflamasyon aterosklerozun kaçınılmaz bir komponenti olarak karşımıza çıkar.

Fibröz plaklar komplikasyonlardan sorumlu olan esas lezyonlardır. Başlıca komplikasyonlar; trombüs gelişimine yol açan fissür/ülserasyon veya endotel disfonksiyonu gelişimi, anevrizma gelişimi, sekonder kalsifikasyon gelişimi veya en arterde stenoza yol açmaları ve bunlara bağlı olarak, ilgili damarın beslediği organ ve



dokular da akut veya kronik iskemik hastalık ve fonksiyon bozukluklarının oluşmasıdır (Hansson ve ark., 2003).

**Tablo 2.2: Aterosklerozun Klinik Evreleri, American Heart Association (AHA) Sınıflaması, 1995**

Plak tipi	Plak karakteristiği	İlişkili klinik sendrom
1- İntimal kalınlaşma	Köpük hücrelerinin infiltrasyonu	Asemptomatik
2- Yağlı çizgilenme	İnfiltrate makrofaj ve düz kas hücrelerinin içinde lipid birikimi	Asemptomatik
3- Preaterom	Ekstrasellüler lipid birikimi ve bağ dokusu artışı	Asemptomatik
5a-Fibroaterom	Fibröz tabakalı aterom	Stabil angina pectoris
5b-	Lipid çekirdeğinde yaygın kalsifikasyon bulunan aterom	Stabil angina pectoris veya asemptomatik
5c-	Fibroz aterom veya organize mural trombüs	Stabil angina pectoris veya asemptomatik
6- Komplike lezyon	İntramural hemoraji ve/veya trombüs olan, yırtılmış tip	Akut koroner sendromlar veya asemptomatik lezyon

Aterom plaklarının çeşitli nedenlere bağlı olarak yırtılmaları sonucu klinikte görülen önemli komplikasyonlar;

1. Q dalgalı veya Q dalgasız MI
2. Kararsız angina pectoris
3. Akut ani iskemik ölüm
4. İnme
5. Kolesterol emboli sendromu
6. Periferik akut arter tıkanıkları olarak sayılabilir.

#### 2.1.4. Klinik ve Ayak Bileği-Kol İndeksi

Alt ekstremitte PAH tanısı koymak amacıyla, ayrıntılı ve sistemli bir biçimde vasküler geçmişin araştırılması ve fizik muayenenin yapılması gerekmektedir. PAH şüphesi olan bireylerin fizik muayenelerinin en tipik ögesi, periferik atımların

palpasyonudur. Ancak bunun güvenilir olmayan bir yöntem olduğu da bilinmektedir. Bununla birlikte, farklı zamanlarda yapılan fizik muayenelerde posterior tibial, popliteal ya da femoral atımların olmadığı belirlenmesi, aralıklı kladikasyon olmaksızın, önemli bir PAH bulgusu olarak karşımıza çıkmaktadır. Yalnızca dorsalis pedis atımının tek başına olmaması PAH'ın varlığına dair bir gösterge değildir. Bu anatomik bir varyasyon olabilir (Hittel ve ark., 2002).

Ayak bileği-kol indeksi (ABİ) genel nüfusta başta periferik arter hastalığı olmak üzere kardiyovasküler hastalıklar için non-invaziv, basit, ucuz, hızlı bir metod olarak bilinen bir tarama yöntemidir. ABİ klinik olarak periferik arter hastalığı şüphesi olan kişilerde ölçülmektedir. ABİ, hasta dinlenirken, supin pozisyonda beş dakikada elde edilebilen bir veridir (Chi ve ark., 2008).

Klinisyenler kladikasyonun atipik olabileceğine, kas ağrısına başka hastalıkların da eşlik edebileceğine ve klasik kladikasyonun maskelenebileceğine de dikkat etmelidirler. Tipik alt ekstremité iskemik semptomları, hastalarda tembellik ve uyuşukluk hissi yaratırken yürüme ve egzersiz konusunda isteksizliği tetiklemektedir. PAH hastalarının yaklaşık % 90'ı asemptomatiktir ya da bu klasik şikayetleri kendilerinde görememektedir (Manzano ve ark., 2009). Ayrıca, hastaların çoğu bu durumu yaşlanmanın doğal bir sonucu olarak gördüğü için, sağlık kuruluşuna bu şikayetten dolayı başvurmamaktadırlar. Bu nedenle de egzersiz ve yürüme mesafesi konusundaki intoleransın hastanın eşi ya da yakın bir aile üyesi tarafından gözlemlenmesi sağlıklı sonuç vermektedir (Hirsch ve ark., 2005).

ABİ  $\geq 1,30$  değeri nonkompresible olarak kabul edilmekte, 0,91-1,30 arasında normal, 0,41-0,90 arasında hafif ve orta düzey PAH,  $\leq 0,40$  değerlerini ise, ciddi düzeyde PAH biçiminde kabul edilmektedir (Welten ve ark., 2009).

ABİ'in, PAH'ın tanınmasında, anjiyografi ile karşılaştırılarak %95 oranında hassas ve % 100'e yakın da spesifik olduğu belirlenmiştir. Klinik uygulamada, ABİ en kolay, ucuz, güvenilir ve tekrar tekrar uygulama kolaylığı olan bir araçtır (Welten ve ark., 2009). ABİ, darlığın düzeyini gösteremese de kardiyovasküler hastalıklardan birisi olarak bilinen periferik arter hastalığı şiddetini de tahmin etmede de son derece faydalıdır (Diehm ve ark., 2004). Düşük ABİ değerleri sistemik aterosklerozun bir göstergesi olarak görülmektedir ve dolayısıyla hem aterosklerotik risk faktörleri hem de diğer vasküler yataklardaki mevcut KVH ile de ilişkilendirilmektedir. Düşük ABİ değerinin kardiyovasküler risk ve ateroskleroz için kendi başına bağımsız bir belirteç

olduğu ve aynı zamanda diğer kardiyovasküler risk faktörleri ve yaygın hastalıklar ile ilişkisi birçok rehberde ve çalışmalarda belirtilmiştir (Karabay ve ark., 2012, Sözmen ve Ünal, 2012, Aboyans ve ark., 2012, Giugliano ve ark., 2013, Çelik ve ark., 2013). Periferik arter hastalığı olanlar arasında koroner arter hastalığı prevalansı %10.5 ile %71 arasında değişmektedir, PAH olmayan bireylerde ise bu oran %5.3 ile %45.5 arasındadır (Aboyans ve ark., 2012).

Düşük ABİ değeri; hipertansiyon, diabetes mellitus, dislipidemi, sigara hikayesi ve birkaç alışılmamışın dışında risk faktörleri (c-reaktif proteini, interlökin-6, homosisteini, kronik böbrek hastalığı) de dahil olmak üzere birçok kardiyovasküler risk faktörü ile ilişkilidir. Literatürde ABİ bir risk prediktörü olarak çoğunluğu Avrupa ve Kuzay Amerika'da olmak üzere birkaç popülasyon tabanlı kohort çalışmasında incelendiği metaanalizlerde saptanmıştır. Çalışmaların büyük bir çoğunluğunda ABİ değerinin periferik arter hastalığının tanımlanmasında 0,90 ABİ eşik değeri esas alınmakta olduğu bazı rehberlerde ve metaanalizlerde belirtilmektedir (Aboyans ve ark., 2012, Lin ve ark., 2013). Bu çalışmalar birbirleriyle tutarlı olarak düşük ABİ'nin artmış miyokardiyal infarkt, inme ve hem total hem de kardiyovasküler nedenli mortalite ile bağlantılı olduğunu bulmuşlardır (Aboyans ve ark., 2012, Lin ve ark., 2013). Diğer eşik değerlerinin kullanılması durumunda düşük ABİ ile kardiyovasküler risk faktörleri arasındaki ilişkinin kuvvetinin değişip değişmeyeceği bilinmemektedir. Bazı çalışmalar KVH risk faktörleri ile ABİ eşik değeri arasında ters orantılı bir ilişki olduğunu göstermektedir (Selvin ve Erlinger, 2004, Lin ve ark., 2013).

Almanya'da 2006 yılında 344 aile hekiminin 3 yıl süre ile 65 yaş ve üzerindeki 6880 hastanın mortalite ve ciddi vasküler olay takibini yaptıkları çalışma sonucunda ABİ değeri 0.9-1.1 genellikle normal değerler içinde olsa da 0.9-1.1 olanlarda ABİ>1.1 olanlara göre 25% daha fazla kardiyovasküler olay riskine sahip olduğu saptanmıştır. Ayrıca bu çalışmanın sonucunda JNC-VII'de prehipertansif adı altında bir sınıf var olduğu gibi 0.9-1.1 arasındaki ABİ değerleri de prehipertansif gibi borderline olarak kabul edilmesi gerektiği vurgulanmıştır (Diehm ve ark., 2006). Kılavuzlarda ise ABİ 0.9-1 arasını borderline olarak kabul edip bu hastalarında takip edilmesi gerektiği vurgulanmaktadır. Normal ABİ değerinin kılavuzlarda 1.0-1.3 arasında olduğu, 1.0-1.1 arasındaki değerler düşük normal olarak belirtilmektedir. Ancak artmış ABİ değerleri damarlarda kalsifikasyonu düşündürmektedir. DM

mevcut olan veya ileri yaşı bireylerde ABİ daha yüksek çıkabilmektedir. Bu durum damar duvarındaki kalsifikasyonunun sertliğe (damar sertliğine) yol açarak ölçüm esnasında kompresyona engel olarak ABİ değerinin yüksek çıkmasına neden olması ile açıklanmaktadır. ABİ'nin bu olgularda periferik arter hastalığı varlığını gösterme başarısı doğal olarak daha düşüktür. Çok Sayılı Etnik Aterosklerozis Çalışmasında (MESA - Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis) yüksek ABİ ( $\geq 1.4$ ) ile KVVH'nin ilişkili belirteç olup koroner veya serebral morbidite ve mortalitenin yüksek riskleri ile ilişkilendirilmektedir (Welten ve ark., 2009, Diehm ve ark., 2006).

O'Hare ve arkadaşlarının 1989-1993 yılları arasında Amerika'da çok merkezde 5748 kişiyi (65 yaş ve üzeri) aldıkları longitudinal bir çalışmada toplumdaki yaşlı bireylerin kardiyovasküler hastalıkların oluşumunda ve sürecindeki risk faktörlerinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır. Mortalite analizleri için hastaların toplam 53246 kişi-yılı takibine ulaşılmış ve ortalama 11,1 yıl takip edilmiş. Takip boyunca toplam 2311 ölüm olmuş olup 953'ü kardiyovasküler nedenliymiş. ABİ, ırk, sistolik basınç, sigara içimi, vücut kütle indeksi ile LDL ile doğrusal ilişkili bulunmuştur. Tüm nedenlere bağlı mortalitenin kadın ve erkeklerde farklılık arz ettiği tespit edilmiştir. ABİ > 1,4 iken erkeklerde mortalite anlamlı derecede yüksek bulunurken kadınlarda ABİ ile mortalite arasında lineer bir ilişki bu kadar anlamlı bulunmamıştır. Bu durumun gruptaki bayan sayısının az olması ile ilişkili olabileceği ifade edilmiştir. Hem düşük hem de yüksek değerlerdeki ABİ değerleri ile 75 yaş altındaki kardiyovasküler nedenlere bağlı ölümler arasında güçlü ilişkili olduğu tespit edilmiştir (O'Hare ve ark., 2006).

Anormal ABİ ile KVVH arasındaki ilişkinin cinsiyet faktöründen etkilenip etkilenmediği konusunda az miktarda bilgi bulunmaktadır. Topluluklarda Aterosklerozis Riski (ARIC -the Atherosclerosis Risk in Communities) çalışmasında (Zheng ve ark., 1997), düşük ABİ ile koroner arter hastalığı arasındaki ilişki hem bayanlarda hem de erkeklerde kuvvetli bulunmuştur; ancak düşük ABİ ile inme arasında erkeklerde kuvvetli bir bağlantı olduğu rapor edilmesine rağmen bayanlarda böyle bir bağlantıya rastlanmamıştır. Bir İspanyol çalışmasında ise düşük ABİ'nin hem erkeklerde (tahmini risk oranı 2.1) hem de bayanlarda (tahmini risk oranı 3.3) koroner arter hastalığıyla ilişkili olduğu rapor edilmiştir (Ramos ve ark., 2009).

ABİ Birliği, ABİ'nin Framingham Risk Skorundan (FRS) bağımsız olarak kardiyovasküler olaylar ve mortalite hakkında bilgi sağlayıp sağlamadığını

göstermek ve FRS ile kombine edildiğinde risk tahmininde iyileşme sağlayıp sağlamadığını göstermek için 16 populasyon kohortundan oluşan bir birey tabanlı metaanaliz çalışması yapmıştır (Fowkes ve ark., 2008).  $ABI \leq 0,9$  olduğu durumlar yaşa uyarlanmış 10 yıllık total mortalitenin, kardiyovasküler mortalitenin ve major koroner olay oranlarının her bir FRS kategorisinde iki katına çıkması ile bağlantılı bulunmuştur. ABI kullanımı hem erkeklerde hem de bayanlarda risk kategorilerinin yeniden sınıflandırılmasıyla sonuçlanmıştır (Fowkes ve ark., 2008). Erkeklerde ABI'nin risk tahmininde erkeklerde yararlanımda en çok artış olan alan  $FRS > \%20$  ve normal ABI'si bulunanlarda bu grubu orta risk kategorisine taşıyarak olmuştur ki bu vakaların %43'ünü temsil etmektedir. Aksine FRS tarafından düşük (<%10) veya orta riskli (%10-%19) olarak tahmin edilen ABI'si <0.90 veya >1.40 olan %9 bayan yüksek risk dahilinde olarak yeniden sınıflandırılmıştır. Bu metaanalizden sonra, MESA tarafından yakın tarihte yayınlanan bir rapor da Amerika'da farklı etnik gruplar arasında bu veriler ile uyumlu bulgular yayınlamıştır. Dolayısıyla düşük veya yüksek ABI artmış kardiyovasküler hastalık ile eşleştirilmiş ve risk tahmini gücü tek başına FRS kullanımını aşmakta olduğu saptanmıştır. Bu nedenle ABI'nin bir ateroskleroz indikatörü olarak mevcut skorlama sistemine eklenmesiyle daha iyi bir risk tahmini yapılabileceği ifade edilmektedir (Fowkes ve ark., 2008, Criqui ve ark., 2010).

Fontaine ve Ratschow'a göre PAH'ın klinik ağırlığı 4 evreye ayrılır;

Evre 1: Asemptomatik dönem (Hastaların %75'i)

Evre 2: Efora bağlı yakınmalar, Klodikasyo (Cladictio intermittans)

Evre 2a: Yürüme mesafesi 200 metreden uzun olanlar

Evre 2b: Yürüme mesafesi 200 metreden kısa olanlar

Evre 3: İstirahatte olan iskemik yakınmalar, ağrı

Evre 4: Nekroz/Gangren

Evre 4a: İstirahat ağrısı olan

Evre 4b: İstirahat ağrısı olmayan

Alt ekstremitte PAH için tanımlanan üç ayrı risk grubu bulunmaktadır. 70 yaş üzeri herkes risk grubundadır. 50 yaşın üzerinde olan ve ateroskleroz risk faktörlerinden birine sahip olanlar (sigara kullanımı, diyabet, hipertansiyon, yüksek kolesterol düzeyi) ikinci risk grubunu oluşturmaktadır. 49 yaş ve altında olup diyabetik olan ya da sigara içen bireyler de üçüncü risk grubunu oluşturmaktadır.

ABİ, PAH'ın her aşamasında tanılayıcı bir yöntem olarak kullanılabilir. Ancak, ABİ PAH'ın tanınmasında her zaman güvenilir veri sağlamamaktadır. Nonkompresibl ayak bileklerine sahip ve ABİ değeri 1,30'dan yüksek olan bireylerde, ayak parmağı brakial indeksi, nabız atım volüm kayıtları ve dopler ölçümleri alt ekstremite PAH'ın tanınmasında önemli araçlardır (Hirsch ve ark., 2005).

ABİ değeri sınırda olan ya da normal olan (0,91-1,30) risk grubundaki bireylerde, egzersiz sırasındaki ABİ testi PAH'ın tanınmasını maskeleyebilmektedir. Birinci basamakta sağlık hizmeti veren hekimler PAH'ın tanınmasında temel role sahiptir. Birinci basamakta asemptomatik periferik arter hastalıklı bireylerin ( $ABİ \leq 0.90$ ) saptanmasıyla serebrovasküler ve kardiyovasküler hastalıkların erken tespitini sağlamakta olup bu hastalıklar nedeni ile oluşacak mortalitenin azaltılabilmesi için büyük önem arz etmektedir (Veglio ve ark., 2002, Diehm ve ark., 2006, Giugliano ve ark., 2013). Birinci basamak sağlık hizmetleri, risk grubundaki bireylere eğitim vermek, yaşam stili değişikliği konusunda bilgilendirmek ve kardiyovasküler risk faktörlerini azaltmak konusunda önemli role sahiptirler. PAH konusunda rehberde de atıfta bulunulan pek çok araştırmada, kliniklerde, aile sağlığı merkezlerinde ve toplum sağlığı merkezlerinde, yaygın olarak kullanılan ABİ, hem düşük maliyetli hem de etkili bir tanılama aracıdır (Hirsch ve ark., 2005).

#### **2.1.5. PAH Risk Faktörleri**

PAH risk faktörleri, KAH risklerine benzer olup aterosklerozun tipik risk faktörleridir. Bu faktörler sigara içimi, dislipidemi, diabetes mellitus, hipertansiyonu ve klasik risk faktörlerini içerir. Ancak bazı bölgelerde bulunan periferik arterler için risk faktörleriyle hastalığın gelişimini ilişkilendiren kanıtlar kısıtlı sayıdadır.

Epidemiyolojik alt ekstremite arter hastalığıyla (AEAH) sürekli sigara içiminin kullanılan miktara bağımlı bir risk faktörü olduğu ilişkili birkaç çalışmada gösterilmiştir (Criqui MH, 2001). Tütün kullanımının neden olduğu aterojenik etkiye pek çok faktörün katıldığı gösterilmiştir. Bunlar; vazokonstriksiyonla sonuçlanan sempatik sistem aktivasyonu, LDL kolesterolünün oksidasyonu, endotelden salınan doku plazminojen aktivatörünün inhibisyonu, yükselmiş fibrinojen konsantrasyonu, yükselmiş trombosit aktivitesi, plak doku faktörü ve endotel disfonksiyon görünümündeki artıştır. Tütün kullanımının azalması, bacak semptomlarının

ciddiyetini, ağırlığını ve PAH'ın ilerlemesini, bacak iskemisini ve amputasyon riskini azaltmaktadır.

Kladikasyonu olan hastaların çoğunda yaşamlarının bir döneminde sigara öyküsü vardır. Sigaranın bırakılması kladikasyonun görülme sıklığında hızlı bir azalmaya sebep olup sigarayı bıraktıktan 1 yıl sonra sigara içmeyenlerin düzeyine iner (Ingolfsson ve ark., 1994). Epidemiyolojik çalışmalar, PAH'ın en ciddi formu olan bacak iskemisinin sigara içicilerinin %16'sında görüldüğüne, sigarayı bırakanlar üzerinde yapılan 7 yıllık izleme çalışması ise bu hastalarda bacak iskemisinin görülmediğine dikkati çekmektedir. Bununla birlikte, tütün kullanımını bırakmak PAH'ın uzun dönemli komplikasyonlarının, MI riskinin ve ölüm riskinin azalmasını sağlamaktadır. Beş yıllık yaşamda kalma değişkeni açısından karşılaştırıldığında ise sigarayı bırakan semptomatik PAH hastalarının şansının, sigaraya devam edenlere göre iki kat fazla olduğu söylenmektedir (Chi ve ark., 2008).

DM, özellikle AEAH gelişmesinde önemli bir başka risk faktörüdür. AEAH ve diyabet arasında değişken bir ilişki olmasına rağmen diyabetin süresi ve şiddet derecesinin risk düzeyini etkilediği görülmektedir (Criqui MH, 2001).

Hipertansiyonla AEAH arasında bir bağlantı olduğunu epidemiyolojik çalışmaların çoğu göstermekle birlikte kan basıncı hastalığının tanımının bir bileşeni ABİ olduğu, iskeminin derecesi semptomların oluşumunu etkileyebildiği için bu bulguların yorumlanması zordur. Ancak kladikasyon ve artmış kan basıncı arasında hiçbir ilişki tespit edilmemiştir.

Alkol tüketimi, obezite ve plazma homosistein düzeyleriyle ilişkili diğer faktörlerin AEAH ile ilişkisi değişiklik göstermiştir. Özellikle plazma fibrinojeni ve C-reaktif protein (Ridker ve ark., 2001) gibi hemostatik, reolojik ve inflamatuvar belirteçlerin son yıllarda özellikle ilgi konusu olması AEAH'nin hem yaygınlık derecesi hem de görülme sıklığıyla ilişkili olduğunu gösteren çalışmaların yapılmasına öncülük etmiştir. Bu ilişkilerin sebep mi yoksa sonuç mu olduğu esasen açıkça bilinmemektedir.

Hem ileri yaş hem de üst ekstremite arter hastalığında (ÜEAH) daha yüksek sistolik kan basıncı ile anlamlı ilişkiler gösterilmiştir (Shadman ve ark., 2004). Risk faktörleri içinde halen sigara kullananlarda göreceli oranın 2,6 olması AEAH'ye ilişkin risk faktörlerini yansıtmaktadır. Daha yüksek bir HDL kolesterol düzeyinin koruyucu olduğu görünmesine rağmen total kolesterol seviyesi ile subklavyen darlık

arasında hiçbir bağlantının olmaması şaşırtıcıdır. Diabetes mellitus da subklavyen darlıkla ilişkili olmamasına rağmen başka bir çalışmada diyabeti olmayanlara göre diyabetlilerde ÜEAH'nin daha yaygın biçimde görüldüğü gösterilmiştir ( English ve ark., 2001).

## **2.2. SİGARA**

### **2.2.1. Sigaranın Tarihçesi**

Milattan Önce (M.Ö.) 6000 yıllarında tütün tarımının Amerika kıtasında başladığı düşünülmektedir. Amerika'da Kuzey Ohio bölgesindeki höyüklerde ve Yukatan adasında yaşamış Maya'lara ait olan tarihi taşlar üzerindeki resimlerde tütünün kullanımı ile ilgili şekillere ve pipo resimlerine rastlanmaktadır (World Health Organization, 2015).

Amerika kıtasında yerliler tarafından binlerce yıldan beri kullanılmakta olan tütünün uygar dünya ile tanışması 1492 yılında Amerika'nın keşfedilmesiyle olmuştur. Portekiz'de Fransa elçisi olarak bulunan Jean Nicot sayesinde tütünün Avrupa'ya yayılımı 1559 yılında olmuştur. Fransa Kraliçesi Catherine de Medicis'e elçi 1560 yılında tütün tohumu göndermiştir. Kraliçenin migren türü baş ağrısını geçirdiği için saray bahçesine ekilen tohumlar çiçek açtıktan sonra tütünün keyif ve cesaret verici özelliklerinden başka ilaç olarak da kullanılması için Avrupa'ya yayılmıştır. "Kraliçe otu" adı, kraliçenin tütüne gösterdiği ilgiden dolayı verilmiştir. Daha sonra tütün bitkisine "Nicotiana" ismi Jean Nicot'un bu bitkiye gösterdiği ilgi nedeniyle ve 1828'de bulunan alkoloide de "Nicotin" ismi verilmiştir (Yılmaz F., 2000).

Tütünün Osmanlı İmparatorluğuna girişi ile ilgili ilk geniş bilgiye, Peçevi İbrahim Efendi'nin 1520-1640 yılları arasındaki olaylardan bahseden Peçevi Tarihi adlı eseri ile Hezarfen Hüseyin Efendi'nin Telhisü'l-Beyan Fi Kavanin-i Al'i Osman adlı eserinde yer verilmektedir. Bu eserlerde, tütünü 1600 yılı başlarında İngilizler'in getirdiği, rutubetten ileri gelen bazı hastalıkları tedavi eder diye sattıkları, keyif ehli olanlardan bazılarının keyif vasıtası olarak buna alıştığı, keyif ehli olmayanların, hatta ilim ve devlet adamlarından ileri gelenlerin dahi tütüne müptela olduğu belirtilmektedir (Yılmaz F., 2000). Sigara ve paket tütün üretimi yapan fabrikalar 1874 yılında kurulmuştur. Bu dönemde tütün satış fiyatları kayıt altında idi ve tütün tarımı serbest olarak devam ediyordu. Tütün inhisarlarının işletilmesi hakkı 1883 yılında yapılan bir şartname ile 30 sene süreyle "Memalik-i Osmaniye Duhanları



Müşterek'ül-menfaa Reji Şirketi" adlı Fransız Anonim Şirketine verilmiştir. 13 Haziran 1921 tarihine kadar Reji şirketi faaliyetini sürdürmüştür (Yılmaz F., 2000).

Ağızda çiğnenen, enfiye şeklinde burna çekilen, pipo ve puro şeklinde içilen tütünün kağıda sarılmasıyla sigara meydana gelmiştir. Sigaranın 1800'lü yıllarda makinelerde seri olarak sarılmaya başlaması ile sigara endüstrisi doğmuş ve artık daha kolay elde edilebilmesi nedeniyle sigara tüketiminde patlama olmuştur (Smoking Cessation Clinical Practice Guideline Panel and Staff., 1996).

Tıptaki gelişmeler sonucu 1800'lü yılların sonlarına doğru sigaranın sağlığa zararları ilk kez tartışılmaya başlanmış fakat bu tartışmalar pek ilgi görmemiştir. Dünya savaşlarının başlamasıyla yaşanan toplumsal yıkım ikinci patlamaya neden olarak özellikle askerler arasında sigara tüketimi çok artmıştır (Hughes ve ark., 1996).

1950 yılında sigaranın akciğer kanserine yol açtığını Graham ve Doll'un bilimsel olarak göstermesi sigaranın zararlı olup olmadığı tartışmalarına son noktayı koymuştur (European Medical Association Smoking or Health. Guidelines on smoking cessation for general practitioners and other health professionals., 1997, Raw ve ark., 1998).

Gelişmiş ülkelerde 1960'lardan itibaren başlatılan kampanyalar sonucu sigara kullanım oranları azalmaya başlamıştır. Başta sağlık personeli, sivil toplum kuruluşları ve devlet işbirliğiyle sigara içme yasakları, bırakma kampanyaları, yasal düzenlemeler, sigarayı firmalara karşı açılan tazminat davaları ve sigarayı bıraktırma polikliniklerinin çalışmalarıyla büyük oranda sigaraya karşı başarılar elde edilmiştir. Amerika Birleşik Devletleri'nde 1950-1970 yılları arasında sigara kullanımının %45'ten %25'lere düştüğü bilinmektedir (Hughes ve ark., 1998). Gelişmiş ülkelerin aksine sigara kullanımı az gelişmiş ülkelerde halen artmaya devam etmektedir (West ve ark., 2000).

### **2.2.2. Sigaranın Epidemiyolojisi**

Kolay temin edilmesi ve kullanımının yasal olması sebebiyle sigara bağımlılığı sık görülen bir madde bağımlılığı çeşididir. Bundan dolayı özellikle gelişmekte olan ülkelerde kullanımı gittikçe yaygınlaşmaktadır (Barış Yİ Tütün Kullanımının Tarihçesi). Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tahminlerine göre 15 yaş üstü nüfusun tüm dünyada 1/3'ü sigara bağımlısıdır. Bu demek oluyor ki yaklaşık 1,1 milyar insan sigara içmektedir. Ayrıca bu içicilerin yaklaşık 800 milyon gibi büyük

bir kısmı gelişmekte olan ÷lkelerdedir. Her 10 saniyede bir kişi, tüm dñnyada tütñn ürünlerine bağlı olarak hayatını kaybetmektedir. 2020 yılında tahmini olarak yılda 10 milyon insanın ölümünün sigaraya bağlı olacağı ve bu ölümlerin de % 70'inin gelişmekte olan ÷lkelerde olacağı tahmin edilmektedir (The Monitör Protect Offer Warn Enforce Raise (M-POWER) Package, 2008). DSÖ'nün farklı bölgelerinde yürütölen toplum tabanlı çalışmaların sonuçlarına göre tütñn kullanımı GATS (Global Adult Tobacco Surveillance System) ile her yıl güncellenmektedir (Pekel Ö., 2012).

Türkiye tütñn üretimi ve tüketiminde önde gelen ÷lkeler arasındadır. 2001 verilerine göre ÷lkemizdeki tüketim dünya tütñn tüketiminin % 2'sini ve DSÖ Avrupa Bölgesi tüketiminin % 14'ünü oluşturmaktadır (Akan ve ark., 2010). Türkiye'de 2008 yılında yürütölen küresel erişkin tütñn araştırması sonucu 15 yaş üstü erişkin grupta toplam tütñn kullanım sıklığı % 31,2'dir. Sigara kullanım oranı kadınlarda % 15,2, erkeklerde % 47,9 olarak tespit edilmiştir. Yaklaşık 4 milyon kadın ve 12 milyon erkek sigara içmektedir. Aynı çalışmada 15-44 yaş grubu genç erişkin erkeklerin %53.1'inin sigara kullandığı tespit edilmiştir. Çeşitli çalışmalarda ÷lkemiz için sigaraya başlama yaşının 13-17 arasında değiştiği gösterilmiştir (Bilir N 2012). Sigara içenlerin %15,5'i bir paketten daha fazla, üçte ikisi de (%66,1) günde yarım paketten fazla sigara tüketmektedir. Ortalama olarak kadınlar 12,2, erkekler de günde 19,3 adet sigara tüketmektedir (Sağlık Bakanlığı Temel Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü, 2010). Düzenli olarak sigara içenlerin yarısından fazlası (%58,9) sigara kullanmaya 18 yaşından önce başlamıştır. Sigara içmeye başlamanın ortalama yaři kadınlarda 17,8, erkeklerde 16,6'dir (Sağlık Bakanlığı Temel Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü, 2010).

Sigara içme sıklığı erkeklerde ve gelişmiş ÷lkelerde sürekli azalırken, gelişmekte olan ÷lkelerde ve kadınlarda sürekli olarak artış göstermektedir (The Monitör Protect Offer Warn Enforce Raise (M-POWER) Package, 2008). Gelişmekte olan ÷lkelerdeki nüfus artışlarının yüksek olması, sağlık konusundaki bilgisizlik, kadınların sosyal statülerinin yükselmesi ve sigara bağımlılığı ile mücadelenin yetersizliği bu ÷lkelerde sorunun devam etmesine sebep olmaktadır. Ayrıca gelişmiş ÷lkelerdeki sigara ile ilgili çeşitli kısıtlamalar ile karşılaşan büyük sigara şirketlerinin yeni pazar arayışına girmeleri ile gelişmekte olan ÷lkelere yönelmeleri de sigara sorununun bu ÷lkeler açısından önemini artırmaktadır (Bilir N., 2012).

Küresel Yetişkin Tütün Araştırmaları sonuçlarına göre 2008 yılında yüzde 31,2 olan ülke genelindeki sigara kullanma oranı, 2012 yılında yüzde 27,0'ye düşmüştür (Global Adult Tobacco Survey Atlas (GATS), 2015). 2012 yılında sigara içme oranları 15-17 yaş aralığında %13, 18-24 yaş aralığında %29, 25-44 yaş aralığında %40, 45-64 yaş aralığında %29, 65 yaş üstünde %10 olarak bildirilmiştir (Global Adult Tobacco Survey Atlas (GATS), 2015).

### **2.2.3. Sigara Dumanının İçeriği**

İçinde farmakolojik olarak aktif, sitotoksik, mutajenik, antijenik, ve karsinojenik olan 5000'den fazla madde sigara dumanında bulunur (Tablo 1) (Behr ve ark 2002). Sigara içmeyen ve içen kişiler üzerinde yapılan epidemiyolojik uzun çalışmalar sonucunda DSÖ'ye bağlı Uluslararası Kanser Araştırma Örgütü [International Agency for Research on Cancer (IARC)]'in 2003 yılında yayınladığı raporda sigara dumanı Grup 1 karsinojen olarak gösterilmiştir (International Agency for Research on Cancer, 2003). Sigara dumanı; partikül ve gaz olarak iki faza ayrılmaktadır. Sigara dumanının her iki fazı Cambridge glass-fiber filtresi kullanılarak tanımlanmıştır. Cam fiber filtreden sigara dumanı geçerken içinde hapsolan kısım partikül fazı, bu filtreden geçen materyal ise gaz fazını oluşturmaktadır.

Partikül fazının nem ve nikotin kısmı ayrıldıktan sonra geride kalan kahverengi yapışkan madde katran olarak adlandırılır. Katran karsinojenik etkileri olan aromatik hidrokarbonlar içermektedir (Pryor WA ve Stone K., 1993). Sigara içen aktif kişinin ağzından çıktığı dumana ana duman (mainstream), sigaranın yanan ucundan gelene ise yan duman (sidestream) adı verilmektedir. Ana akım dumanının %92 - 95'i gaz fazındadır ve 1 mL'de 0,3 – 3,3 milyar parçacık ihtiva eder. Sigaranın çevresel etkisinin çoğu (%85) yan dumandan, az bir bölümü ise ana dumandan kaynaklanmaktadır. Yan duman ana dumandan çok daha yüksek seviyede toksik gaz içermektedir (Ambrose JA ve Barua RS, 2004). Gaz fazının her gramında 1015'den, partikül fazında ise 1017'den fazla serbest radikal bulunmaktadır (Ambrose JA ve Barua RS., 2004).

Sigara dumanındaki maddelerin hangi hastalıkla ilişkili olduğu kesin olarak bilinmemektedir. Ancak sigara komponentlerinin farmakolojik özelliklerine dayanarak elde edilen veriler mevcuttur. Karbonmonoksit (CO), nikotin ve serbest yağ asitleri ile kardiyovasküler hastalıklar arasında ilişki bulunmuştur. CO hipoksiye

sebebi olup miyokardı doğrudan hasara uğratmaktadır (Zevin ve ark., 2001). Fizyolojik dozlarda nikotin periferik ve koroner vazokonstriksiyona, nABİz artışına yol açması ve pıhtılaşma üzerine etkili olması nedeni ile iskemik kalp hastalığı patogeneğinde oldukça önemlidir (Ridker ve ark., 2001).

**Tablo 2.3: Sigara Dumanındaki Bazı Kimyasal Maddeler**

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

Onkolojik hastalıkların oluşumunda nikotin ve CO'den çok, birçoğu bilinmeyen karsinojenik maddeler sorumlu tutulmaktadır. Kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOA) patofizyolojisinde, partikül ve gaz fazındaki birçok maddenin etkisi ile immün mekanizmaların bozulması, proteolitik enzimlerin aktive olması ve mukosilyer aktivitenin inhibisyonu etkilidir (Shapiro SD., 1999). Sigara dumanında bulunan benzopirenler, oksidan moleküllerin kontrolünde görev alan enzimlerden olan mikrozomal epoksit hidrolazı arttırarak oksidanların yeterince uzaklaştırılmaması sonucu hasara katkıda bulunmaktadır. Akrolein, asetaldehid,

formaldehid, hidrojen siyanid ve fenol; mukosilyer fonksiyon üzerine toksik etkili olan ve inhibisyona neden olan sigara komponentleridir. Mukosilyer klirens üzerine düşük dozda nikotin stimulan, yüksek dozda ise depresan etki oluşturmaktadır (Tuder ve ark., 2002).

#### **2.2.4. Sigara ve Ateroskleroz**

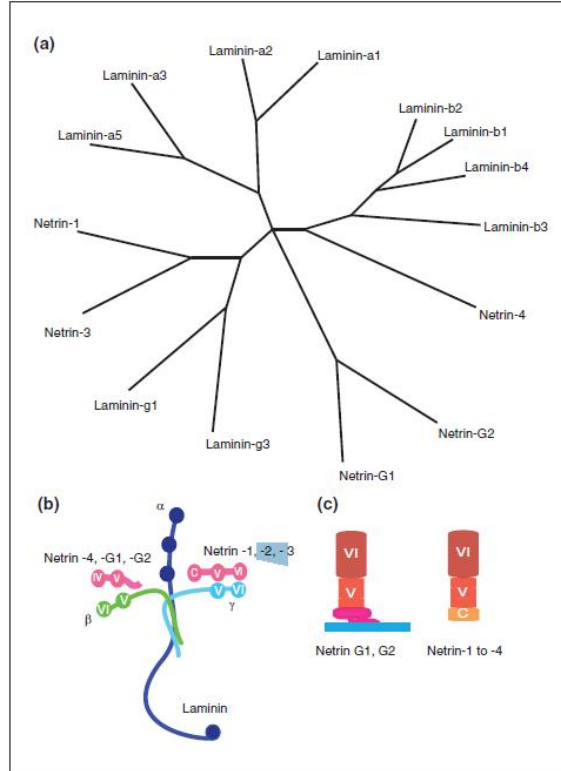
Aterosklerozun en önemli risk faktörlerinden biri sigara kullanımıdır ve ülkemizdeki yaygınlığından dolayı oldukça önem arz etmektedir. Sigara kardiyovasküler riskleri iki kat artırmaktadır. Bu risk, içilen sigara miktarı ile doğrusal olarak artmaktadır. Miyokard infarktüsü ve kardiyak ölüm riski, sigara içenlerde içmeyenlere göre erkeklerde 2.7, kadınlarda 4.7 kat daha fazla olduğu gösterilmiştir (Wilhelmsson ve ark., 1975). Çevresel sigara dumanına maruz kalan kişilerde de (pasif sigara içicileri) kardiyovasküler riskler artmaktadır. MI geçiren hastaların sigaraya devam etmesi halinde re-infarktüs ve ani ölüm riski artar. Oysa MI geçirmiş hastalarda sigara bırakıldıktan sonra takiben birinci yılda risk yarı yarıya azalmakta ve ikinci yıl içinde de risk hiç içmeyenler düzeyine inmektedir (Pasternak ve ark., 1996).

Sigara HDL-kolesterol seviyesini düşürmekte ve LDL-kolesterol'ün oksidasyonunu artırmakta, trombosit agregasyonunda artışa ve arter endotelinin hasarına sebep olmaktadır. Kanın fibrinojen seviyesinin ve viskozitesinin sigara içenlerde arttığı gösterilmiştir. Çocukluk ya da erken erişkinlik dönemlerinde sigaraya başlanmasının engellenmesi başlıca hedefdir. Okullar ve medya aracılığı ile yapılacak eğitim bu konuda önemlidir.

#### **2.3. NETRİN**

Netrinler nöral ve vasküler gelişim için önemli öncü proteinleridir (Freitas ve ark., 2008). Rapor edilen ilk netrin nematod solucanı olan *Caenorhabditis elegans* da bulunduğu tespit edilmiştir (Ishii ve ark., 1992). Vertebralılarda birden fazla netrin geni bulunmaktadır. Memeliler için beş çeşit netrin tanımlanmıştır (1, 3, 4, G1 ve G2). Netrin 1-4 salgılabılırken, G1 ve G2 netrinleri plazma membranına karboksiterminal glycosylphosphatidylinositol (gpi) kuyrukları ile bağlanır ve reseptör görevi görürler. G netrinlerinin netrin 1, 2 ve 3 den bağımsız geliştiği düşünülmektedir (Nakashiba ve ark., 2000). G netrinleri sadece omurgalı hayvan türlerinde görülmektedir.

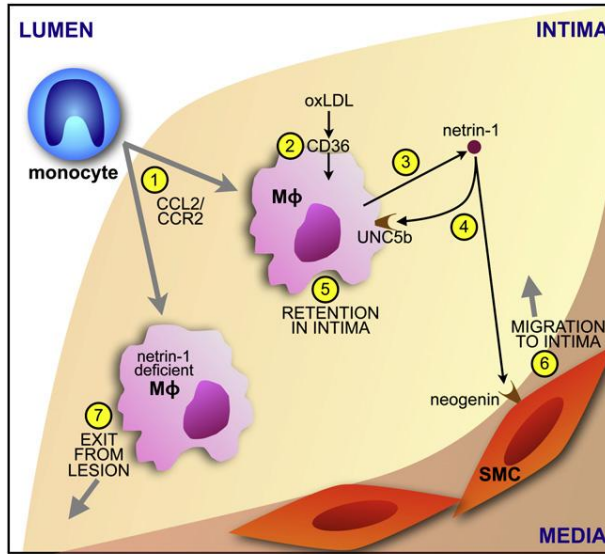
Netrin-1, 50-75 kD ağırlığında laminin benzeri bir proteindir (Basnakian AG., 2008). Bütün netrinler laminin süper familyasının üyeleridir. Netrin 1, 2 ve 3 ün aminoterminal dizilişinin 2/3'ü laminin-y1 zincirinde görülen amino-terminal dizilişine benzemektedir ve G1, G2 ve 4 netrinlerinin amino-terminal zincirleri ise en çok laminin-  $\beta$ 1 zincirinin amino terminal dizilişine benzemektedir (Basnakian AG., 2008, Serafini ve ark., 1994, Yin ve ark., 2000).



**Şekil 1: Netrin Protein Ailesi**

Netrin ilk aşamada nörolojik sistemde çalışılsa da daha sonradan onkolojide, nefrolojide ve kardiyolojide de önemli bir yeri olduğunu gösteren çalışmalar yapılmıştır. Aterosklerotik plak formasyonu lipit yüklü makrofajların arter duvarında birikmesi ile ilerlemektedir. Van Gils ve arkadaşları yeni bir çalışmada ateroskleroz plağında yağ birikimi ve damar sertleşmesine yeni bir sebep olarak bir nöroimmün rehber molekül olan netrin-1 molekülünü göstermişlerdir. Netrin-1 insan ve fare aterom plaklarındaki makrofajlardan salgılanan bir nöroimmün rehber moleküldür (Van Gils ve ark., 2012). Netrin-1 arter duvarında makrofajları tutarak ateroskleroz oluşumunu teşvik etmektedir (Van Gils ve ark., 2012). Van Gils ve arkadaşları floresan yöntemi ile makrofajları işaretleyerek netrin-1 molekülü ile makrofajların

aterom plağı içinde tutulduklarını ve netrin-1 olmayınca makrofajların aterom plak dışına göçünün gerçekleştiğini göstermişlerdir (Şekil 2).



**Şekil 2 : Aterosklerozda Netrin-1'in Etkisi**

Plasenta kan akımının çok önemli olduğu bir organdır ve plasenta kan akımı için anjiyogenez temel koruyucu faktörlerdendir (Reynolds ve ark., 2005). Yapılan çalışmalara göre preeklampitik gebelerin plasentasında netrin-1 seviyesi düşük bulunmuş ve netrin-1'in plasentadaki aniyogenez için koruyucu etkisi olduğu gösterilmiştir (Reynolds ve ark., 2005, Yang ve ark., 2006).

Netrin-1 Akut Böbrek Yetmezliğinde (ABY) biomarker olarak kullanılabilir (Sri ve ark., 2012). Yapılan bir çalışmada, böbrekteki fizyolojik hasarın başlamasından sonra bir saat içinde idrarda yükselmeye başladığı ve 3 saat içinde 30-40 kat seviyesi yükseldiği ve pik seviyesine 6 saat sonra ulaştığı gösterilmiştir (Reeves ve ark., 2008). Çalışmalar netrin-1 proteininin hipoksik hasar ve toksik böbrek hastalıklarında biomarker olarak kullanılabileceğini göstermiştir (Sri ve ark 2012, Reeves ve ark., 2008).

### **3. GEREÇ VE YÖNTEM**

#### **3.1. Araştırmanın Amacı ve Tipi**

Bu çalışmada sigara için 30-65 yaş grubundaki erkekler ile sigara içmeyen erkekler arasında periferik arter hastalığının non-invaziv bir göstergesi olan ayak bileği kol indeksinin ve ateroskleroz için bir ön belirteç olarak alınabilecek Netrin-1 seviyesi arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Çalışma vaka kontrol tipi analitik bir araştırmadır.

### **3.2. Araştırmanın Yapıldığı Yer ve Evreni**

Bu çalışma, Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi etik kurulunun 13.05.2014 tarihli ve 2014/155 sayılı kararı ile onaylanmıştır. Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Aile Hekimliği Ana Bilim Dalı sigara bıraktırma polikliniği'ne 15.12.2014 ile 01.04.2015 tarihleri arasında başvuran 30-65 yaş arası 112 sigara içen erkek hasta vaka grubuna ve periyodik muayene polikliniği' ne başvuran 30-65 yaş arası 112 sigara içmeyen erkek birey kontrol grubuna alınması planlanmıştır.

### **3.3. Çalışmaya Alınma ve Alınmama Kriterleri**

Her iki gruba alınan bireyler yaş, vücut kitle indeksi (VKİ), sosyoekonomik düzey açısından benzer tutuldu.

Her iki grupta özgeçmişinde ve çalışma anındaki öyküsünde; SVH öyküsü olanlar, nörolojik hastalığı olanlar, enfeksiyonu olanlar, tanı almış karaciğer yetersizliği olanlar, daha önce tanı almış malignite tanısı olan hastalar, 30 yaş altı bireyler, 65 yaş üstü bireyler, antikonvülzan ilaç kullananlar çalışma sonuçlarını etkileyebileceği düşünülerek çalışmaya dahil edilmedi.

### **3.4. Verilerin Toplanması ve Çalışmanın Yapılması**

Çalışma öncesinde her katılımcıdan Dünya Tıp Birliğinin Helsinki Deklarasyonu'na uyumlu aydınlatılmış onam formu alındı.

Çalışmaya alınan bireylere Selçuk Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinatörlüğü tarafından sağlanan maddi kaynak ile netrin-1 düzeyleri ELISA yöntemi ile Human Netrin-1 (NTN1) ELISA Mybiosource MBS044526 markalı hazır ticari kit kullanılarak Mevlana Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya A.D. laboratuvarında ölçüldü.

### **3.5. Anket Bilgileri**

Katılımcıların sosyodemografik özellikleri ve PAH risk faktörlerini içeren 47 sorudan oluşan anket formu yüz yüze görüşme yöntemi ile dolduruldu (Ek-2). Ankette yer alan sosyodemografik değişkenler ve antropometrik parametreler aşağıdaki kriterlere göre düzenlendi:

- Katılımcıların boyları ayakta ölçülerek; ağırlıkları ceket ve üstteki fazla giysiler çıkartıldıktan sonra standart baskül ve boy ölçer yardımı ile ölçüldü ve  $VKI = \text{ağırlık} / \text{boy}^2 \text{ (m}^2\text{)}$  formülü ile hesaplandı.



- Meslekleri sorgulanarak; işçi, memur, esnaf-serbest meslek, özel sektör, emekli olarak kategorize edildi.

- Eğitim durumları sorgulanarak; okur-yazar, ilkokul, ortaokul, lise, üniversite ve üzeri olarak kategorize edildi.

- Yaşadıkları yer olarak hayatlarının büyük bölümünün geçirdikleri yer sorgulandı. Köy, kasaba, ilçe ve il olarak kategorize edildi.

- Kişilerin sigara içip içmediği ve sigara içen hastaların sigara içme özellikleri sorgulandı.

- Kişilerin ne sıklıkla spor yaptıkları; haftada 1 gün, haftada 2-3 gün, iki haftada 1 gün ve hiç şeklinde gruplanarak sorgulandı.

- Birinci derece akrabada tanı alan aterosklerotik bir hastalık olup olmadığı evet/hayır şeklinde sorgulandı.

- Kişinin herhangi bir hastalığı olup olmadığı, ayrıca Tip 1 DM, Tip 2 DM, hipertansiyon, hiperlipidemi, koroner arter hastalığı, geçirilmiş serebrovasküler olay, romatolojik hastalıkları sorgulandı.

- Kişilerin alkol kullanımı sorgulandı ve alkol kullanım öyküsü olanlar çalışmaya alınmadı.

### **3.5.1. Sigara İçme Özellikleri**

Vaka grubundaki aktif sigara içen bireylerin sigaraya kaç yaşında başladığı, kaç yıldan beri sigara kullandığı, günde kaç tane sigara içtiği sorgulandı. Günde içtiği sigara miktarı ile kaç yıldır içtiği sayısal olarak çarpılarak paket/yıl miktarı hesaplandı.

Çalışmaya alınan bireylerin sigara içme özelliklerinin değerlendirilmesinde, tasnifinde ve bırakmada aşamalı değişim yönünden sınıflanması için ABD’de kullanılan Prochaska ve arkadaşlarının önerdiği soruların Türkçe sürümü ve bağımlılık puanlama ve sınıflamasında Fagerström Nikotin Bağımlılık Testi soruları kullanıldı (Prochaska JO 1991 ve Fagerström KO 1992).

Çalışmaya alınan bireylerin sigara içme durumlarının doğrulanma ve dışlanmasında ekspiryum havasında CO ölçümleri ekspiryum havasında CO ölçümleri piCO Smokerlyzer Breath Bedfront Scientific cihazı ile ölçüldü. piCO Smokerlyzer Breath cihazı ekspiryum havasındaki CO düzeyini 0-100 ppm arasında ölçmektedir. CO düzeyi 5 ppm ve altı olanlar içmiyor olarak değerlendirildi. (Türkcan ve Çakmak 2004) .

### 3.6. Kan Örneklerinin Analizi

Kan parametrelerinin ölçüm yapılacağı cihazın, günlük, aylık ve 3 aylık standart bakım ve kalibrasyonları, anabilim dalı teknisyeni ve yetkili teknik servis elemanları tarafından düzenli olarak yapılmaktaydı.

Çalışmaya katılan tüm bireylerden açlık venöz kan örnekleri EDTA'lı tüplere alınarak, 900 g'de 4° C'de 10 dakika santrifüj edildi. Plazma örnekleri ayrılarak çalışma süresine kadar -80°C'de saklandı. Plazma örneklerinde netrin ölçümü Human Netrin-1 (NTN1) ELISA kiti (MyBioSource, USA) kullanılarak Biotek ELX 800 cihazında gerçekleştirildi. Yöntemin en düşük saptayabildiği konsantrasyon 1 pg/ml, çalışma içi ve çalışmalar arası presizyon değerleri ise %15'in altındaydı.

### 3.7. Ayak Bileği-kol İndeksi Ölçümü

Hasta supin pozisyonunda yatarken Huntleigh markalı otomatik ABİ ölçüm cihazının manşonları dört ekstremiteye bağlandı ve hastanın topuklarının sedye üzerinde olduğu, her iki kol ve ayağının supin pozisyonda sedye üzerinde pasif konumda olduğu kontrol edildi. Hastaya ölçüm sırasında hareket etmemesi ve konuşmaması söylendi ölçüm tamamlanıncaya kadar hastanın yanından ayrılmadı ve sonuçlar cihaz tarafından otomatik olarak hesaplandıktan sonra hastanın dosyasına kaydedildi. ABİ<0,9 olan hastalar PAH olarak değerlendirildi (Aboyans ve ark., 2012, Lin ve ark., 2013). İkinci bir sınıflama olarak ABİ=1,1-1,3 arası değerler normal, ABİ<1,1 ve ABİ>1,3 olan hastalar PAH riski taşıyan grup olarak sınıflandırılarak katagorize edildi (Diehm ve ark., 2006).

### 3.8 İstatiksel Analiz

Tüm veriler SPSS 16.0 istatistik paket programı kullanılarak değerlendirildi. Verilerin değerlendirilmesinde sayı, yüzde, ortalama, standart sapma kullanıldı. Kategorik verilerin sıklık dağılımları verilerle gruplar arasında, Ki kare testi kullanıldı. İki ayrı grubun belli bir değişkene ait ölçümlerini karşılaştırmak için de Student-t testi yapıldı. Çoklu grupların değerlendirilmesinde one way ANOVA ve gruplar arası ilişkinin belirlenmesi için çoklu analiz testlerinden Tukey testi yapıldı. Sayısal değişkenler arasındaki ilişkiyi belirlemek için Pearson korelasyon analizleri yapıldı. Korelasyon katsayısı (r); 0,000-0,249 arası zayıf ilişki, 0,250-0,499 arası orta ilişki, 0,500-0,749 arası güçlü ilişki, 0,750-1,000 arası çok güçlü ilişki olarak değerlendirildi. Önemlilik düzeyi olarak p<0.05 alındı.

#### 4. BULGULAR

Çalışmamıza 112 halen sigara içen ve 112 hiç sigara içmemiş erkek hasta alındı. Çalışmamıza katılan 224 bireyin yaş ortalaması  $45,32 \pm 10,16$  (min:30, max:65, median:46), VKİ ortalaması  $27,78 \pm 3,76$  kg/m<sup>2</sup> idi (min:19,59, max:42,24, median:27,66).%24,6'ü (n=55) ilkokul mezunu, %6,7'i (n=15) ortaokul mezunu, %23,2'i (n=52) lise mezunu, %45,5'si (n=102) yüksekokul veya üniversite mezunuydu. Çalışmamıza alınan bireylerin %1,3'ü (n=3) köy ve kasabada, %4,5'i (n=10) ilçede, %94,2'si (n=211) ilde yaşıyordu.

Çalışmaya alınan bireyler; vaka (112 kişi) ve kontrol (112 kişi) olmak üzere ikiye ayrıldı. Vaka grubunun yaş ortalaması  $44,32 \pm 9,84$ , kontrol grubun yaş ortalaması  $46,24 \pm 10,43$  olup istatistiksel açıdan sigara içen ve sigara içmeyen grup arasında anlamlı fark yoktu ( $p=0,178$ ). Vaka grubunun VKİ ortalaması  $27,43 \pm 3,86$ , kontrol grubunun VKİ ortalaması  $28,12 \pm 3,63$  olup sigara içen ve sigara içmeyen grup arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark yoktu ( $p=0,171$ ). Vaka grubunun %31,2'ı (n=35) ilkokul, %7,1'ü (n=8) ortaokul, %23,2'si (n=26) lise, %38,3'ü (n=43) üniversite ve üzeri; kontrol grubunun %17,8'i (n=20) ilkokul, %6,2'si (n=7) ortaokul, %23,2'si (n=26) lise, %52,6'sı (n=59) üniversite ve üzeri olup sigara içen ve sigara içmeyen grup arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark yoktu ( $p=0,083$ ) (Tablo 4.1).

**Tablo 4.1: Sigara İçmeyen ve İçen Erkek Bireylerde Eş Tutulan Özellikler**

	İçmeyen (n=112) Ort±SS		İçen (n=112) Ort±SS		$X^2/t$	<i>p</i>
	n	%	n	%		
<b>Yaş (yıl)</b>	46,24±10,43		44,32±9,84		-1,350	0,178
<b>VKİ (kg/m<sup>2</sup>)</b>	28,12±3,63		27,43±3,86		-1,373	0,171
<b>Eğitim durumu</b>						
İlkokul	20	17,8	35	31,2	6,667	0,083
Ortaokul	7	6,2	8	7,1		
Lise	26	23,2	26	23,2		
Üniversite ve ↑	59	52,6	43	38,3		
Toplam	112	100,0	112	100,0		

Vaka grubundaki 112 kişiden %27,6'sı (n=31) işçi, %26,7'si (n=30) memur, %16,0'ı (n=18) esnaf, %15,1'i (n=17) özel sektör çalışanı, %14,2'si (n=16) emekliydi. Kontrol grubundaki 112 kişiden %21,4'i (n=24) işçi, %51,7'si (n=58) memur, %5,3'sü (n=6) esnaf, %5,3'ü (n=6) özel sektör çalışanı, %14,2'si (n=16)

emekliydi. Sigara içen ve sigara içmeyen grup arasında meslek grupları açısından istatistiksel olarak anlamlı fark vardı ( $p<0,001$ ). Vaka grubunda %5,3'ü ( $n=6$ ), kontrol grubunun %6,2'si ( $n=7$ ) köy, kasabada ve ilçede yaşıyordu. Vaka grubunun %94,6'sı ( $n=106$ ), kontrol grubunun % 93,7'si ( $n=105$ ) ilde yaşıyordu. Sigara içen ve sigara içmeyen grup arasında yaşadıkları yer açısından istatistiksel anlamda farklılık yoktu ( $p=0,775$ ) (Tablo 4.2).

**Tablo 4.2. Sigara İçmeyen ve İçen Erkek Bireylerin Sosyodemografik Özellikleri**

	Sigara içmeyen (n=112)		Sigara içen (n=112)		$\chi^2$	p
	n	%	n	%		
<b>Meslek</b>						
İşçi	24	21,4	31	27,6		
Memur	58	51,7	30	26,7	21,179	<0,0001
Esnaf	6	5,3	18	16,0		
Özel sektör	6	5,3	17	15,1		
Emekli	16	14,2	16	14,2		
<b>Yaşadığı yer</b>						
Köy-kasaba- ilçe	7	6,2	6	5,3	0,082	0,775
İl	105	93,7	106	94,6		
<b>Toplam</b>	112	100,0	112	100,0		

Sigara içen erkeklerin sigara içme özelliklerinin dağılımı Tablo 4.3'te gösterilmektedir. Sigara içen erkeklerin sigaraya başlama yaşları ortalama  $16,16 \pm 4,49$ , günde ortalama içtikleri sigara miktarı  $21,58 \pm 8,03$  idi. Sigara içen erkeklerin sigara içme süresi ortalama yıl olarak  $27,83 \pm 11,09$  idi. Ortalama içtikleri paket/yıl sayısı  $31,57 \pm 18,65$  idi. Sigara içenlerin Fagerström Bağımlılık Puanları (FBP) ortalaması  $5,62 \pm 2,39$  idi. Sigara içen erkek bireylerin FBP puanları kategorize edildiğinde; %12,5'i ( $n=14$ ) çok düşük (0-2), %21,4'ü ( $n=24$ ) düşük (3-4), %9,8'i ( $n=11$ ) orta (5), %32,1'i ( $n=36$ ) yüksek (6-7), %24,1'si ( $n=27$ ) çok yüksekti (8-10).

**Tablo 4.3: Sigara İçen Erkek Bireylerin Sigara İçme Özellikleri**

<b>Sigara içme özellikleri (n=112)</b>	<b>Ort±SS</b>	<b>Median</b>	<b>Minimum</b>	<b>Maksimum</b>
<b>Sigaraya başlama yaşları</b>	16,16±4,49	16	6	30
<b>Günde içtikleri sigara sayısı</b>	21,58±8,03	20	6	50
<b>Sigara içme süresi (yıl)</b>	27,83±11,09	25	10	54
<b>Paket/yıl</b>	31,57±18,65	28	7	100
<b>Fagerström Bağımlılık Puanları</b>	5,62±2,39	6	1	10

Sigara içen erkeklerin CO seviyesi ortalamaları  $11,25 \pm 5,59$ , sigara içmeyen erkeklerin CO seviyesi ortalamaları  $1,57 \pm 0,56$  olup, sigara içen ve sigara içmeyen grup arasında CO seviyeleri açısından istatistiksel anlamda farklılık vardı ( $p < 0,0001$ ) (Tablo 4.4).

**Tablo 4.4: Sigara İçmeyen ve İçen Erkek Bireylerde CO Seviyelerinin Karşılaştırılması**

	<b>Sigara içmeyen (n=112)</b>	<b>Sigara içen (n=112)</b>	<b>t</b>	<b>p</b>
<b>CO (ppm)</b>	1,57±0,56	11,25±5,59	18,240	<b>&lt; 0,001</b>

Çalışmamıza katılan vaka grubunun (n=112) plazma netrin-1 düzeyleri ortalaması  $4,54 \pm 2,87$  pg/ml, kontrol grubunun (n=112) plazma netrin-1 düzeyleri ortalaması  $3,81 \pm 1,26$  pg/ml olup sigara içen ve sigara içmeyen grup arasındaki fark istatistiksel açıdan anlamlıydı ( $p=0,024$ ).

**Tablo 4.5: Sigara İçmeyen ve İçen Erkek Bireylerin Plazma Netrin-1 Seviyesinin Karşılaştırılması**

	<b>Sigara içmeyen (n=112) (Ort ± SS)</b>	<b>Sigara içen (n=112) (Ort ± SS)</b>	<b>t</b>	<b>P</b>
<b>Netrin-1</b>	3,81±1,26	4,54±2,87	2,281	<b>p=0,015</b>

Çalışmamıza alınan hastalar sigara içmeyen, otuz paket/yıldan az sigara içen ve otuz paket/yıldan fazla sigara içen olarak üç grupta katagorize edilip plazma

netrin-1 ortalamalarına göre karşılaştırınca gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık vardı ( $p=0,011$ ). Otuz paket/yıldan fazla sigara içen grubun ( $n=56$ ) netrin-1 plazma değerlerinin ortalaması ( $4,91\pm3,61$ ), sigara içmeyen ( $n=112$ ) grubun ortalamasına ( $3,81\pm1,26$ ) göre istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksekti ( $p=0,007$ ). Otuz paket/yıldan fazla sigara içen grubun ( $n=56$ ) netrin-1 ortalaması otuz paket/yıldan az sigara içen grubun ( $n=56$ ) ortalamasına ( $4,11\pm1,78$ ) göre daha yüksek olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı değildi ( $p=0,179$ ).

**Tablo 4.6: Plazma Netrin-1 Seviyesinin Sigara İçmeyenler, 30 Paket/Yıl ve Altı Ve 30 paketyıldan Fazla İçenler Arasında Karşılaştırılması**

	<b>Sigara İçmeyenler (n=112) (Ort ± SS)</b>	<b>30 Paket/Yıl ve Altı İçenler (n=56) (Ort ± SS)</b>	<b>30 Paket/Yıldan Fazla İçenler (n=56) (Ort ± SS)</b>	<b>P</b>
<b>Netrin-1</b>	3,81±1,26*	4,11±1,78	4,91±3,61*	<b>p=0,011</b>

\*İki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark var ( $p=0,007$ ).

Çalışmamıza katılan vaka grubunun ( $n=112$ ) serum TSH düzeyleri ortalaması  $1,74\pm0,74$   $\mu\text{U/L}$ , kontrol grubunun ( $n=112$ ) serum TSH düzeyleri ortalaması  $2,01\pm0,85$   $\mu\text{U/L}$  olup sigara içen ve içmeyen grup arasında serum TSH ortalamaları açısından istatistiksel fark vardı ( $p=0,015$ ).

Vaka grubunun ( $n=112$ ) LDL düzeyleri ortalaması  $136,76\pm45,63$  mg/dl, kontrol grubunun ( $n=112$ ) LDL düzeyleri ortalaması  $141,70\pm41,97$  mg/dl olup istatistiksel açıdan anlamlı derecede sigara içenlerde içmeyenlere göre LDL değerleri daha yüksekti ( $p=0,036$ ). Vaka grubunun ( $n=112$ ) HDL düzeyi ortalaması  $37,75\pm6,87$  pg/ml kontrol grubunun ( $n=112$ ) HDL düzeyi ortalaması  $40,50\pm7,65$  pg/ml olup sigara içmeyen grubun HDL düzeyi ortalaması sigara içen gruba göre istatistiksel açıdan anlamlı düzeyde yüksekti ( $p=0,005$ ). Vaka grubunun ( $n=112$ ) T.Kolesterol düzeyleri ortalaması  $207,86\pm38,17$  mg/dl, kontrol grubunun ( $n=112$ ) T.Kolesterol düzeyleri ortalaması  $203,84\pm41,19$  mg/dl olup istatistiksel açıdan her iki grup arasında anlamlı farklılık yoktu ( $p=0,450$ ). Vaka grubunun ( $n=112$ ) Trigliserid düzeyleri ortalaması  $189,34\pm121,99$  mg/dl, kontrol grubunun ( $n=112$ ) T.Kolesterol düzeyleri ortalaması  $187,29\pm168,70$  mg/dl olup istatistiksel açıdan her iki grup arasında anlamlı farklılık yoktu ( $p=0,917$ ).

**Tablo 4.7: Sigara İçmeyen ve İçen Erkek Bireylerin Kan Parametrelerinin Karşılaştırılması**

<b>Kan parametreleri</b>	<b>Sigara içmeyen (n=112) (Ort ± SS)</b>	<b>Sigara içen (n=112) (Ort ± SS)</b>	<b>t</b>	<b>P</b>
<b>TSH</b>	2,01±0,85	1,74±0,74	-2,451	<b>0,015</b>
<b>LDL</b>	131,23±31,73	141,70±41,97	2,116	<b>0,036</b>
<b>HDL</b>	40,50±7,65	37,75±6,87	-2,827	<b>0,005</b>
<b>T.Kolesterol</b>	203,84±41,19	207,86±38,17	0,757	0,450
<b>Trigliserid</b>	187,29±168,70	189,34±121,99	0,104	0,917

ABİ değerlerine göre hastalar PAH (ABİ<0,9) ve normal (ABİ>0,9) olarak sınıflandırılarak Plazma Netrin-1 seviyesi karşılaştırılınca PAH olan hastaların (n=11) netrin-1 ortalaması (6,21±2,85), normal hastaların (n=213) netrin-1 seviyesi ortalamasından (4,07±2,16) istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksekti ( $p=0,002$ ).

**Tablo 4.8: PAH ve Plazma Netrin-1 Seviyesinin Değerlendirilmesi**

	<b>PAH (ABİ≤0,9) (n=11) (Ort ± SS)</b>	<b>NORMAL ABİ&gt;0,9 (n=213) (Ort ± SS)</b>	<b>t</b>	<b>P</b>
Netrin-1	6,21±2,85	4,07±2,16	2,327	<b>p=0,002</b>

Netrin-1 seviyesi ve günlük içilen sigara sayısı arasında zayıf kuvvette ( $r=0,236$   $p=0,012$ ), paket/yıl ile zayıf kuvvette ( $r=0,213$   $p=0,001$ ), sigara içme süresi ile zayıf kuvvette ( $r=0,191$   $p=0,004$ ), Beck depresyon puanı ile zayıf kuvvette ( $r=0,203$   $p=0,002$ ) bağlantı bulunmaktaydı. Netrin-1'in yaş ve Co ile pozitif yönde ilişki olsa da istatistiksel olarak anlamlı değildi ( $r=0,098$   $p=0,145$ ,  $r=0,069$   $p=0,304$ ). Netrin-1 ve ABİ arasında negatif yönde bir ilişki olup istatistiksel olarak anlamlı fark vardı ( $r=0,148$   $p=0,027$ ).

**Tablo 4.9 : Netrin-1 ile Yaş, Günlük İçilen Sigara, Paket/Yıl, Sigara İçme Süresi, CO, Beck Depresyon Puanı ve ABİ Değerlerinin Korelasyonu**

	Yaş	Günlük İçilen Sigara Sayısı	Paket/Yıl	Sigara İçme Süresi	CO	Beck Puanı	Anlamlı ABİ
<i>r</i>	0,098	0,236	0,213	0,191	0,069	0,203	-0,148
<b>Netrin-1</b>	<i>p</i> 0,145	<b>0,012</b>	<b>0,001</b>	<b>0,004</b>	0,304	<b>0,002</b>	<b>0,027</b>

Sigara içen bireylerin %25'ine (n=28) göre medyada sigaranın zararları hakkında yeterince yayın yapılmıyordu. Çalışmaya alınan tüm bireylerin %21,0'ı (n=47) en az bir çeşit haftada iki üç gün düzenli spor yaparken, %55,4'ü (n=124) hiç spor yapmamaktaydı. Sigara içen bireylerin arkadaş grubunun %22,3'ü (n=25) bazıları, arkadaş grubunun %42,0'ı (n=47) arkadaş grubunun çoğu, %35,7'i (n=40) arkadaş grubunun hemen hemen hepsi sigara kullanıyordu. Sigara içenlerin sigaraya başlamasında en sık sebepler sırasıyla; %69,6'sında (n=78) sosyal çevre ve arkadaş grubu, %23,2'sinde (n=26) özentisi ve heves, %4,5'inde (n=5) stres ve sıkıntı, %2,7'inde (n=3) keyif ve zevk idi. Sigara içenlerin %13,4'i (n=15) sigara bırakmayı hiç denememiş iken, %23,2'si (n=26) sadece bir kez, %38,4'ünde (n=43) 2-3 defa, %25'inde (n=28) dört ve daha fazla kez sigarayı bırakmayı denemişlerdi.

Sigara içen erkek bireylerin sigara içme özelliklerinin değerlendirilmesinde sigara bırakmada aşamalı değişim süreci yönünden Prochaska ve arkadaşlarının önerdiği sınıflanmaya göre sigara içen erkek bireylerin %7'si (n=8) sigarayı bırakmayı düşünmüyor, %20,5'i (n=23) düşünme aşamasında, %72,3'ü (n=81) sigarayı bırakmaya hazırlık aşamasındaydı.

ABİ değerlerine göre hastalar PAH var (ABİ<0,9) ve PAH yok (ABİ>0,9) olarak sınıflandırılarak karşılaştırılınca sigara içmeyen hastaların %2,7'si (n=3), sigara içenlerin %7,1'i (n=8) PAH olarak değerlendirildi, iki grup arasında istatistiksel olarak anlam olmasa da sigara içenlerde PAH daha fazla görülmekteydi (p=0,122). Sigara içenlerde PAH sıklığı göreceli oranı 2.79 kattır (%95 güven aralığı 0,72-10,82, z=1,488) (p=0,136). ABİ değerlerine göre hastalar PAH riski var (ABİ<1,1 ve ABİ>1,3) ve PAH riski yok (ABİ=1,1-1,3) olarak sınıflandırılarak karşılaştırılınca sigara içmeyen hastaların %36,7'si (n=41), sigara içenlerin %55,4'ü



(n=62) PAH riskli olan grupta olup sigara içen hastalarda risk grubunda olan hasta sayısı istatistiksel olarak anlamlı olarak daha yüksekti ( $p=0,005$ ).

**Tablo 4.10: Sigara İçmeyen ve İçen Erkek Bireylerin ABİ Değerleri**

	Sigara içmeyen (n=112)		Sigara içen (n=112)		X <sup>2</sup>	P
	n	%	n	%		
<b>PAH (ABİ≤0,9)</b>						
Yok	109	97,3	104	92,9	2,390	0,122
Var	3	2,7	8	7,1		
<b>PAH Riski (ABİ&lt;1,1 ve ABİ &gt;1,3)</b>						
Yok	71	63,3	50	44,6	7,926	<b>0,005</b>
Var	41	36,	62	55,4		

Hastalar sigara içmeyen ve içen gruplar arasında 30-50 yaş aralığında olan ve 51-65 yaş aralığında olan olarak gruplanarak karşılaştırıldığında, sigara içmeyen, 30-50 yaş aralığında olan hastalardan %1,4'ü (n=1) PAH tanısı almış iken; sigara içen, 30-50 yaş aralığındaki hastaların %5,1'i (n=4) PAH tanısı almıştı. Sigara içmeyen, 51-65 yaş aralığında olan hastalardan %4,8'i (n=2) PAH tanısı almış iken; sigara içen, 51-65 yaş aralığındaki hastaların %11,8'i (n=4) PAH tanısı almıştı.

**Tablo 4.11: Sigara İçmeyen ve İçen Erkek Bireylerin Yaş aralıklarına Göre PAH'nın İncelenmesi**

	Sigara içmeyen*				Sigara içen**			
	30-50 yaş		51-65 yaş		30-50 yaş		51-65 yaş	
	n	%	n	%	n	%	n	%
<b>PAH (ABİ&lt;0,90)</b>	1	1,4	2	4,8	4	5,1	4	11,8
<b>ABİ≥0,90</b>	69	98,6	40	95,2	74	94,9	30	88,2

\*p=0,555 \*\*p=0,242

## 5. TARTIŞMA

Sigara içiciliği tüm dünyada ve ülkemizde ciddi bir sağlık sorunudur. Sigaranın birçok hastalığa sebep olduğu bilinmektedir. Biz çalışmamızda sigara içiciliğinin aterosklerotik hastalıkları artırmasının patofizyolojisinde netrin-1

molekülünün rol alabileceğini düşünerek sigara içen hastaların plazma netrin-1 değerlerini kontrol grubunun plazma netrin-1 değerleri ile karşılaştırdık. Çalışmamızda sigara içen hastalarda ( $4,48 \pm 2,87$ ) sigara içmeyen hastalara ( $3,81 \pm 1,26$ ) göre plazma netrin-1 seviyesini anlamlı olarak yüksek bulduk ( $p=0,024$ ). Sigara içenlerde plazma netrin-1 seviyesinin yüksek olmasının sebebinin sigara içiciliğinin vücutta oluşturduğu hipoksi ile ilişkili olabileceğini düşünmekteyiz. Nitekim netrin-1 hipoksi ile salınımının arttığı yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (Rosenberger ve ark., 2009, Dakouane-Giudicelli ve ark., 2011, Ramkhalawon ve ark., 2013). Ateroskleroz arter duvarına kolesterol yüklü makrofajların biriktiği kronik inflamatuvar bir hastalıktır (Ross R., 1999). Van Gils ve arkadaşları netrin-1'in lipit yüklü makrofaj hücrelerinin migrasyonunu engelleyerek ve düz kas hücrelerinin intimaya göçünü artırarak ateroskleroz plağının büyümesinde rolü olduğunu göstermişlerdir (Van Gils ve ark., 2012). Sigaranın ateroskleroz için bir risk faktörü olduğu ve bir çok mekanizma ile ateroskleroz gelişimini teşvik ettiği bilinmektedir. Sigaranın aterosklerozu teşvik etmesinin yeni bir aterosklerozik molekül olan Netrin-1 ile ilişkisi olduğunu düşünmekteyiz.

Çalışmamızda Netrin-1 ile yaş arasında anlamlı bir bağlantı olmadığı gösterilmiştir ( $r=0,107$   $p=0,111$ ). Ramesh ve arkadaşları 300 kanser hastasında yaptıkları ve hastaların plazma netrin-1 seviyesini karşılaştırdıkları, netrin-1 molekülünün genel tümör markerı olarak kullanabileceğini gösterdikleri çalışmada yaş ve plazma netrin-1 değerleri arasında ilişki olmadığını göstermişlerdir (Ramesh ve ark., 2011). Günlük içilen sigara sayısı, şimdiye kadar içtiği sigaranın paket/yıl olarak miktarı ve şimdiye kadar sigara içtiği süre ile plazma netrin-1 seviyesi arasında anlamlı pozitif bir ilişki olduğunu gösterdik ( $r=0,222$   $p=0,001$ ,  $r=0,213$   $p=0,001$ ,  $r=0,191$   $p=0,004$ ). Hastalar sigara içmeyen, 30 paket/yıldan az içenler ve 30 paket/yıldan fazla içenler olarak üç gruba ayrılınca gruplar arasında yapılan one way ANOVA testine göre istatistiksel olarak anlamlı fark vardı ( $p=0,011$ ). Gruplar arasında çoklu karşılaştırma testlerinden Tukey testi uygulanınca gruplar arasındaki anlamlılığın 30 paket/yıl üzeri içenler ve sigara içmeyenler arasında olduğu gösterildi ( $p=0,007$ ). Ancak 30 paket/yıldan az sigara içen hastalar ile diğer gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmasa da plazma netrin-1 seviyesi en düşükten yükseğe doğru sıralama sigara içmeyenler ( $3,81$  pq/ml), 30 paket/yıl içenler ( $4,11$  pq/ml) ve 30 paket/yıl üzeri içenler ( $4,85$  pq/ml) şeklinde idi. Plazma netrin-1

seviyesindeki anlamlılığın 30 paket/yıl ve üzerinde başlaması, plazma netrin-1 seviyesinin günlük içilen sigara ve sigara içme süresi ile korele olması vücutta sigara yükünün arttıkça netrin-1 seviyesinin yükselmekte olduğunu göstermektedir.

Sigara kullanan erişkinlerde oksidan stresin arttığını ve antioksidan savunma sistemlerinin bozulduğunu gösteren birçok çalışma vardır (Hulea ve ark., 1995, Hilbert ve ark., 1996, Kim ve ark., 2003). Sigara içicileri sürekli sigara içerek vücutlarında kronik intermittant hipoksi oluşturmaktadırlar. Kronik intermittant hipoksinin dislipidemi ve atreskleroza indüklediği dolaylı olarak gösterilmiştir (Savransky ve ark., 2008). Ateroskleroz ile hipoksi ilişkisi ilk defa Hueper tarafından 1944 yılında öne sürülmüştür (Hueper 1944) Hueper'in öne sürdüğü hipotezden 10 yıllar sonra da arteryel duvarda ateroskleroz plağında hipoksik alanların mevcut olduğunu gösteren direk bir kanıt yoktu. 1999 yılında Bjornheden tavşanlarda yaptığı bir çalışmada aterosklerotik plakta hipoksik alanlar olduğunu gösterdi. Bjornheden'nin çalışmasında gözlenen hipoksik alanlar endotel yüzeyinden 200-300µm mesafe uzaklıktaydı ve bu sıkça insanlarda da gözlenebilen bir mesafe idi (Bjornheden ve ark., 1999). Arter duvarındaki intimal kalınlaşması ile hücrelerin maksimum oksijen difüzyon mesafesinden uzakta kalarak hipoksik kalmaları makul bir hipotezdir (Parathath ve ark., 2013). Karakteristik olarak koroner arterlerde görülen ve düz kas hücreleri, elastin ve proteoglikanlardan oluşan ve lipid birikimi olmadan gerçekleşebilen diffuz intimal kalınlaşmanın arteryel hücrelerin hipoksiye olan duyarlılığına katkıda bulunduğu gösterilmiştir (Nakashima ve ark., 2007). Hipoksiye olan duyarlılığı artmış arteryel aterom plak içindeki hücrelerdeki hipoksiyi sigara içmenin artırarak aterosklerotik sürece katkıda bulunabileceğini düşünmekteyiz. Bu hipoksik hücreler arasında lipit yüklü makrofajlar da vardır ve köpük hücrelerinde hipoksi ile netrin salınımının arttığı ve netrin-1 molekülünün köpük hücrelerinin plak dışına göçünü engelleyerek aterom plağın büyümesini teşvik ettiği gösterilmiştir (Rosenberger ve ark., 2009, Dakouane-Giudicelli ve ark., 2011, Van gils ve ark., 2012, Ramkhelawon ve ark., 2013.). Plazma netrin-1 seviyesinin sigara içenlerde anlamlı olarak yükselmesi, sigaranın ateroskleroz oluşturma patofizyolojisinde netrin-1'inde rol alabileceğini akla getirmektedir. Aterom plağı ne kadar çoksa veya ne kadar çok makrofaj içeriyorsa sigaradan dolayı hipoksik kalan ve netrin salgılayan aterom plağı içindeki makrofaj okadar artacaktır ve netrin salınımı artacaktır diye düşünmekteyiz. Bizim ölçtüğümüz plazma netrin-1 seviyesi sistemik

dolaşımdan alınan plazma örneğinden bakılmıştır. Aterom plağında doku içi netrin bakma şansımız olsaydı, sigara içiciliğinin aterom plağının içindeki netrini sistemik dolaşıma katılan netrinden daha fazla artırmış olabileceğini düşünmekteyiz.

Sözmen ve Ünal'ın 2011'de İzmir'de yaptıkları Balçova'nın Kalbi Projesi'ne katılmış olan 30 yaş üstü 792 bireyde ABİ düşüklüğü sıklığı ve kardiyovasküler risk etmenleri ile ilişkisini değerlendirmeye amaçladıkları ve Türkiye'de bu konuda yapılan ilk olma özelliğine sahip çalışmada periferik arter hastalığı görülme oranı %6.3 bulunmuştur (Sözmen ve Ünal, 2012). Çalışmamıza alınan 224 bireyde PAH görülme sıklığı %4,9 (n=11) olarak bulunmuştur ve bu değer Sözmen ve Ünal'ın bulduğu değere göre daha düşüktür. Bizim çalışmamızda sadece sigara içenler ve diyabetik hastalar çalışmaya alınmıştır. DM harici kronik hastalığı olanlar, koroner arter hastalığı tanısı almış olanlar gibi dışlama kriteri olarak aldığımız hastalıklar da PAH riski oluşturduğu için bulduğumuz değer normal popülasyona göre biraz daha düşük olması beklenmektedir. Çalışmamıza 65 yaş üstü hastaları almamız da bulduğumuz değer normal popülasyona göre daha düşük olacağını düşündürmektedir. İnvaziv olmayan kriterlere göre periferik arter hastalığı prevalansı, 60 yaş altında % 3-7 seviyesinde iken, 70 yaş üstündeki popülasyonda bu oran %20'ye varmaktadır (Welten ve ark., 2009). Bizim çalışmamızda da sigara içmeyenler ve içenler kendi içinde 30-50 yaş ve 51-65 yaş arası olarak gruplanınca istatistiksel olarak anlamlı olmasada 51-65 yaş aralığında PAH daha fazla görülmekteydi.

ABİ değerlerine göre hastalar PAH var ( $ABİ < 0,9$ ) ve PAH yok ( $ABİ > 0,9$ ) olarak sınıflandırılarak karşılaştırılınca sigara içmeyen hastaların %2,7'si (n=3), sigara içenlerin %7,1'i (n=8) PAH olarak değerlendirildi, iki grup arasında istatistiksel olarak anlam olmasa da sigara içenlerde PAH daha fazlaydı ( $p=0,122$ ). Sigaranın PAH için bir risk faktörü bilinmekte ve Edinburgh Arter çalışmasında sigara içenlerde, sigara içmeyenlere göre intermittan kladikasyonun 4 kat daha fazla olduğu saptanmıştır (Fowkes ve ark., 1991).

Almanya'da 2006 yılında 344 aile hekiminin 3 yıl süre ile 65 yaş ve üzerindeki 6880 hastanın mortalite ve ciddi vasküler olay takibini yaptıkları çalışma sonucunda ABİ değeri 0.9-1.1 genellikle normal değerler içinde olsa da 0.9-1.1 olanlarda  $ABİ > 1.1$  olanlara göre %25 daha fazla kardiyovasküler olay riskine sahip olduğu saptanmıştır. Ayrıca bu çalışmanın sonucunda JNC-VII'de prehipertansif adı

altında bir sınıf var olduğu gibi 0.9-1.1 arasındaki ABİ değerleri de prehipertansif gibi borderline olarak kabul edilmesi gerektiği vurgulanmıştır (Diehm ve ark., 2006).  $ABİ \geq 1,30$  değeri nonkompresible olarak kabul edilmekte, 0,91-1,30 arası normal, 0,41-0,90 arası hafif ve orta düzey PAH,  $\leq 0,40$  değerlerini ise, ciddi düzeyde PAH biçiminde kabul edilmektedir (Welten ve ark., 2009). Benzer şekilde Greenland ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ABİ değeri 1,1'in altında ya da 1,3'ün üzerinde olan hastalarda ABİ değeri 1,1 ve 1,3 arasında olan kişilerle karşılaştırıldığında daha fazla oranda kardiyovasküler riskin olduğu saptanmıştır (Greenland ve ark., 2000). Çalışmamızda 1,1-1,3 arası ABİ değerlerini normal olarak kabul edip bu aralık dışında kalan hastalar PAH riskli grup olarak karşılaştırılınca, sigara içen grupta riskli birey sayısı (n=62) %55,4, sigara içmeyen gruba (n=41) %36,7 göre anlamlı olarak daha yüksekti. Bu bulgu sigara içiminin PAH riskini artırdığını ve sigara içenlerde kardiyovasküler riskin daha fazla olduğunu desteklemektedir.

ABİ değerlerine göre hastalar PAH var ( $ABİ < 0,9$ ) ve PAH yok ( $ABİ > 0,9$ ) olarak sınıflandırılarak her iki grubun plazma netrin-1 seviyeleri karşılaştırılınca, PAH olan hastaların plazma netrin-1 seviyesi ( $6,21 \pm 2,85$ ) normal hastalara ( $4,07 \pm 2,16$ ) göre istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksekti. Netrin-1 ve ABİ arasında negatif yönde bir ilişki olup istatistiksel olarak anlamlı fark vardı ( $r = -0,148$   $p = 0,027$ ). Bu bulgu PAH'nın asemptomatik döneminde netrin-1 seviyesinin yüksekliğini ve plazma netrin-1 seviyesinin yüksekliğinin risk faktörü olarak değerlendirilebileceğini düşündürmektedir. İlerleyici aterosklerozun sonucu olarak PAH, abdominal aort ve aortun bifurkasyon seviyesinin distalindeki damarlarda daralma veya tıkanıklık ile kendini gösteren bir hastalıktır. Sistemik aterosklerozun bir sonucu olarak PAH ortaya çıkar. PAH'nı sistemik aterosklerozun göstergesi olarak kabul edersek plazma netrin-1 seviyesinin yüksekliği asemptomatik ateroskleroz için bir belirteç ve risk faktörü olarak değerlendirilebilir. Geniş literatür taramalarımızda netrin-1 ve ateroskleroz arasında *in vivo* ve *in vitro* çalışmalar olsa da insanlarda yapılmış plazma netrin-1 seviyesi ve ateroskleroz ilişkisinin değerlendirildiği bir çalışmaya rastlamadık. Bizim çalışmamız plazma netrin-1 seviyesinin ateroskleroz riski veya belirteci olabileceğini PAH aracılığı ile dolaylı olarak göstermektedir. Ancak ateroskleroz ve plazma netrin-1 arasındaki ilişkiyi gösterebilmek için ateroskleroz tanısının daha objektif olarak konabildiği anjio veya karotis intima kalınlığı gibi yöntemlerle desteklenmesi gerektiğini düşünmekteyiz.

Sigara içicilerinde içmeyenlere kıyasla serum T. Kolesterol, trigliserid ve LDL düzeyleri daha yüksek, HDL düzeyleri düşük bulunmuştur. Ayrıca sigara içicilerinde aterosklerozun patogenezinde önemli olan LDL düzeyleri de daha yüksektir (Freeman ve ark 1993). Bu etkilerin nikotinden bağımsız olarak sigara içindeki diğer kimyasallardan kaynaklandığı düşünülmektedir (Sun ve ark 2001). Bizim çalışmamızda da HDL düzeyleri sigara içen hastalarda ( $37,75 \pm 6,87$ ), sigara içmeyenlere göre ( $40,50 \pm 7,65$ ) istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük, LDL değerleri sigara içen hastalarda ( $141,70 \pm 41,97$ ), sigara içmeyenlere ( $131,23 \pm 31,73$ ) göre anlamlı derece yüksek bulunmuştur ( $p=0,005$   $p=0,036$ ). Total kolesterol ve trigliserid düzeyleri sigara içenlerde daha yüksek bulunsada aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ( $p>0,05$ ).

Gülcü ve arkadaşlarının 2003 yılında 32 sigara içen ve 31 sigara içmeyen hastalarda 12 saat açlık sonrasında aldıkları kanda sigara içen hastalarda TSH değerini anlamlı derecede düşük bulmuşlardır (Gülcü ve ark 2003). Bizim çalışmamızda da sigara içenlerin TSH ortalamaları ( $1,74 \pm 0,74$ ), sigara içmeyenlerin TSH ortalamalarına ( $2,01 \pm 0,85$ ) göre istatistiksel olarak anlamlı derecede daha düşüktür ( $p=0,015$ ). Asvold ve arkadaşlarının 2007 yılında 30834 kişide yaptıkları çalışmada sigara içen hastaların TSH seviyelerini içmeyenlere ve eski sigara içicilerine göre anlamlı derecede daha düşük bulmuşlardır (Asvold ve ark 2007).

Çalışmamızın kısıtlılıkları: katılımcılarda PAH haricindeki aterosklerotik hastalıklardan geçirilmiş SVO, MI, Karotis darlığı gibi hastalıkları ve netrin-1 ile literatürde yapılmış ve ilişkisi gösterilmiş kanser ve bazı inflamatuvar hastalıkları ankette sözel olarak sorgulayıp çalışma dışı bıraktık. İlerde yapılacak çalışmalarda katılımcıların ateroskleroza sebep olabilecek hastalıkları ve netrin-1 ile ilişkisi gösterilmiş diğer hastalıkların tam olarak tespit edilip, pasif içicilikte göz önünde bulundurularak çalışma dışı bırakılırsa, sigaranın netrin-1 üzerine etkisi tam olarak sigaraya atfedilebilir duruma gelebilir. Hastalarımızı sigara içen ve içmeyen olarak seçtik ve içlerinden PAH olan hastaları diğer hastalarla kıyasladık ve PAH ile netrin-1 arasında bir ilişki gösterdik. Bu ilişkinin daha net olarak gösterilebilmesi için hasta seçimi yaparken PAH olan ve olmayan olarak alınmış ve ABİ değerlerinin anjiyografi veya dopler gibi testlerle de destlenmesi ile PAH ve netrin-1 arasında daha net bir ilişki gösterilebilir.

## 6. SONUÇ

### 6.1. Sonuçlar

112 sigara içen ve 112 sigara içmeyen erkek bireyde yaptığımız çalışmamızdan elde edilen bulgular sonucunda;

1. Çalışmamıza katılan vaka grubunun (n=112) plazma netrin-1 düzeyleri ortalaması  $4,54 \pm 2,87$  pg/ml, kontrol grubunun (n=112) plazma netrin-1 düzeyleri ortalaması  $3,81 \pm 1,26$  pg/ml olup sigara içen ve sigara içmeyen grup arasındaki fark istatistiksel açıdan anlamlıydı ( $p=0,024$ ).

2. Çalışmamıza alınan hastalar sigara içmeyen, otuz paket/yıldan az sigara içen ve otuz paket/yıldan fazla sigara içen olarak üç grupta katagorize edilip plazma netrin-1 ortalamalarına göre karşılaştırınca gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık vardı ( $p=0,011$ ) Otuz paket/yıldan fazla sigara içen grubun (n=56) netrin-1 plazma değerlerinin ortalaması ( $4,91 \pm 3,61$ ), sigara içmeyen (n=112) grubun ortalamasına ( $3,81 \pm 1,26$ ) göre istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksekti ( $p=0,007$ ). Otuz paket/yıldan fazla sigara içen grubun (n=56) netrin-1 ortalaması otuz paket/yıldan az sigara içen grubun (n=56) ortalamasına ( $4,11 \pm 1,78$ ) göre daha yüksek olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı değildi ( $p=0,179$ ).

3. Vaka grubunun (n=112) LDL düzeyleri ortalaması  $136,76 \pm 45,63$  mg/dl, kontrol grubunun (n=112) LDL düzeyleri ortalaması  $141,70 \pm 41,97$  mg/dl olup istatistiksel açıdan anlamlı derecede sigara içenlerde içmeyenlere göre LDL değerleri daha yüksekti ( $p=0,036$ ). Vaka grubunun (n=112) HDL düzeyi ortalaması  $37,75 \pm 6,87$  pg/ml kontrol grubunun (n=112) HDL düzeyi ortalaması  $40,50 \pm 7,65$  pg/ml olup sigara içmeyen grubun HDL düzeyi ortalaması sigara içen gruba göre istatistiksel açıdan anlamlı düzeyde yüksekti ( $p=0,005$ ).

4. ABİ değerlerine göre hastalar PAH ( $ABİ < 0,9$ ) ve normal ( $ABİ > 0,9$ ) olarak sınıflandırılarak Plazma Netrin-1 seviyesi karşılaştırılınca PAH olan hastaların (n=11) netrin-1 ortalaması ( $6,21 \pm 2,85$ ), normal hastaların (n=213) netrin-1 seviyesi ortalamasından ( $4,07 \pm 2,16$ ) istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksekti ( $p=0,002$ ).

5. Netrin-1 seviyesi ve günlük içilen sigara sayısı arasında zayıf kuvvette ( $r=0,222$   $p=0,001$ ), paket/yıl ile zayıf kuvvette ( $r=0,213$   $p=0,001$ ), sigara içme süresi ile zayıf kuvvette ( $r=0,191$   $p=0,004$ ), beck depresyon puanı ile zayıf kuvvette ( $r=0,203$   $p=0,002$ ) bağlantı bulunmaktaydı.

6. ABİ değerlerine göre hastalar PAH riski var ( $ABİ < 1,1$  ve  $ABİ > 1,3$ ) ve PAH riski yok ( $ABİ = 1,1-1,3$ ) olarak sınıflandırılarak karşılaştırılınca sigara içmeyen hastaların %36,7'si ( $n=41$ ), sigara içenlerin %55,4'ü ( $n=62$ ) PAH riski olan grupta olup sigara içen hastalarda risk grubunda olan hasta sayısı istatistiksel olarak anlamlı olarak daha yüksekti ( $p=0,005$ ).

## 6.2. Öneriler

1. Aterosklerotik hastalıklar mortalite ve morbidite sıklıkları sebebiyle önemli bir toplumsal halk sağlığı sorunu haline gelmiştir. Hem kullananları hem de kullanmayanları etkileyen sigara içimi meydana getirdiği sonuçlar açısından toplum sağlığını tehdit eden önemli bir sorundur. Sigara içimi ile ateroskleroz arasındaki olumsuz ilişki bu toplumsal tehdidin önemli bir parçasıdır. Sigara bırakma ülke çapında bir devlet politikası olarak benimsenmeli sigaranın neden olabileceği hastalıklar konusunda insanlar bilinçlendirilmeli ve bu alanda gerekli kanunlar ve yönetmelikler çıkartılmalı sigara içme oranları azaltılmaya çalışılmalıdır.

2. Biz aile hekimleri olarak birinci basamak sağlık hizmetleri sunarken koruyucu hekimlik görevlerimizi de yerine getirmeliyiz, sigaranın birçok hastalığa sebep olacağını hastalarımıza anlatmalı ve koruyucu hekimlik bünyesinde sigara kullanan hastalarımızı sigarayı bırakması konusunda teşvik etmeli ve eğer isterlerse sigara bırakma destek tedavilerini uygulamalıyız. Bu çalışma ve literatürdeki diğer çalışmalar sonucunda biz hekimler; aterosklerotik hastalıkların risk faktörlerinden birinin de sigara içmek olduğunu aklımızdan çıkarmamalıyız.



## 7. KAYNAKLAR

1. Aboyans V, Criqui MH, Abraham P, Allison MA, Creager MA, Diehm C, et al: Measurement and interpretation of the ankle-brachial index: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2012;126:2890-2909.
2. Akan H, Hayran O, Özcan M, Acar U. Üniversite Öğrencileri Arasında Sigara İçme Sıklığı: Kesitsel Bir Çalışma. *Türk Aile Hek Derg*, 2010;14(2):71-76.
3. Akçali Y. Vasküler Cerrahi: Arteriyel ve Lenfovenöz Hastalıklar, EÜTF yayınları, 1999, No.52, Cilt I, s.70-80.
4. Ambrose JA, Barua RS. The Pathophysiology of Cigarette Smoking and Cardiovascular Disease. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43: 1731- 37.
5. Asvold BO<sup>1</sup>, Bjørø T, Nilsen TI, Vatten LJ. Tobacco smoking and thyroid function: a population-based study. *Arch Intern Med*. 2007 Jul 9;167(13):1428-32.
6. Barış Yİ. Tütün Kullanımının Tarihiçesi [http://www.toraks.org.tr/userfiles/file/TuTuN\\_KULLANIMININ\\_TARİHCESİ-I\\_Baris.pdf](http://www.toraks.org.tr/userfiles/file/TuTuN_KULLANIMININ_TARİHCESİ-I_Baris.pdf). (Erişim Tarihi: 28.03.2015).
7. Basnakian AG. Netrin-1: A potential universal biomarker for acute kidney injury. Article in Press *Am J Physiol Renal Physiol*. 2008.
8. Becker, G., McClenny, T., Kovacs, M., Raabe, R. & Katzen, B. The Importance of Increasing Public and Physician Awareness of Peripheral Arterial Disease, *Journal of Vascular and Interventional Radiology*, 2002; 13(1), 7-11.
9. Behr J, Nowak D. Tobacco smoke and respiratory disease. In: D'Amato G, Holgate ST (Eds.). *The impact of Air Pollution on Respiratory Health*. 1.st. Sheffield: ERS Journal Ltd. Eur Respir Monography; 2002: p. 161-79.
10. Bilir N. Türkiye'de Tütün Kontrolünün Dünü-Bugünü Ve Yarını Ertem Ve Ark. Halk Sağlığı Uzmanları Derneği Türkiye Halk Sağlığı Raporu, 2012.
11. Bjornheden T, Levin M, Evaldsson M, Wiklund O. Evidence of hypoxic areas within the arterial Wall in vivo. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. 1999; 19:870-6.
12. Bozkurt AK, Tasci I, Tabak O, Gumus M, Kaplan, Y: Peripheral artery disease assessed by ankle-brachial index in patients with established cardiovascular disease or at least one risk factor for atherothrombosis - CAREFUL Study: A national, multi-center, crosssectional observational study. *BMC Cardiovasc Disord* 2011;11: 4.
13. Carbayo JA, Divisón JA, Escribano J, López-Abril J, López de Coca E, Artigao LM, et al: Using ankle-brachial index to detect peripheral arterial disease: prevalence and associated risk factors in a random population sample. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2007;17:41-9.
14. Chi, Y. W. & Jaff, M, R. Optimal risk factor modification and medical management of the patient with peripheral arterial disease, *Catheterization and Cardiovascular Interventions*, 2008; 71, 475-489.
15. Coce, F., Metelko, Z., Jaksic, B., Car, N. & Pavkovic, P. Peripheral arteria disease and diabetes mellitus, *Diabetologia Croatica*, 2007; 37(2), 47-53.
16. Criqui M.H., Langer R.D., Fronek A, et al. Mortality over a period of 10 years in patients with peripheral arterial disease. *The New England Journal of Medicine*, 1992; 326:381-386.

17. Criqui MH, McClelland RL, McDermott MM, Allison MA, Blumenthal, RS, Aboyans V, et al: The ankle-brachial index and incident cardiovascular events in the MESA (Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis). *J Am Coll Cardiol.* 2010;56:1506–1512.
18. Criqui MH. Peripheral arterial disease—epidemiological aspects. *Vasc Med* 2001; 6:3–7.
19. Çelik HH, Kutlu P, Çivi S: Is ankle brachial index and Framingham risk core a predictor of cardiovascular Diseases in people aged  $\geq 50$  years? *Turkish Journal of Geriatrics.* 2013; 16:142-49.
20. Dakouane-Giudicelli M, Alfaidy N, Bayle P, Tassin de Nonneville A, Studer V, Rozenberg P, et al. Hypoxia-inducible factor 1 controls the expression of the uncoordinated-5-B receptor, but not of Netrin-1, in first trimester human placenta. *International Journal of Developmental Biology.* 2011; 55:981–7.
21. De Backer G, Kornitzer M, Sobolski J, Denolin H: Intermittent claudication—epidemiology and natural history. *Acta Cardiol.* 1979,34:115-24.
22. Del Brutto OH, Mera RM, Brown DL, Nieves JL, Milla-Martinez MF, Fanning KD, Cagino K, Zambrano M, Sedler MJ. The association of frailty with abnormal ankle-brachial index determinations is related to age: Results from the Atahualpa Project. *Int J Cardiol.* 2015 Sep 21;202:366-367.
23. Diehm C, Schuster A, Allenberg JR, Darius H, Haberl R, Lange S, et al: High prevalence of peripheral arterial disease and comorbidity in 6880 primary care patients: cross-sectional study. *Atherosclerosis.* 2006;172: 95-105.
24. English JA, Carell ES, Guidera SA, Tripp HF. Angiographic prevalence and clinical predictors of left subclavian stenosis in patients undergoing diagnostic cardiac catheterization. *Catheter Cardiovasc Interv* 2001;54:8–11.
25. European Medical Association Smoking or Health. Guidelines on smoking cessation for general practitioners and other health professionals. *Monaldi Arch. Chest Dis.* 1997; 52: 282-84.
26. Fabsitz RR, Sidawy AN, Go O, Lee ET, Welty TK, Devereux RB, Howard BV et al: Prevalence of peripheral arterial disease and associated risk factors in American Indians: the Strong Heart Study. *Am J Epidemiol.* 1999;149:330-338.
27. Fagerstrom KO, Heatherton TE, Kozlowski LT. Nicotine addiction and its assessment. *Ear Nose Throat J* 1992; 69:763–767.
28. Falk E, Shah PK, Fuster V. Coronary plaque disruption. *Circulation* 1995;92: 657-71.
29. Fowkes FG, Housley E, Cawood EH, et al. Edinburgh Artery Study: prevalence of asymptomatic and symptomatic peripheral arterial disease in the general population. *Int J Epidemiol* 1991;20:384-92.
30. Fowkes FG, Murray GD, Butcher I, Heald CL, Lee RJ, Chambless LE, et al: Ankle brachial index combined with Framingham risk score to predict cardiovascular events and mortality: a meta-analysis. *JAMA.* 2008;300:197–208.
31. Freeman D, Griffin B, Murray E. Smoking and plasma lipoproteins in man: Effects on low density lipoprotein cholesterol levels and high density lipoprotein subfraction distribution. *Eur J Clin Invest* 1993, 23, 630 .
32. Freitas, C., Larrivee, B., Eichmann, A., 2008. Netrins and UNC5 receptors in angiogenesis. *Angiogenesis* 11, 23–29.
33. Giugliano G, Di Serafino L, Perrino C, Schiano V, Laurenzano E, Cassese S, et al: Effects of successful percutaneous lower extremity revascularization on cardiovascular outcome in patients with peripheral arterial disease *Int J Cardiol.* 2013;10;167:2566-71.

34. Global Adult Tobacco Survey Atlas (GATS), 2015) <http://www.who.int/tobacco/publications/surveillance/gatstlas/en/>. (Erişim Tarihi: 26.10.2015)
35. Greenland P, Abrams J, Aurigemma GP, Bond MG, Clark LT, Criqui MH, Crouse JR III, Friedman L, Fuster V, Herrington DM, Kuller LH, Ridker PM, Roberts WC, Stanford W, Stone N, Swan HJ, Taubert KA, Wexler L. Prevention Conference V: beyond secondary prevention: identifying the highrisk patient for primary prevention: noninvasive tests of atherosclerotic burden: Writing Group III. *Circulation*. 2000;101:16–22.
36. Gülcü F, Polat SA, Gürsu MF. Aşırısigara kullanımının tiroid fonksiyon testleri ile eser element düzeylerine etkileri. *T Klin Tıp Bilimleri* 2003;23:386-391.
37. Halvorsen B, Otterdal K, Dahl TB, Skjelland M, Gullestad L, Qie E, et al. Atherosclerotic plaque stability-What determines the fate of a plaque? *Prog Cardiovasc Dis* 2008;51: 183-94.
38. Hansson GK, Nilsson J. Aterosklerozun Patogenezi. In: Dursun AN, editors. *Crawford Kardiyoloji*. 1. Baskı. İstanbul: Düzy Matbaacılık Ltd. 2003;1.1-1.12.
39. Hilbert J, Mohsenin V. Adaptation of lung antioxidants to cigarette smoking in humans. *Chest*. 1996, 110, 916-20.
40. Hirsch ve diğerleri. ACC/AHA 2005 Practice Guidelines for the management of patients with peripheral arterial disease (lower extremity, renal, mesenteric, and abdominal aortic): a collaborative report. 2005.
41. Hirsch. Gaps in public knowledge of peripheral arterial disease: the first national PAD public awareness survey, *Circulation*, 2007; 116(18), 2086-2094.
42. Hittel, N.& Donnelly, R. Treating peripheral arterial disease in patients with diyabetes, *Diabetes, Obesity and Metabolism*, 2002; 4(2), 26-31.
43. Hughes JR, Fiester S, Goldstein MG. American Psychiatric Association practice guideline for the treatment of patients with nicotine dependence. *Am. J. Psychiatry* 1996; 153 suppl 1: 1-31.
44. Hulea SA, Olinescu R, Nita S. Cigarette smoking causes biochemical changes in blood that are suggestive of oxidative stress: a case control study. *J Environ Pathol Toxicol Oncol*. 1995, 14, 173-180.
45. Ingolfsson IO, Sigurdsson G, Sigvaldason H, Thorgeirsson G, Sigfusson N. A marked decline in the prevalence and incidence of intermittent claudication in Icelandic men 1968–1986: a strong relationship to smoking and serum cholesterol—the Reykjavik Study. *J Clin Epidemiol* 1994;47:1237–1243.
46. 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.
47. Ishii N, Wadsworth WG, Stern BD, Culotti JG, Hedgecock EM: UNC-6, a laminin-related protein, guides cell and pioneer axon migrations in *C. elegans*. *Neuron* 1992, 9:873-881.
48. Kannel WB, McGee DL. Update on some epidemiologic features of intermittent claudication: the Framingham Study. *J Am Geriatr Soc* 1985;33:13–18.
49. Kannel, W. B. The demographics of claudication and the aging of the America population, *Journal of Vascular Medicine*, 1996; 1, 60-64.
50. Karabay Ö, Karaçelik M, Yılık L, Tekin N, İriz AB, Kumdereli S: İskemik periferik arter hastalığı: Bir tarama çalışması, *T. Göğ Kalp Dam Cer Derg.* 2012; 20:(3):50-7.

51. Keeling, A., Naughton, P. Khalidi, K., Ayyoub, A., Kelly, C., Leahy, A., Bouchier-Hayes, D., & Athanasiou, T.,Lee. M. Should Incidental Asymptomatic Angiographi Stenoses and Occlusions Be Treated in Patients with peripheral arteriel disease. *Journal of Vascular and Interventional Radiology*, 2009; 20(9),1133-1140.
52. Kim SH, Kim JS, Shin HS, Keen CL. Influence of smoking on markers of oxidative stress and serum mineral concentrations in teenage girls in Korea. *Nutrition*. 2003, 19, 240-243.
53. Kröger K, Stang A, Kondratieva J, Moebus S, Beck E, Schmermund A, et al: Prevalence of peripheral arterial disease - results of the Heinz Nixdorf recall study. *Eur J Epidemiol*. 2006;21: 279-285.
54. Lin JS., Olson CM., Johnson ES, Whitlock EP: The ankle-brachial index for peripheral artery disease screening and cardiovascular disease prediction among asymptomatic adults: a systematic evidence review for the U.S. preventive services task force. *Annals of Internal Medicine*. 2013;159:333-44.
55. Makdisse M, Pereira Ada C, Brasil DP, Borges JL, Machado-Coelho GL, Krieger JE: Prevalence and risk factors associated with peripheral arterial disease in the Hearts of Brazil Project. *Arq Bras Cardiol*. 2008,91: 370-82.
56. Mallika V, Goswami B, Rajappa M. Atherosclerosis pathophysiology and the role of novel risk factors: a clinicobiochemical perspective. *Angiology* 2007;58: 513-22.
57. Manzano, L., Garcia-Diaz, J. D., Suarez, C., Mostaza, J. M., Cairols, M., Gonzalez-Sarmiento, E., Rojas, A. M., Vieitez, P., Sanchez- Zamorano, M, A. & Zamora, J. Thigh and buttock exertional pain for the diagnosis of peripheral arteriel disease, *European Journal of Internal Medicine*, 2009; 20, 429-434.
58. Meijer WT, Grobbee DE, Hunink MG, Hofman A, Hoes AW: Determinants of peripheral arterial disease in the elderly: the Rotterdam study. *Arch Intern Med*. 2000,160: 2934-8.
59. Nakashiba T, Ikeda T, Nishimura S, Tashiro K, Honjo T, Culotti JG, Itohara S: Netrin-G1: a novel glycosyl phosphatidylinositol-linked mammalian netrin that is functionall divergent from classical netrins. *J Neurosci* 2000, 20:6540-6550.
60. O'Hare AM, Katz R, Shlipak MG, Cushman M, Newman AB: Mortality and cardiovascular risk across the ankle-arm index spectrum. *Circulation* 2006;113:388-93.
61. Özalp Karabay, Mustafa Karaçelik, Levent Yılık, Nil Tekin, Ahmet Birtan İriz, Senem Kumdereli, Ali Gürbüz, Tanzer Çalkavur. İskemik periferik arter hastalığı: Bir tarama çalışması. *Türk Göğüs Kalp Damar Cerrahisi Dergisi* 2012;20(3):450-457.
62. Parathath S, Yang Y, Mick S, Fisher EA. Hypoxia in murine atherosclerotic plaques and its adverse effects on macrophages. *Trends Cardiovasc Med*. 2013 Apr;23(3):80-4.
63. Pasternak RC, Grundy TM, Levy D, Thompson PD: Task Force 3. Spectrum of risk factors for coronary heart disease. *JACC* 1996;27:978-990.
64. Pekel Ö. Nikotin Bağımlılık Düzeyinin Yeniden Başlamaya Etkisi. *Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi İzmir*, 2012, Uzmanlık Tezi.
65. Premalatha G, Shanthirani S, Deepa R, Markovitz J, Mohan V. Prevalence and risk factors of peripheral vascular disease in a selected South Indian population: the Chennai Urban Population Study. *Diabetes Care*. 2000 Sep; 2010; 23(9):1295-300.
66. Prochaska JO, Goldstein MG. Process of smoking cessation; implications for physicians. *Clinics in Chest Med*. 1991;12:727-736
67. Pryor WA, Stone K. Oxidants in cigarette smoke; radicals, hydrogen peroxide, peroxynitrate and peroxynitrite . *Ann NY Acad Sci* 1993; 686: 12-28.

68. Ramesh g, Berg A, Jayakumar C. Plasma netrin-1 is a diagnostic biomarker of human cancers. *Biomarkers*. 2011 Mar;16(2):172-80.
69. Ramkhelawon B<sup>1</sup>, Yang Y, van Gils JM, Hewing B, Rayner KJ, Parathath S, Guo L, Oldebeken S, Feig JL, Fisher EA, Moore KJ. Hypoxia induces netrin 1 and Unc5b in atherosclerotic plaques: mechanism for macrophage retention and survival. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2013 Jun;33(6):1180-8.
70. Ramos R, Quesada M, Solanas P, Subirana I, Sala J, Vila J, et al: REGICOR Investigators. Prevalence of symptomatic and asymptomatic peripheral arterial disease and the value of the ankle-brachial index to stratify cardiovascular risk. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2009;38:305–11.
71. Raw M, McNeill A, West R. Smoking cessation guidelines for health professionals. *Thorax* 1998; 53 (1 Suppl 5): 1-19.
72. Reeves BW, Kwon O, Ramesh G. Netrin-1 is an early biomarker of acute kidney injury. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2008.
73. Reynolds LP, Borowicz PP, Vonnahme KA, Johnson ML, Grazul-Bilska AT, Wallace , et al. Animal models of placental angiogenesis. *Placenta*. 2005;26:689–708.
74. Ridker PM, Genest J, Libby P. Risk Factors Atherosclerotic Disease. In: Braunwald E, Zipes D, Libby P (Eds.). *Heart Disease*. 6th ed. Philadelphia: WB Saunders; 2001: p. 1010-40.
75. Ridker PM, Stampfer MJ, Rifai N. Novel risk factors for systemic atherosclerosis: a comparison of C-reactive protein, fibrinogen, homocysteine, lipoprotein(a), and standard cholesterol screening as predictors of peripheral arterial disease. *JAMA* 2001;285:2481–2485.
76. Rosenberger P, Schwab JM, Mirakaj V, Masekowsky E, Mager A, Morote-Garcia JC, et al. Hypoxia-inducible factor-dependent induction of netrin-1 dampens inflammation caused by hypoxia. *Nature Immunology*. 2009; 10:195–202.
77. Ross R. Atherosclerosis is an inflammatory disease. *Am Heart J*. 1999;138():S419–S420
78. Sağlık Bakanlığı Temel Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü, “Küresel Yetişkin Tütün Araştırması Türkiye Raporu 2010”, 2010.
79. Savransky V, Jun J, Li J, Nanayakkara A, Fonti S, Moser AB, et al. Dyslipidemia and atherosclerosis induced by chronic intermittent hypoxia are attenuated by deficiency of stearoyl coenzyme A desaturase. *Circulation Research*. 2008; 103:1173–80.
80. Selvin E, Erlinger TP: Prevalence of and risk factors for peripheral arterial disease in the United States: results from the National Health and Nutrition Examination Survey, 1999-2000. *Circulation*. 2004;110:738-743.
81. Serafini T, Kennedy TE, Galko MJ, Mirzayan C, Jessell TM, Tessier-Lavigne M: The netrins define a family of axon outgrowth-promoting proteins homologous to *C. elegans* UNC-6. *Cell* 1994, 78:409-424.
82. Shadman R, Criqui MH, Bundens WP, Fronck A, Denenberg JO, Gamst AC, McDermott MM. Subclavian artery stenosis: prevalence, risk factors, and association with cardiovascular diseases. *J Am Coll Cardiol* 2004;44:618–623.
83. Shapiro SD. The macrophage in COPD. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160: 29-32.
84. Smoking Cessation Clinical Practice Guideline Panel and Staff. The Agency for Health Care Policy and Research Smoking Cessation Clinical Practice Guideline. *JAMA* 1996; 175: 1270-80.

85. Sözmen MK, Ünal B: Prevalence of low ankle brachial index and relationship with cardiovascular risk factors in a Western. *Angiology J.* 2012;12:1-8.
86. Sri S.Adiyanti, Tonny Loho. Acute Kidney Injury Biomarker. *Acta Med Indones.* 2012 Jul;44(3):246-255.
87. Stary HC, Chandler A, Dinsmore R, et al. A definition of advanced types of atherosclerotic lesions and histological classification of atherosclerosis. A report from the Committee Vascular Lesions of the Council on Arteriosclerosis, American Heart Association. *Circulation* 1995;92: 1355-13.
88. Sun Y, Zhu B, Browne A, Sievers R. Nicotine does not influence arterial lipid deposits in rabbits exposed to second-hand smoke. *Circulation* 2001, 104.
89. Tekin N, Baskan M, Yesilkayali T, Karabay O. Prevalence of peripheral arterial disease and related risk factors in Turkish elders. *BMC Fam Pract* 2011;12:96-101.
90. The Monitor Protect Offer Warn Enforce Raise (M-POWER) Package. WHO Report on The Global Tobacco Epidemic, 2008. [www.who.int/tobacco/mpower/2008/en/](http://www.who.int/tobacco/mpower/2008/en/) (Erişim tarihi: 28.03.2015).
91. Tokgözoğlu L, Barış Kaya E. Atherosclerotic vascular disease and risk factors in Turkey: from past to present. *J Atheroscler Thromb* 2008;15:286-91.
92. Tokgözoğlu L. Atherosclerosis and the role of inflammation. *Türk Kardiyol Dern Ars.* 2009; 37: 4:1-6.
93. Tuder RM, Voelkel NF. The pathobiology of chronic bronchitis and emphysema. In: Voelkel NF, MacNee W (Eds.). *Chronic Obstructive Lung Disease.* 3th ed. London: BC Decker Inc; 2002: p. 90-113.
94. Türkcan A, Çakmak D. Nikotin bağımlılarında nikotin yerine koyma tedavisinin sigara bırakma programını sürdürme üzerine etkisi. *Klinik Psikofarmakoloji Bülteni* 2004; 14(4):198-203.
95. Van Gils JM, Derby MC, Fernandes LR, Ramkhalawon B, Ray TD, Rayner KJ, Parathath S, Distel E, Feig JL, Alvarez-Leite JJ, Rayner AJ, McDonald TO, O'Brien KD, Stuart LM, Fisher EA, Lacy-Hulbert A, Moore KJ, van Gils, J. The neuroimmune guidance cue netrin-1 promotes atherosclerosis by inhibiting the emigration of macrophages from plaques. *Nat Immunol.* 2012 Jan 8;13(2):136-43.
96. Veglio M, Bruno G, Borra M, Macchia G, Bargero G, D'Errico N, et al: Prevalence of increased QT interval duration and dispersion in type 2 diabetic patients and its relationship with coronary heart disease: a population-based cohort. *J. Internal Med.* 2002; 251:317-24.
97. Viles-Gonzalez JF, Fuster V, Badimon JJ. Atherothrombosis: a widespread disease with unpredictable and life-threatening consequences. *Eur Heart J.* 2004;25:1197-207.
98. Voelkel NF, MacNee W (Eds.). *Chronic Obstructive Lung Disease.* 3th ed. London: BC Decker Inc; 2002: p. 90-113.
99. Welten GM, Schouten O, Chonchol M, Hoeks SE, Bax JJ, Van Domburg RT, et al. Prognosis of patients with peripheral arterial disease. *J Cardiovasc Surg. (Torino).* 2009;50:109-21.
100. West R, Mc Neill A, Raw M. Smoking cessation guidelines for health professionals: an update. *Thorax* 2000; 55: 987-99.
101. Wilhelmsson C, Elmfeldt D, Elmfeldt D, Tibblin G, Wilhelmsen L.: Smoking and myocardial infarction. *Lancet* 1975;1:415-19.
102. World Health Organization. The History of Tobacco. <http://www.who.int/tobacco/en/atlas2.pdf> (Erişim tarihi 03.04.2015).

103. Yang Y, Zou L, Xu KS. Expression of netrin-1 in placenta from patients with pre-eclampsia and the relation to placental angiogenesis. *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi*. 2006;41:597–600.
104. Yılmaz F. Tütünün macerası. *Lombak Dergisi* 2000; 33: 83-7.
105. Yin Y, Sanes JR, Miner JH: Identification and expression of mouse netrin-4. *Mech Dev* 2000, 96:115-119.
106. Zanati, S. G., Mouraria, G. G., Matsubara, L. S., Giannini, M. & Matsubara, M. Profile of cardiovascular risk factors and mortality in patients with symptomatic peripheral arterial disease, *Clinics*, 2009; 64(4), 323-326.
107. Zevin S, Saunders S, Gourlay SG, Jacob P, Benowitz NL. Cardiovascular Effects of Carbon Monoxide and Cigarette Smoking. *J Am Coll Cardiol* 2001; 38: 1633-38.
108. Zheng ZJ, Sharrett AR, Chambless LE, Rosamond WD, Nieto FJ, Sheps DS, et al: Associations of ankle-brachial index with clinical coronary heart disease, stroke and preclinical carotid and popliteal atherosclerosis: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Atherosclerosis*. 1997;131:115–125.

## 8.ÖZET

### SİGARA İÇEN VE İÇMEYEN BİREYLERDE PERİFERİK ARTER HASTALIĞI VE NETRİN SEVİYESİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

**Hazırlayan: Muhammet KIZMAZ**

**Aile Hekimliği Anabilim Dalı**

**TIPTA UZMANLIK TEZİ / Konya, 2015**

**Amaç:** Sigara içen ve içmeyen erkeklerde netri-1 seviyesi ve PAH ilişkisinin değerlendirilmesi amaçlanmaktadır.

**Gereç ve Yöntem:** Bu çalışmaya 15.12.2014 ile 01.04.2015 tarihleri arasında Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Aile Hekimliği Ana Bilim Dalı Sigara Bıraktırma polikliniğine başvuran 30-65 yaş aralığında aralığındaki 112 sigara içen erkek hasta ve Periyodik Muayene polikliniğine başvuran 30-65 yaş aralığındaki 112 hiç sigara içmemiş erkek hasta alındı. Hasta supin pozisyonunda yatarken Huntleigh markalı otomatik ABİ ölçüm cihazı ile ABİ değeri ölçüldü. Katılanların sosyodemografik özelliklerini ve osteoporoz risk faktörlerini içeren 47 sorudan oluşan anket formu yüz yüze görüşme yöntemi ile dolduruldu. Tüm veriler SPSS 16.0 istatistik paket programı kullanılarak değerlendirildi. Verilerin değerlendirilmesinde sayı, yüzde, ortalama, standart sapma kullanıldı. Chi-square testi, Student-t testi, Pearson korelasyon analizi ve kovaryans analizi kullanıldı.

**Bulgular:** Çalışmamıza katılan vaka grubunun (n=112) plazma netrin-1 düzeyleri ortalaması  $4,54 \pm 2,87$  pg/ml, kontrol grubunun (n=112) plazma netrin-1 düzeyleri ortalaması  $3,81 \pm 1,26$  pg/ml olup sigara içen ve sigara içmeyen grup arasındaki fark istatistiksel açıdan anlamlıydı ( $p=0,024$ ). ABİ değerlerine göre hastalar PAH (ABİ<0,9) ve normal (ABİ>0,9) olarak sınıflandırılarak Plazma Netrin-1 seviyesi karşılaştırılınca PAH olan hastaların (n=11) netrin-1 ortalaması ( $6,21 \pm 2,85$ ), normal hastaların (n=213) netrin-1 seviyesi ortalamasından ( $4,07 \pm 2,16$ ) istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksekti ( $p=0,002$ ).

**Sonuç:** PAH ve aterosklerotik hastalıklar hem erkeklerde hemde kadınlarda ciddi morbidite ve mortalite sonuçlarına yol açabilen bir rahatsızlıktır. Dünya nüfusunun giderek yaşlanmasıyla bu hastalıkların prevalansı da artmaktadır. Aterosklerotik hastalıklarının nedenlerinin ve patofizyolojisinin daha iyi bilinmesi daha erken önlem almada ve mevcut hastaları tedavide bize yardımcı olacaktır. Çalışmamız sonucunda sigara içen erkelerde içmeyen erkelere göre yeni bir aterojenik protein olan plazma netrin-1 seviyesinin daha yüksek olduğunu gösterdik. PAH olan hastaların plazma netrin-1 seviyesinin daha yüksek olduğu göstererek netrin-1 proteinin sigaranın ateroskleroz yapma mekanizmasında etkili olabileceğinin yanında PAH hastalığı gibi yaygın ateroskleroz hastalıklarında da netrin-1 proteinin bir belirteç olabileceğini düşünmekteyiz. Sigara içmenin, her yaşta aterosklerozun önemli bir nedeni olduğu akılda tutulmalı ve sigara bırakma konusunda gerekli destek verilmelidir.

**Anahtar kelimeler:** Netrin-1, smoking, peripheral artery disease, atherosclerosis



## 9. ABSTRACT

### EVALUATION OF NETRIN-1 LEVELS AND PERIPHERAL ARTERY DISEASE AMONG SMOKERS and NON-SMOKERS

Prepared by: **Muhammet KIZMAZ**

**Department of Family Medicine**

**Specialization thesis in medicine / Konya, 2015**

**Objective:** It is aim to evaluate relationship between netri-1 and PAH in smoking and not smoking males.

**Materials and Methods:** In this study 112 smoker male patients who are in the interval of 30-65 age range admitted to Smoking Cessation outpatient clinic in Selçuk University, Faculty of Medicine, Department of Family Medicine and 112 male patients who had never smoked, are in the interval of 30-65 age range admitted to Periodic Inspection outpatient clinic between 15/12/2014 and 04/01/2015 have been received. While patient lying in a supine position ABİ value was measured by Huntleigh brand automatic ABİ measuring device. The survey form consisting of 47 questions comprising the sociodemographic characteristics of the participants and risk factors for osteoporosis was filled with face to face interviews. All data was evaluated by using SPSS 16.0 statistical software package. In the evaluation of data number, percent, average, standard deviation were used. Chi-square test, Student-t test, Pearson correlation analysis and covariance analysis was used.

**Result:** Group of patients who participated in our study (n = 112) netrin-1 plasma levels, average  $4.54 \pm 2.87$  pg / ml, control group (n = 112) netrin-1 plasma levels, average  $3.81 \pm 1.26$  pg / ml, The difference between smokers and non-smokers was statistically significant ( $p = 0.024$ ).The patients were classified according to ABİ values as PAH (ABİ<0,9) and normal (ABİ> 0.9) when Plasma levels of netrin-1compared Patients with PAH (n = 11)'s netrin-1 average ( $6.21 \pm 2.85$ ) were statistically significant higher ( $p = 0.002$ ) than normal patients (n = 213)'s netrin-1 levels average ( $4.07 \pm 2.16$ ).

**Conclusions:** PAH and atherosclerotic diseases both in men and women are inconveniences which can lead serious morbidity and the mortality results. The prevalence of this disease is increasing while the aging of the world population. Better known of causes of atherosclerotic disease and the pathophysiology of it will help us in taking earlier measures and existing patients in treatment. As a result of our work we have shown that plasma levels of netrin-1 which is a new atherogenic proteins higher in smoking in men compared to non-smoking men. We think that by indicating that higher levels of plasma netrin-1 in patients with PAH in addition to atherosclerosis mechanism can be effective in smoking netrin-1 protein can be a token in the prevalent atherosclerosis such as PAH

disease. It should be kept in mind smoking at all ages is a major cause of atherosclerosis and the necessary support should be given in smoking cessation.

**Key words:** Netrin-1, smoking, peripheral artery disease, atherosclerosis

## 10. EKLER

### EK-1: Bilgilendirilmiş Onam Formu

1 Aşağıda imzası olan ben “ **Sigara İçen Ve İçmeyen Bireylerde Periferik Arter Hastalığı ve Netrin-1 Seviyesinin Değerlendirilmesi**” başlıklı çalışmaya katılmayı kabul ediyorum.

2. Bu çalışmayı yürüten Prof. Dr. Kamile MARAKOĞLU, Dr. Muhammet KIZMAZ, Doç. Dr. Aysel KIYICI ve belirtilen kurumlarda diğer görevlendirilecek kişiler; çalışmanın yapısı, amacı ve muhtemel süresi, ne yapmam istendiği ve yan etkilerle karşılaşsam ne yapmam gerektiği hakkında ayrıntılı sözlü ve yazılı bilgi verdi.

3. Prof. Dr. Kamile MARAKOĞLU, Dr. Muhammet KIZMAZ, Doç. Dr. Aysel KIYICI’ya ve belirtilen kurumlarda diğer görevlendirilecek kişilere çalışmasıyla ilgili her soruyu sorma fırsatını buldum. Cevapları ve bana verilen bilgiyi anladım.

4. Prof. Dr. Kamile MARAKOĞLU, Dr. Muhammet KIZMAZ, Doç. Dr. Aysel KIYICI’ya ve belirtilen kurumlarda diğer görevlendirilecek kişilere hastalığımızın geçmişini ve kullandığım ilaçları anlattım ve onu bu bilgilerin ayrıntılarını açıklamaya, hasta ve doktor arasındaki sırları koruması şartıyla yetkili kılıyorum.

5. Çalışma boyunca tüm kurallara uyacağıma, Dr. Muhammet KIZMAZ, Prof. Dr. Kamile MARAKOĞLU, Doç. Dr. Aysel KIYICI’ya ve belirtilen kurumlarda diğer görevlendirilecek kişiler ile tam bir uyum içinde çalışacağıma ve sağlığımla ilgili herhangi bir sorun çıktığında hemen onu arayacağıma kabul ediyorum.

6. Bu çalışmanın sonuçlarının kullanılmasını kısıtlamayacağıma ve özellikle dünya çapında tıp yetkililerine verebileceğini kabul ediyorum.

7. Bu çalışmadan istediğim zaman çıkabileceğimi anladım.

OKUDUM VE ONAYLADIM.

Hastanın adı, soyadı, adresi:

İmza, tarih :

Doktorun adı, soyadı, adresi :

İmza, tarih :

Tanığın adı, soyadı, adresi:

İmza, tarih :

*\* Bu belgenin birer kopyası gönüllüye ve hekime verilecek ve hasta dosyasına eklenecektir.*

## Bilgilendirilmiş Olur Metni

Katılınan çalışma bir araştırmadır.

Araştırmanın amacı: Sigara içen ve içmeyen bireylerde periferik arter hastalığının non-invaziv bir göstergesi olan ayak bileği kol indeksinin ve ateroskleroz için bir ön belirteç olarak alınabilecek Netrin-1 seviyesinin değerlendirilmesi ve sigara içiciliğinin netrin-1 seviyesini etkileyip etkilemediğini araştırmak amaçlanmıştır.

Araştırmada Ayak bileği kol indeksi ölçümlerinde patoloji tespit edilenler Kardiyoloji ve Kalp Damar Cerrahisi polikliniğine sevk edilerek tedavileri düzenlenecektir.

Araştırma sırasında uygulamaya ait hastaya düşen görev yoktur.

Gönüllünün sorumluluğu, yüz yüze görüşülerek doldurulan anketi doldurarak, ankle brakial ölçümü için sırt üstü uzanmak. Ankle brakial ölçümü otomatik ankle brakial ölçüm cihazı ile yapılacaktır ve her iki kola ve her iki ayak bileğine manşon bağlanarak ölçüm gerçekleştirilecektir. Bu ölçüm manşonlar bağlandıktan sonra maksimum 3 dk sürecektir.

-Netrin-1, rutin tetkikler için alınan kandan artan kan ile çalışılacaktır.

-Araştırmanın deneysel kısımları yoktur.

-Gönüllü için söz konusu olabilecek riskler veya rahatsızlıklar mevcut değildir.

Beklenen yarar; Sigara içen ve içmeyen bireylerde periferik arter hastalığının non-invaziv bir göstergesi olan ayak bileği kol indeksinin ve ateroskleroz için bir ön belirteç olarak alınabilecek Netrin-1 seviyesinin değerlendirilmesi ve sigara içiciliğinin netrin-1 seviyesini etkileyip etkilemediğini araştırmak amaçlanmıştır. Eğer parametreler arasında anlamlı bir ilişki bulunursa, periferik arter hastalığını erken teşhisinde netrin-1 proteini yardımcı olacak ve hastalığın komplikasyonları gelişmeden tedavisine başlanmasına olanak sağlayacaktır. Diğer bir katkısı ise son zamanlarda farklı alanlarda farklı konularda çalışılan netrin-1 proteininin sigaradan etkilenip etkilenmediğini göstermektir.

Gönüllüye uygulanabilecek alternatif işlemler veya tedaviler yoktur. Araştırmaya bağlı bir zarar söz konusu değildir.

Gönüllüler için araştırmada yer almaları nedeniyle ödeme öngörülmemektedir.

Gönüllünün araştırmada yer alması isteğine bağlı olup, araştırmada yer almayı reddedebilir veya herhangi bir aşamada araştırmadan ayrılabilir. Bu durum bir cezaya veya gönüllünün yararlarına engel duruma yol açmaz.

İzleyiciler, yoklama yapanlar, etik kurullar ve resmi makamlar gönüllüye ait tıbbi bilgilere ulaşabilecektir ancak bu bilgiler gizli tutulacaktır. Gönüllü veya yasal temsilci bilgilendirilmiş olur formunu imzalamakla bunu kabul ettiğini taahhüt eder.

Gönüllünün kimliğini ortaya koyacak kayıtlar gizli tutulacaktır. Araştırma sırasında ortaya çıkan, gönüllüleri ilgilendirebilecek bir bilgi söz konusu olduğunda, bu, gönüllüye veya yasal temsilcisine derhal bildirilecektir.

Araştırma hakkında ek bilgi, gönüllülerin hakları ve araştırmaya bağlı bir zarar olduğu takdirde başvurulacak kişiler istendiği durumda bildirilecektir.

**EK-2: SİGARA İÇEN VE İÇMEYEN BİREYLERDE PERİFERİK ARTER HASTALIĞI VE NETRİN-1 SEVİYESİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

**Anketi Yapan: S.Ü.Tıp Fakültesi Aile Hekimliği Ana Bilim Dalından**

**Dr. Muhammet KIZMAZ**

- 1-)Adı Soyadı: Tarih:  
2-) Tel Anket No:  
3-) Yaş: CO:  
4-) Boy: Fager:  
5-) Kilo: Beck:  
6-) BMI: ABİ Sağ:  
7-) Meslek: ABİ Sol:  
8-) Eğitim Durumu: TA:  
1- Okur-yazar 3- Ortaokul 5 - Üniversite ve üzeri  
2- İlkokul 4- Lise

9-) Yaşadığı yer: 1-Köy 2-Kasaba 3-İlçe 4-İl

10-) Halen sigara içiyor musunuz?

1-Evet, her gün

2-Hayır, hiç içmedim (Hayır diyenler, 33. sorudan itibaren devam edecekler)

3-İçmiyorum bıraktım (Bıraktım diyenler 28. sorudan itibaren devam edecekler)

4-Her gün olmamakla birlikte ara sıra içiyorum

11-) Yaşamınız boyunca toplam 100 adet ( 5 paket) sigara içmiş misinizdir?

1-Evet

2-Hayır

12-) Günde kaç sigara içiyorsunuz? .....

(0)- 10 veya daha az sigara

(1)- 11-20 adet sigara

(2)- 21-30 adet sigara

(3)- 31 ve üzeri

13-) Sabah ilk sigaranızı uyandıktan ne kadar sonra içersiniz?

(3)- İlk 5 dakika içerisinde

(2)- 6-30 dakika içerisinde

(1)- 31-60 dakika içerisinde

[ ] (0)- 61 dakika ve üstü

**14-) Sigara içmenin yasak olduğu yerlerde içmeden durmakta zorlanıyor musunuz?**

1-Evet

2-Hayır

**15-) Uyanmayı izleyen ilk saatlerde günün diğer saatlerine göre daha sık mı sigara içersiniz ?**

1-Evet

2-Hayır

**16-) Günün çoğunu yatakta geçirecek kadar hasta olsanız, yine sigara içer misiniz?**

1-Evet

2-Hayır

**17-) Gün boyunca içtiğiniz sigaralardan vazgeçilmesi en zor olanı hangisi?**

1-Sabahın ilk sigarası

2-Diğerleri

**18-) Genellikle hangi durumlarda sigara içersiniz?**

1-Arkadaşlarımla beraberken

2-Önemli olaylarda

3-Mutlu olduğum zamanlarda

4-Yorgun olduğum zamanlarda

5-Sinirli gergin ve moralim bozuk olduğu zamanlarda

6-Sigaranın tadını tekrar almak istediğimde

7-Diğer (.....)

**19-) Önümüzdeki 6 ay içerisinde sigarayı bırakmayı düşünüyor musunuz?**

1-Evet

2-Hayır

**20-) Önümüzdeki 1 ay içerisinde sigarayı bırakmaya niyetiniz var mı?**

1-Evet

2-Hayır

**21-) Geçen yıl içinde sigarayı bırakmayı denediniz mi?**

1-Evet

2-Hayır

**22-) Daha önce kaç kez bırakmayı denediniz?**

1- Hiç denemedim

2- Sadece bir kez denedim

3- 2-3 defa denedim

4- 4 ve daha fazla denedim



**23-) Önümüzdeki yıl içerisinde sigaraya devam etmeyi düşünüyor musunuz?**

1-Kesinlikle içmeyi düşünmüyorum

2-Belki içerim

3-Kesinlikle içecem

**24-) (Sigara içenler yanıtlayacak) Sigara içmenizin sağlığınız üzerindeki muhtemel zararlı etkileri sizi düşündürüyor mu?**

1-Çok fazla 2-Oldukça 3-Biraz 4-Hiç

**25-) Sigaraya kaç yaşında başladınız:.....**

**26-) Kaç senedir sigara içiyorsunuz:..... Paketyıl:.....**

**27-) Sigaraya başlamanızda etkili olan en önemli etmen nedir?**

1-Sosyal çevre ve arkadaş grubu

2-Özenti ve heves

3-Stres ve sıkıntı

4-Keyif ve zevk

**28-) Evde sizden başka sigara içen var mı?**

1-Annem kullanıyor

2-Babam kullanıyor

3-Eşim kullanıyor

4-Çocuğum ve/veya çocuklarım kullanıyor

5-Kız ve/veya erkek kardeşim 6-Hiçbiri

**29-) Sizin çok sevdiğiniz arkadaş grubunuzdan kimler sigara kullanıyor?**

1-Hemen hemen hepsi 2-Çoğu 3-Bazıları 4-Hiçbiri

**30-) Sigaranın zararları konusunda medyada yeterince yayın yapılıyor mu?**

1-Evet

2-Hayır

**31-) En son sigarayı ne kadar süre önce içtiniz?.....**

**32-)Yürürken bacağınız ağrıyıp dinlenmek zorunda kalırmısınız?**

1-Evet

2-Hayır

**33-) Hipertansiyon hastalığınız var mı? Kaç yıldır..... Kullanılan ilaç.....**

1-Evet

2-Hayır



### EK-3: ETİK KURUL ONAYI

T.C.  
SELÇUK ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI

GİRİŞİMSEL OLMAYAN KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARARLARI

Toplantı Sayısı: 2014/10	Toplantı Tarihi : 13.05.2014
--------------------------	------------------------------

**Karar Sayısı 2014/155 S.Ü.** Tıp Fakültesi Aile Hekimliği Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Prof.Dr. Kamile MARAKOĞLU'nun, "Sigara İçen ve İçmeyen Bireylerde Periferik Arter Hastalığı ve Netrin-1 Seviyesinin Değerlendirilmesi" başlıklı araştırmasının değerlendirilme talebi ile ilgili 06.05.2014 tarihli dilekçesi ve ekleri görüşüldü.

Yapılan inceleme ve görüşmelerden sonra; Prof.Dr. Kamile MARAKOĞLU'nun, "Sigara İçen ve İçmeyen Bireylerde Periferik Arter Hastalığı ve Netrin-1 Seviyesinin Değerlendirilmesi" adlı araştırmanın kabulüne, BAP veya TÜBİTAK desteği alındıktan sonra protokolün dosyaya ilave edilmek üzere Etik Kurul sekreteryasına teslim edilmesine oy birliği ile karar verildi.

ASLI GIBİDİR  
13/05/2014  
Mahmut KESİK  
Sekreteryası