

T. C.

**ERZİNCAN BİNALİ YILDIRIM ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**SİĞARA İÇEN KİŞİLERDE EPİKARDİYAL YAĞ
DOKUSU KALINLIĞI VE İNFLAMASYONUN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Yasin Emrah SOYLU

UZMANLIK TEZİ

**Tez Danışmanı
Doç. Dr. Fatih ÖZÇİÇEK**

**ERZİNCAN
2020**

ONAY

“Sigara İçen Kişilerde Epikardiyal Yağ Dokusu Kalınlığı ve İnflamasyonun Değerlendirilmesi” isimli çalışmanın Erzincan Binali Yıldırım Üniversitesi Tıp Fakóltesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Kürsü Kurulu’nun “13.02.2018” tarih “01” sayılı oturumunun “01” sayılı kararı ve Erzincan Binali Yıldırım Üniversitesi Tıp Fakóltesi Etik Kurulu’nun “26.06.2018” tarih “25” sayılı oturumunun “25/16” sayılı kararı ile Doç. Dr. Fatih ÖZÇİÇEK denetiminde, Arş. Gör. Dr. Yasin Emrah SOYLU tarafından tez olarak çalışılması uygun görölmüştür.

İÇİNDEKİLER

ÖZET.....	III
ABSTRACT.....	VI
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1 Sigara.....	3
2.2 Epikardiyal Yağ Dokusu.....	14
2.3 İnflamasyon.....	24
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	43
4. BULGULAR.....	50
5. TARTIŞMA.....	59
6. SONUÇ.....	74
7. KAYNAKLAR.....	75

ÖZET

SİGARA İÇEN KİŞİLERDE EPİKARDİYAL YAĞ DOKUSU KALINLIĞI VE İNFLAMASYONUN DEĞERLENDİRİLMESİ

Sigaranın içeriğinde sağlığa zararlı olan çeşitli toksik, radyoaktif ve karsinojen maddeler bulunmaktadır. Sigara, önlenabilir ölümlerin önde gelen nedenidir.

Epikardiyal yağ dokusu, kalbin etrafında bulunan gerçek bir visseral yağ dokusudur. Epikardiyal yağ dokusunun metabolik, termojenik ve mekanik etkileri bulunmaktadır. Epikardiyal yağ dokusu, çok sayıda biyoaktif sitokin üretmektedir. Epikardiyal yağ dokusu bu sitokinlerle, lokal ya da sistemik çeşitli etkiler gösterebilmektedir.

Vücudun zararlı olarak algıladığı herhangi bir uyarana verdiği tepki olarak tanımlanabilecek inflamasyonda amaç, hasarlı dokuyu tespit etmek ve sonrasında da yok etmektir. İnflamasyonun varlığını ve düzeyini gösterebilmek için, birçok parametre kullanılmaktadır.

Sigara ve epikardiyal yağ dokusu ile ilişkili birçok patoloji bulunmaktadır. Hem sigara hem de epikardiyal yağ dokusu inflamasyon ve aterosklerozla ilişkilidir. Buradan hareketle, sigara ile epikardiyal yağ dokusu kalınlığı arasında ilişki olduğu akla gelmektedir.

Çalışmamız; sigara içen ve sigara içmeyen sağlıklı bireyleri değerlendirerek, sigaranın epikardiyal yağ dokusu kalınlığı ve inflamasyonla olan ilişkisini belirlemeyi amaçlamıştır.

Çalışmamıza, Erzincan Binali Yıldırım Üniversitesi Tıp Fakültesi Mengücek Gazi Eğitim ve Araştırma Hastanesi İç Hastalıkları polikliniklerine genel kontrol amacıyla başvuran, 18-65 yaş arasındaki, bilinen diyabet, kronik karaciğer hastalığı,

kronik böbrek yetmezliği, tiroid hastalığı, hipertansiyon, sol ventrikül işlev bozukluğu, koroner arter hastalığı nedeniyle revaskülarizasyon öyküsü olmayan ve tetkiklerinde bu hastalıkları düşündürecek sonuçlar saptanmayan, aktif enfeksiyonu bulunmayan, vücut kitle indeksi normal kilolu olarak kabul edilen sınırlar içerisinde olan toplam 259 sağlıklı kadın ve erkek katılımcı dahil edilmiştir. Çalışmaya katılanların transtorasik ekokardiyografi ile epikardiyal yağ dokusu kalınlığı ölçümleri yapılmış; sigara içen ve sigara içmeyen kişilerin epikardiyal yağ dokusu kalınlıkları karşılaştırılmıştır. Ayrıca sigara ile epikardiyal yağ dokusu kalınlığının inflamasyon ve çeşitli parametreler üzerine etkileri değerlendirilmiştir.

Çalışmamıza katılan sigara içen ve sigara içmeyen kişilerin oluşturduğu gruplar arasında epikardiyal yağ dokusu kalınlıkları karşılaştırıldığında, istatistiki olarak anlamlı farklılık bulunmuştur. Çalışmamızda; yaş, vücut kitle indeksi, yıl ve paket/yıl olarak sigara kullanım değerleri ile epikardiyal yağ dokusu kalınlığı arasında, orta düzeyli pozitif ilişki saptanmıştır. Bel çevresi, günlük içilen sigara sayısı, diyastolik kan basıncı, açlık kan glukozu, ALT, AST, total kolesterol, trigliserid, LDL-kolesterol, CRP, ürik asit, MPV, platelet sayısı, platelet/lenfosit oranı değerleri ile epikardiyal yağ dokusu kalınlığı arasında ise, değişik oranlarda ve zayıf düzeyli anlamlı korelasyon tespit edilmiştir. Sigara kullanımının, epikardiyal yağ dokusu kalınlığının en önemli belirleyicisi olduğu saptanmıştır. Epikardiyal yağ dokusu kalınlığının diğer belirleyicilerinin; yaş, vücut kitle indeksi, CRP ve cinsiyet olduğu ortaya çıkmıştır. Ayrıca çalışmamızda sigara içen kişiler ile sigara içmeyen kişilerin HDL-kolesterol, trigliserid, ürik asit, monosit sayısı, monosit/HDL oranı, CRP, beyaz küre sayısı (WBC), platelet/lenfosit oranı, platelet sayısı, nötrofil sayısı ve ALT değerleri arasında anlamlı istatistiki farklılık tespit edilmiştir.

Sigara kullanımı ile epikardiyal yağ dokusu kalınlığı arasında tespit edilen anlamlı istatistiki ilişki, artmış epikardiyal yağ dokusu kalınlığının, inflamatuvar ve aterosklerotik risklerin belirteci olarak kullanılabileceğini düşündürmektedir.

Anahtar Kelimeler: Sigara, Epikardiyal Yağ Dokusu, İnflamasyon, Ateroskleroz



ABSTRACT
EVALUATION OF THE THICKNESS OF EPICARDIAL ADIPOSE TISSUE
AND INFLAMMATION IN SMOKERS

Cigarettes contain various toxic, radioactive and carcinogenic substances that are harmful to health. Smoking is the leading cause of preventable deaths.

Epicardial adipose tissue is a real visceral fat tissue found around the heart. Epicardial adipose tissue has metabolic, thermogenic and mechanical effects. Epicardial adipose tissue produces numerous bioactive cytokines. Epicardial adipose tissue can show various local or systemic effects with these cytokines.

The goal in inflammation, which can be defined as a reaction of the body against any stimulus that is perceived as harmful, is to detect the damaged tissue and subsequently to destroy it. Many parameters are used to show the presence and extent of inflammation.

There are many pathologies related to smoking and epicardial adipose tissue. Both smoking and epicardial adipose tissue are associated with inflammation and atherosclerosis. Based on this, it is thought that there is a relationship between smoking and epicardial adipose tissue.

The objective of this study was to evaluate smokers and non-smoker healthy individuals and in order to determine the relationship between the thickness of epicardial adipose tissue and inflammation.

This study included a total of 259 healthy female and male individuals aged between 18-65 years who presented to the Internal Disease outpatient clinics of Erzincan Binali Yildirim University Medical Faculty Mengucek Gazi Training & Research Hospital for general control, without known diabetes mellitus, chronic liver disease, chronic renal failure, thyroid disease, hypertension, left ventricular

dysfunction, and a history of revascularization due to coronary artery disease, without investigation outcomes that can suggest these diseases, those without active infection and who were in normal range of body mass index. The thickness of epicardial adipose tissue was measured with transthoracic echocardiography in the participants and thickness of epicardial adipose tissue was compared within the smokers and non-smokers. In addition, the effects of smoking and the thickness of epicardial adipose tissue on various parameters were also evaluated.

There was a statistically significant difference between the groups consisting of smokers and non-smokers in terms of the thickness of epicardial adipose tissue. In our study, there was a moderate positive correlation between age, body mass index, smoking as years and pack-year values and the thickness of epicardial adipose tissue. Whereas weak correlations at various rates were found between the daily number of cigarettes smoked, diastolic blood pressure, fasting blood glucose, ALT, AST, total cholesterol, triglycerides, LDL-cholesterol, CRP, uric acid, MPV, platelet counts, platelet to lymphocyte ratio values and the thickness of epicardial adipose tissue. It was found that smoking was the most important determinant of the thickness of epicardial adipose tissue. The other determinants of the thickness of epicardial adipose tissue were found as age, body mass index, CRP and gender. In addition, in our study statistically significant differences were found between the smokers and non-smokers in terms of HDL-cholesterol, triglycerides, uric acid, monocyte counts, Monocyte/HDL ratio, CRP, white blood cell (WBC) counts, platelet-to-lymphocyte ratio, platelet counts, neutrophil counts and ALT values.

The significant correlation found between smoking and the thickness of epicardial adipose tissue suggests that increased thickness of epicardial adipose tissue can be used as a marker of inflammatory and atherosclerotic risks.

Keywords: Smoke, Epicardial Adipose Tissue, Inflammation, Atherosclerosis



1- GİRİŞ VE AMAÇ

Sigaranın birçok hastalığın patofizyolojisi ile olan ilişkisi uzun yıllardır bilinmesine ve sigaranın bırakılması için uygulanan tedbirlere rağmen, sigara tüm dünyada halen yaygın olarak kullanılmaktadır. Sigara; endotel ve trombosit disfonksiyonu yapar, lipid metabolizmasını etkiler, oksidatif stres ve inflamasyona yol açar ve ateroskleroza neden olur(1).

Epikardiyal yağ dokusu, kalp yüzeyinin %80 kadarını kapsar. Kalbi mekanik olarak koruması ve kalbin enerji ihtiyacının karşılamasına destek sağlamasının yanı sıra, endokrin fonksiyonları da bulunur ve salgıladığı hormonlarla aktif bir dokudur. Epikardiyal yağ dokusundan sitokinler ile inflamatuvar mediatörler de salgılanır. Ayrıca bu mediatörler, ateroskleroza yol açabilir(2). Transtorasik ekokardiyografi ile epikardiyal yağ dokusu ölçümü kısa zamanda yapılabilen ve masrafsız bir işlemdir. Epikardiyal yağ dokusu ölçümü, biyokimyasal ve metabolik parametrelerle de birlikte değerlendirilirse birçok hastalık için yol gösterici olabilir.

Tam kan sayımı (hemogram), kolayca ulaşılabilen, maliyeti düşük bir testtir. Hemogram testinin içerisinde bulunan nötrofil, lenfosit, platelet sayısı (Plt) ve ortalama platelet hacmi (MPV) değerleri ve bu değerlerin birbirlerine olan oranları olan MPV/Plt, nötrofil/lenfosit, Plt/Lenfosit oranlarının inflamatuvar belirteçler olarak kullanılabileceği konusunda çalışmalar mevcuttur. İnflamasyon ve ateroskleroz sürecinde yer alan monositler ile, antiinflamatuvar etkili ve ateroskleroza karşı koruyucu olan yüksek yoğunluklu lipoprotein (HDL-kolesterol)'ün birbirine oranı Monosit/HDL'nin inflamatuvar bir belirteç olarak kullanılabileceği ile ilgili de son zamanlarda birçok çalışma yapılmıştır(3, 4).

C-reaktif protein (CRP) ise, enfeksiyonların şiddetiyle ilişkili bir inflamatuvar belirteçtir. CRP, çoğu merkezde bulunması ve ölçümünün kolay olması nedeniyle klinik uygulamada önemli bir yere sahiptir(5).

Ürik asit de inflamasyon ve aterosklerozla ilişkisi bulunan bir parametredir(6).

Literatürde sigaranın ve epikardiyal yağ dokusunun ortak etkileri olan inflamasyon ve ateroskleroz ile ilgili ayrı ayrı çalışmalar bulunmakla birlikte sigara içen kişilerde epikardiyal yağ dokusu kalınlığı ve inflamasyonun değerlendirildiği kısıtlı sayıda yayın bulunmaktadır. Çalışmamızda sigara ile epikardiyal yağ dokusu kalınlığı ve inflamasyon arasındaki ilişkiyi kolay uygulanabilir ve non-invaziv yöntemler olan transtorasik ekokardiyografi ve laboratuvar parametrelerini kullanarak ortaya koymayı amaçladık.

2- GENEL BİLGİLER

2.1 Sigara

Sigara, rahatlıkla bulunabildiği ve kullanımı legal olduğu için, bağımlılığı sık görülen bir maddedir. Sigara bağımlılığının nedenleri arasında çevre şartları, genetik özellikler gibi farklı etkenler bulunmakla birlikte, sigara bağımlılığını sağlayan esas faktör, içeriğindeki nikotindir(7). Sigaranın zarar verici etkilerinin çoğu ise, nikotinden değil, sigaranın içilmesiyle birlikte, tütünde bulunan ve tütün dumanıyla ortaya çıkan 8700 kadar kimyasal bileşenden dolayı oluşur(8). Bu bileşenler, zararlı olan ya da zararlı olma ihtimali bulunan çeşitli toksik, radyoaktif ve en az 72'sinin karsinojen etkisinin bulunduğu maddelerden oluşur(9). İçeriğindeki maddelerin kullanım alanları düşünüldüğünde, sigaranın zararlı etkileri daha iyi anlaşılacaktır.

Tablo-1. Sigarada bulunan çeşitli maddelerin bazı kullanım alanları(10):

Madde	Kullanım Alanı
Arsenik	Fare zehiri
Benzen	Endüstriyel çözücü
Vinil Klorid	PVC (Polivinilklorür) plastik yapımında kullanılır
Amonyak	Gübre yapımı, patlayıcı olarak
Kadmiyum	Pillerde kullanılır
Krom	Paslanmaz çelik üretiminde
Kobalt	Jet motoru yapımında alaşım olarak
Formaldehit	Boya üretimi, mumyalama
Toluen	Tiner ve yapıştırıcılarda
Uranyum-235	Nükleer silah yapımı

2.1.1 Sigaranın Tarihçesi

Tütün tarihinin, milattan önce 6000 yılına kadar uzandığı ve Amerika'da başladığı kabul edilmektedir. Milattan önce 1500'lü yıllarda Mayalar tütün kullanmıştır(11).

Kristof Kolomb, 1492 yılında Amerika'ya gittiğinde yerliler, tütün yetiştirip kullanıyorlardı. Tütün, bağımlılık yapıcı etkisinden daha çok, tedavisinde etkili olduğuna inanıldığı bazı hastalıklar için ve dezenfektan, anestezik, analjezik olarak kullanılmaktaydı. Tütün, dini törenlerde de yer alırdı(12). Amerika'ya ismini veren Amerigo Vespucci, 1499 yılında yaptığı seyahatte Orta Amerika'da yerlilerin tütün yapraklarından ürettikleri hapları çiğnediklerini hatıralarında yazmıştır. Amerika'ya giden Avrupalılar 1531 yılında yeni kıtada tütün ekimine başlamıştır(13). İlk Avrupalı sigara kullanıcısının, halka açık bir ortamda sigara içmesi sonrasında 3 yıl hapis cezasına çarptırıldığı bilgisi, Avrupalılar tarafından, başından beri sigara içmenin zararlı görüldüğünü düşündürmektedir. Fransa'nın Portekiz elçisi Jean Nicot, eşinin ölmesi nedeniyle depresyonda olan Fransız kraliçesi Catherine de Medicis'e 1560 yılında tütün tohumu göndermiş ve bu tohumların yetişmesinin ardından kraliçenin baş ağrılarınin geçmesi ve tütünün kanseri önleme özelliği olduğu iddiasının da yayılmasıyla birlikte tütünün sözde tıbbi faydaları olduğu düşüncesi ortaya çıkmıştır. Böylece tütün, Avrupa'da yaygınlaşmıştır. 1612 yılında ticaret amaçlı tütün ekimi başlamıştır. 1828 yılında bulunan ve tütünün ana maddesi olan nikotin ismi ise, Jean Nicot'un soyadından esinlenilerek belirlenmiştir(11, 14, 15).

Osmanlı Devleti'ne Avrupalı tüccarlar tarafından 17. yüzyılda getirilen ve ilk olarak İstanbul'a ulaşan tütün, başlangıçta bazı hastalıkları tedavi edeceği iddiasıyla

satılmış, bağımlılık oluşturuıcı etkileriyle tüm toplumda kullanımı yaygınlaşmıştır. Osmanlı'da tütün sanayisi ise, 1895 yılında sigara fabrikalarının kurulmasıyla başlamıştır(11, 16).

Dünyada tütün karşıtlığı ise, tütünün kokusunun verdiği rahatsızlık ve yangınlara neden olmasıyla başladı. 1761 yılında John Hill, enfiye olarak tütün kullananlarda burun kanseri riskinin arttığını belirtti. 1795'te Samuel Thomas von Soemmering, pipo kullanıcılarında dudak kanseri oluştuğunu ifade etti. 1939 yılında Ochsner, sigara ile akciğer kanseri arasında ilişki olduğunu savundu. Tütün kullanımının sağlığa zararlarının gösterildiği ilk büyük çalışma ise, 1951-1962 yılları arasında Richard Doll ve Richard Peto tarafından yapıldı. 40 bin doktorun dahil edildiği anket sonucunda, tütünün 24 farklı hastalığa sebep olduğu, sigara kullanıcılarının yarısından çoğunun 20-30 yıl sonra sigaraya bağlı hastalıklardan ölecekleri sonucuna varıldı(13).

Tütün başlangıçta puro ve pipoda içilmiş, daha sonra enfiye şeklinde buruna çekme yoluyla ve tütün sakızı olarak kullanılmaya başlamıştır. Günümüzde tütünün en yaygın kullanım şekli, sigaradır(11).

2.1.2 Sigara Epidemiyolojisi

Sigaranın bırakılmasıyla önlenebilir birçok hastalık ve ölüm olmasına rağmen sigara halen yaygın olarak kullanılmaktadır. Dünyada 942 milyonu erkek ve 175 milyonu kadın olmak üzere 1.1 milyarın üzerinde sigara kullanıcısı bulunmaktadır ve ülkelerin gelişmişlik düzeylerine göre cinsiyetler arasındaki sigara kullanım oranları Tablo-2'de verilmiştir(17).

Tablo-2. İnsani Gelişme Endeksi (İGE) ile erkek ve kadınların sigara kullanım oranları (yaklaşık olarak) arasındaki ilişki:

İnsani Gelişme Endeksine Göre Ülkeler	Sigara Kullanım Oranı	
	Erkek	Kadın
Çok yüksek İGE	%19	%51
Yüksek İGE	%44	%26
Orta İGE	%33	%19
Düşük İGE	%4	%4

(İnsani gelişme endeksi, ülkelerin gelişimini; sağlık-beklenen yaşam süresi, bilgi-egitim ve yaşam standardı-gelir açısından değerlendiren bir kavramdır)(18).

Tablo-2’de de görüldüğü gibi, erkek sigara kullanıcılarının çoğu orta-yüksek insani gelişme düzeyine sahip ülkelerde iken, sigara içen kadınların yarıdan fazlası, çok yüksek insani gelişme düzeyine sahip ülkelerdedir. Her iki cinsiyet için de en düşük sigara kullanım oranı, düşük insani gelişme endeksine sahip ülkelerde olmakla beraber, artmakta olan gelir düzeyi ve sigara firmalarının yoğun çalışmaları düşünüldüğünde sigara kullanımının kontrolüyle ilgili ciddi tedbirler alınmazsa, bu ülkelerde de sigara kullanımında artışlar görülmesi beklenebilir(17).

Türkiye’de ise, 14.8 milyon (%27.1) tütün ürünü kullanıcısı bulunmakta olup, %94.8’lik büyük kısmını sigara içenler oluşturmaktadır. Erkeklerde tütün ürünlerinin kullanımı %41.5 oranında görülürken, kadınlarda bu oran %13.1’dir. Sigara içen kişilerin %70.4’ü günde yarım paketten daha fazla (11 adet ve üzeri) sigara kullanmaktadır ve günde içilen sigara sayısı ortalaması ise, 19.2’dir. Erkeklerin sigaraya başlama yaşı ortalama 16.8 iken, kadınlar ortalama 17.9 yaşında sigaraya başlamaktadır. Bu yönüyle bakıldığında sigara içenler içinde %58.7’lik kesimin,

sigara satın alabilmek için yasal sınır olan 18 yaşından önce sigaraya başladığı görülmektedir(19). Sigaraya erken yaşta başlandığı ve günlük içilen sigara miktarının da fazla olduğu göz önüne alındığında sigaranın oluşturacağı zararlı etkilerin de bu durumlarla doğru orantılı olarak artacağı sonucuna varılabilir.

Sigara, dünya çapında senede 7.2 milyon civarında ölümün sebebidir (Tüberküloz, sıtma, AIDS'in neden olduğu toplam ölüm sayısından daha fazla)(20). Gerekli tedbirler alınmazsa sigaranın 2030 yılında 10 milyondan fazla ölüme neden olacağı belirtilmektedir(21). Dünya Sağlık Örgütü(DSÖ)'nün ortaya koyduğu sonuçlara göre günümüzde yaklaşık olarak her 5 saniyede bir kişi, sigaraya bağlı olarak ortaya çıkan hastalıklar sonucu hayatını kaybetmektedir. Sigara içen kişilerin sigara içmeyenlere göre yaşam süreleri 10 yıl kadar kısalmaktadır(22). 20. yüzyılda tütün kullanımı 100 milyon kadar insanın ölümüne neden olmuştur. 21.yüzyılda çoğu sigara içenler olmak üzere tütünün 1 milyara yakın ölüme neden olacağı öngörülmektedir, bu ölümlerin 2000-2024 yılları arasında yaklaşık 150 milyon kadar, 2024-2049 arasında 300 milyon kadar, 2050 yılından 21.yüzyılın sonuna kadar ise 500 milyon kadar olması beklenmektedir(21).

2.1.3 Sigaranın Sağlığa Zararlı Başlıca Etkileri

Yeti yitimine ayarlanmış yaşam yılı (DALY; Disability adjusted life year), sağlıkla ilgili problemlere bağlı olarak kişilerin doğduklarında ait oldukları toplumda beklenen yaşam süresine göre erken ölümleri ile hayattan kaybettikleri yılları ve bireylerin performansını etkileyen hastalık ya da yaralanma durumları sonucu sağlıklı hayattan kaybettikleri yılları değerlendiren bir ölçüdür. Kişinin mevcut sağlık durumu ile optimal olarak tanımlanabilecek sağlık durumu arasındaki fark olarak değerlendirilebilir(23). Sigara, 109 ülkede yapılan çalışmada, bölgelere göre

değişmekle beraber tümünde, DALY'nin önde gelen beş risk faktöründen biridir. Yirmi dört ülkede ise, ilk sırada yer almıştır. Kardiyovasküler hastalıklar (%41.2), maligniteler (%27.6) ve kronik solunum yolu hastalıkları (%20.5) her iki cinsiyet için de sigaraya atfedilebilecek DALY'lerin başlıca üç nedenidir. İlk sırada, kadınlarda KOAH, erkeklerde ise, iskemik kalp hastalığı bulunmaktadır. (24). Ülkemizde Sağlık Bakanlığı tarafından 2004 ve 2013 yılında yapılan 'Ulusal Hastalık Yüğü' çalışmalarına göre; Türkiye'de büyük bölümünü sigaranın oluşturduğu tütün kullanımına bağı DALY oranı, %8.6'dır ve tütün kullanımı, DALY nedenleri arasında erkeklerde ilk sıradaki, kadınlarda 5. sıradaki risk faktörüdür. Türkiye'de sigaraya atfedilebilecek DALY içinde sırasıyla, kardiyovasküler hastalıklar, çoğunluğunu KOAH'ın oluşturduğu solunumsal hastalıklar ve büyük bölümünü trakea, bronş ve akciğer kanserlerinin oluşturduğu maligniteler yer almaktadır.

Sigara, vücudun neredeyse her organına zarar verir, bu da birçok hastalığın oluşmasına zemin hazırlar. Nikotini veya katranı azaltılmış sigara kullanmak ya da filtreler, sigaraya bağı riskleri azaltmaz. Aksine bu tasarımsal değışiklikler, sigaranın içindeki dumanı seyreltir ve daha derin olarak solunması sonucunda akciğer parankiminde sigaraya bağı hasarı artırır(25).

Sigara içerken alınan her nefes, DNA hasarına neden olur. Devamlı sigara kullanmak DNA tamir mekanizmalarının bozulması sonucu, kanserle sonuçlanabilir(26). Akciğer kanserlerinin %85'i sigaradan kaynaklanır. Akciğer kanseri riski, içilen sigara miktarı ile doğru orantılı olarak artar. Akciğer kanseri tanıılı hastalarda sigara içimine devam edilmesi, tedaviye bağı toksisitenin artmasına, ikinci primer kanser riskinde artışa ve sağkalımda azalmaya yol açar(26). Başta sigara olmak üzere tütün ürünleri; nazal kavite ve paranazal sinüs kanserleri, dudak-

dil kanserleri, orofarinks kanseri, larinks kanseri, özofagus kanseri, mide kanseri, kolon kanseri, pankreas kanseri, karaciğer kanseri, meme kanseri, böbrek kanseri, prostat kanseri, mesane kanseri, üreter kanseri, over kanseri ve serviks kanseri ile ilişkilidir. Sigara ile Hodgkin lenfoma, erişkin T hücreli maligniteler, myeloproliferatif / miyelodisplastik hastalıklar, akut miyeloid lösemi gibi hematolojik maligniteler arasında da bağlantı vardır(17, 27).

Sigara, solunum sisteminde hem siliyer fonksiyonları azaltarak mukusun atılımının azalmasını hem de salgı bezleri ile goblet hücrelerinin artışıyla daha fazla mukus üretimini sağlar ve sonuçta sigara, mukus miktarında artışa neden olur. Sigara, solunum sistemindeki polimorfonükleer lökositlerin ve monositlerin sayısını artırır. Bunun yanında sigara, elastaz miktarının artışına yol açar ve proteolitik dengesini bozar. Ayrıca sigara, solunum yollarına birçok oksidan maddenin gitmesine yol açar(28). Sigara, amfizem ve akciğerlerde hava yolu hasarı da dahil tüm KOAH unsurlarının nedenidir. Sigara içmek, özellikle çocuklarda ve ergenlik çağındakilerde astım insidansını ve tüm yaş gruplarında astım alevlenmelerinin sıklık ile şiddetini artırır. Sigara, tüberküloz gelişme riski ile tüberküloz rekürrensini artırır ve tüberküloz tedavisinin etkinliğini azaltır. Sigara içenlerde, tüberküloza bağlı ölüm riski iki katına çıkar. Sigara, kronik bronşit ve idiyopatik pulmoner fibrozis ile de ilişkilidir(29).

Sigara kullanımı, mesleki akciğer hastalığı gelişme riskini artırabilir. Kömür, silika, tahıl ve pamuk tozu işçisi olup sigara içen kişilerde KOAH ve kronik bronşit riski artar. Platin ve humidifier gibi antijenlere maruz kalanlarda IgE antikorlarını ve astım ihtimalini artırır. Asbest, arsenik, silika, radon, dizel eksozu, aromatik

aminlerin maruziyeti altındaki işçilerde sigara, mesleki akciğer kanseri gelişmesi ve akciğer kanserinden ölüm riskini güçlü şekilde artırır(30, 31).

Anksiyete bozuklukları, bipolar hastalık, şizofreni gibi durumlarda sigara içmek, psikiyatrik ilaçların etkisini azaltmakta ve hastaların şikayetlerinin artmasına neden olmaktadır. Sigarayı bırakmak, bu hastalarda tedavilerine yeni ilaçlar eklemekten çok daha faydalı olabilir(17).

Sigara içen HIV hastalarında, KOAH ve akciğer kanseri gibi durumlar, sigara içmeyen HIV hastalarına göre daha sık ve daha genç yaşlarda görülür. HIV hastalarında sigara kullanımı, tedaviyi zorlaştırır ve hastalığın ilerlemesine yol açar(17).

Sigara; iskemik kalp hastalıkları, inme, aort anevrizması, periferik vasküler hastalık ile ilişkilidir. Ayrıca sigara, karotis intima çapında artış ve intermittan kladikasyo gibi subklinik ateroskleroz belirteçleri ile bağlantılıdır. Sigara kullanımı; ani ölüm, kardiyak aritmi, akut miyokard infarktüsü risklerini artırır(29, 32).

Sigara, hem periferik hem de koroner arterlerde aterosklerozun başlamasına katkıda bulunan endotel hasarı ve disfonksiyonuna neden olur. Endotel disfonksiyonu; vasküler inflamasyona, hücre proliferasyonuna ve vasküler hastalığın ilerlemesine katkısı olan tromboza yol açar. Sigara, trombolitik kapasiteyi azaltır, trombositlerin adezyonunu, aktive olması ile agregasyonunu artırır ve akut tromboz oluşmasının ardından damar lümeninin tıkanması ve hiperkoagülabilité süreciyle birlikte kardiyovasküler olayların meydana gelmesiyle ilişkilidir(32, 33).

Sigara, nikotin ve katekolaminler olan norepinefrin ve epinefrin düzeylerini artırır. Sigaranın sempatik sinir sistemini uyarmasıyla birlikte, miyokardın oksijen ihtiyacı, miyokard kasılması, kalp atım hızı, kan basıncı artar.

Tüm bu etkiler miyokard kan akışının hızlanmasını gerektirir. Miyokard kan beslenmesi ile miyokardiyal oksijen, miyokardın beslenmesi arasındaki dengenin bozulması sonucunda akut miyokard iskemisi oluşur(32).

Sigara, diyabet oluşumu için bir risk faktörüdür ve diyabetlilerde insülin direncini artırır. Sigara; insülin direncini artırması ve lipid profilinde anormalliklere neden olmasıyla da ateroskleroza hızlandırır(29).

Sigara; erektil disfonksiyon, nefrolitiazis, interstisyel sistit, üriner inkontinans, infertilite, erken menopoza, konjenital malformasyonlar, ektopik gebelik ile de ilişkilidir. Sigara, fetal sağlığa zarar verir; maternal ve fetal sağlık üzerinde negatif etkilidir. Erken veya ölü doğum, gelişme geriliği ve laktasyon sürecinde sorunlara yol açabilir. Sigara, fetal dönemde ve adolesanlarda beyin gelişimi için olumsuz kalıcı sonuçlar ortaya çıkarabilir(29, 34).

Ayrıca sigarayla birçok başka patoloji de ilişkilendirilmiştir. Bunlardan bazıları olarak; katarakt, yaşa bağlı makula dejenerasyonu, periodontal hastalıklar, peptik ülser, psöriasis, osteoporoz, derin ven trombozu, Buerger hastalığı ve romatoid artrit sayılabilir. Sigara içenlerde hastalıklara direnç azalır ve daha sık hastalanırlar. Sigara içimiyle alerjik hastalık riski de artar(17).

Aktif sigara içimin yanı sıra, pasif olarak sigara dumanına maruz kalmak da sağlık için olumsuz sonuçlara neden olur. Pasif sigara dumanı büyük oranda yan dumandan ve daha az miktarda ikinci el ana dumandan oluşur. Sigara dumanının üçte ikisi kadarı içen kişinin akciğerine ulaşmaz ve süzülmeden havaya karışır ve bu duman zararlı maddeleri daha çok bulundurur. Çevresel sigara dumanı içindeki nikotinin ve kanser yapma potansiyeli olan maddelerin yoğunluğu, ana dumana göre fazladır(30, 35, 36).

Pasif sigara içicilerinde, sigara içenlerdeki patolojilerin birçoğu görülür. Pasif sigara maruziyeti ve malignite arasındaki ilişki konusunda hakkında en çok çalışma yapılmış olan akciğer kanseri riski, erkeklerde %30, kadınlarda %20 artar. Çevresel sigara dumanına maruz kalan kişilerdeki solunumsal hastalıklar, sigara içen kişilere benzer. Pasif sigara dumanı, astım ataklarına neden olur. Çok düşük düzeyde bile olsa sigara dumanından pasif olarak etkilenenlerde koroner arter hastalığı tehlikesi %25 kadar artış gösterir. Çevresel sigara dumanından etkilenen kişilerde inme riski artar. Sigaraya maruz kalan gebelerin düşük doğum ağırlıklı bebek doğurma ihtimali ve erken doğum oranları artar. Pasif sigara içimi, ani bebek ölümüne zemin hazırlayan faktörlerden biridir. Pasif sigara dumanı, etkisi altındaki çocuklarda; tekrarlayan akut otitis media ataklarına, alerjik rinit semptomlarının şiddetlenmesine, astım oluşumuna veya astımın alevlenmesine neden olur ve bu çocuklarda soğuk algınlığı, bronşit, pnömoni riskleri artar(35, 37, 38).

2.1.4 Sigarayı Bırakmanın Faydaları ve Sigara Bırakma Tedavileri

Sigarayı bırakmanın en önemli yararlı etkileri sağlık üzerinedir ve bununla birlikte ekonomik olarak da kazanımlar sağlar. Sigarayı bıraktıktan sonra; 20 dakika içinde kalp atış hızı ve kan basıncı düşer, 12 saat içinde kandaki karbonmonoksit seviyesi normale döner, 2-12 hafta içinde akciğer fonksiyonlarında artma izlenir, 1-9 ay içinde kişinin öksürük ve nefes darlığı şikayetleri azalır, 1 yılda koroner kalp hastalığı riski yarıya düşer, 5 yıl sonra inme riski, sigara içmeyenlerle aynı seviyeye gelir, 10 yılda akciğer kanseri riski yarıya iner ve sigarayla ilişkili diğer malignitelerin ortaya çıkma ihtimali azalır, 15 yıl sonra koroner kalp hastalığı, sigara içmeyenlerle aynı düzeye iner. Sigara, kişinin hayatından 10 yıl kadar alır. Ancak 40 yaşından önce sigarayı bırakmak, bu 10 yıllık kaybın 9'unu geri getirebilir(17).

Fizyolojik bağımlılık tanısı için gerekli iki temel durum, tolerans ve yoksunluktur. Sigara bağımlıları, bekledikleri haz duygusunu yaşamak için içtikleri sigara miktarını giderek artırırlar. Bu durum, nikotin toleransı olarak adlandırılır ve sürekli nikotin etkisi altındaki sinir hücrelerinde yapısal değişiklikler oluşması sonucu ortaya çıkar. Sigara bırakıldıktan sonraki ilk 24 saatte başka bir patolojiye bağlanamayan huzursuzluk, anksiyete, yoğun nikotin alma isteği gibi semptomların oluşması, ‘nikotin yoksunluğu’ şeklinde adlandırılır. En ağır yoksunluk durumu bile 3-4 haftada sonlanmakta ve semptomların ağırlığı, sigaranın bırakılmasından önce içilen sigara miktarına göre değişmektedir(39, 40). Sigarayı bırakma konusunda bireyler motive edilmeli, desteklenmeli ve gerekirse farmakoterapi uygulanmalıdır.

Sigarayı bırakmanın farmakolojik tedavisinde birincil olan 3 alternatif; nikotin replasman tedavileri, Bupropion ve Vareniklin’dir. Nikotin replasman tedavileri, eksik olan nikotini yerine koyarak, kişinin sigarayı bırakmasının ardından nikotin bağımlılığına bağlı ortaya çıkacak şikayetleri önlemek için kullanılır. Nikotin dışı ilaçlardan olan Bupropion; nontrisiklik, dopamin ve norepinefrin geri alımının zayıf inhibitörüdür olan bir antidepresandır. Dopaminerjik ve noradrenerjik etkileriyle yoksunluk semptomlarını azaltır. Nikotin dışı ilaçlardan bir diğeri olan Vareniklin; başlangıçta nikotinik agonist etki gösterir ve dopamini artırır. İlerleyen süreçte Vareniklin tedavisi altındayken nikotin alınsa dahi, antagonist etki oluşur ve dopamin salınımı artmaz. Vareniklin, hem agonist hem antagonist etkileri olması nedeniyle yoksunluk semptomlarını da önler(40). Sigara bırakıldıktan sonraki ilk aylarda yeniden sigaraya başlanması sık görülmektedir ve 1 yıllık süreç oldukça önemlidir. Bu nedenle kişiler, ilk 1 yıl yakın takip edilmelidir(39).

2.2 Epikardiyal Yağ Dokusu

Epikardiyal yağ dokusu, kalbin etrafında; sağ ventrikül serbest duvarı, sol ventrikül apeksi, sol atrium çevresi, atriyoventriküler ve interventriküler oluklarda biriken, gerçek bir visseral yağ dokusudur. Epikardiyal yağ dokusu, miyokard ile visseral perikard arasında bulunur ve hem anatomik hem de fonksiyonel olarak miyokard ile bitişiktir. Epikardiyal yağ ile miyokard arasında ayırıcı bir fasya olmaması nedeniyle iki yapı, aynı mikrosirkülasyonu paylaşır. Miyokardın modülasyonu, epikardiyal yağ dokusundan salınan sitokinler ile sağlanır. Epikardiyal yağ dokusunun beslenmesi, koroner arterlerin dalları tarafından sağlanır. Epikardiyal yağ dokusu, kahverengi adipoz dokudan orijin alır ve splanoplörük mezoderm kökenlidir(41-44).

Epikardiyal yağ dokusu, visseral yağ depoları içinde en yüksek lipogenez ve yağ asiti metabolizmasına sahip olandır ve metabolik etkilerinin yanı sıra termojenik ve mekanik etkileri bulunur(41).

Epikardiyal yağ dokusunu, başka yağ depolarından ayıran en önemli özellik, ürettiği çok sayıdaki biyoaktif sitokinlerdir. Epikardiyal yağ dokusu bu sitokinlerle, lokal ya da sistemik etki gösterebilir. Epikardiyal yağ dokusu salgıladığı sitokinler ile aterojenik inflamasyonu tetikleyebilir. Metabolik sendrom, koroner arter hastalığı, yağlı karaciğer, insülin direnci gibi durumlar artan epikardiyal yağ ile bağlantılıdır. Epikardiyal yağ dokusunun fizyolojik olarak koruyucu etkileri de bulunmaktadır. Epikardiyal yağ dokusu, kardiyoprotektif etkili adrenomedullin salınımına neden olur. Epikardiyal yağ dokusunun zararlı ve koruyucu etkileri hassas bir denge içindedir. Örneğin, fizyolojik koşullarda, antiaterojenik, antiinflamatuvar etkili ve insülin duyarlılığını artıran adinopektin salınımına neden olan epikardiyal yağ

dokusu hücreleri; hipertansiyonu, metabolik sendromu, koroner arter hastalığı olanlarda ve obez bireylerde adinopektin üretimini bozar(41, 43-47).

2.2.1 Epikardiyal Yağ Dokusu Ölçümü

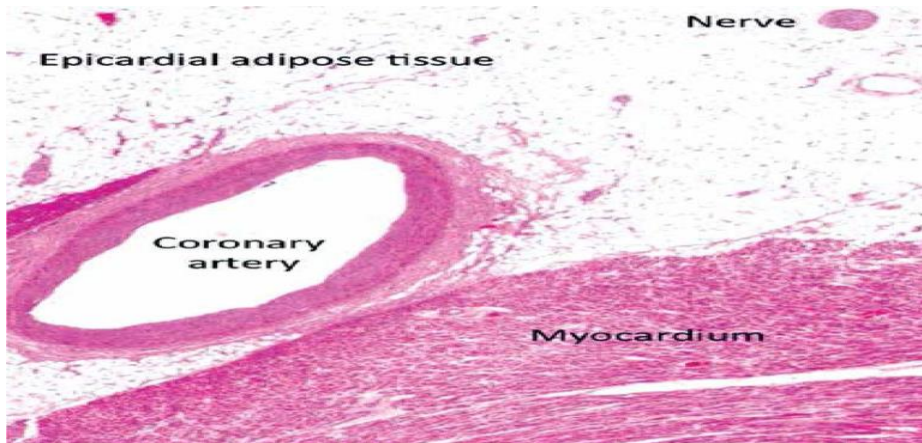
Kardiyovasküler hastalıklar için risk faktörü olduğu bilinen visseral yağ, epikardiyal yağ ölçümü ile gösterilebilir. Ekokardiyografik olarak epikardiyal yağ; miyokardın dış duvarı ile perikardın visseral tabakası arasındaki hipoekoik alan olarak belirtilebilir ve kalınlığı, sağ ventrikül serbest duvarındaki en az iki noktada, epikardiyal yüzey ile pariyetal perikard arasında ve sistol sonunda ölçülür(44).

Bilgisayarlı tomografi (BT) veya manyetik rezonans görüntüleme (MRG) ile de visseral yağ ölçümü yapılabilir ancak bunlar, uygulanması zor ve pahalı işlemlerdir. Epikardiyal yağ dokusu ölçümü; kolay uygulanabilir, maliyeti düşük bir işlemdir ve ölçüm için tüm ekokardiyografi cihazları kullanılabilir, özelleşmiş bir cihaza ihtiyaç yoktur. Epikardiyal yağ kalınlığı; bel veya kalça çevresi gibi kas ve cilt katmanlarını içeren, artmış deri altı abdominal yağ ve buna benzer yanıltıcı etkileri olabilen antropometrik ölçümler yerine direkt olarak gerçek visseral yağı gösterir. Ayrıca karaciğer gibi organlardaki ektopik yağlara göre, kalbin visseral yağları daha hassas ölçülebilir(43).

Epikardiyal yağ dokusu ölçümünün kısıtlılıkları olarak; iki boyutlu ekokardiyografi kullanılması nedeniyle yağ hacmi yerine sadece yağ kalınlığını göstermesi (üç boyutlu ekokardiyografi kullanılması daha doğru bir sonuç sağlayabilir), farklı ölçüm tekniklerinin uygulanıyor olması (epikardiyal yağın sıkışmasına bağlı deformasyon ortaya çıkabileceği için diyastolik değil, sistol sonunda ölçüm yapılmalı ve anüler düzlemin solundaki en büyük epikardiyal yağ kalınlığı ölçülmelidir), epikardiyal yağ dokusunun, yakınındaki perikardiyal yağ

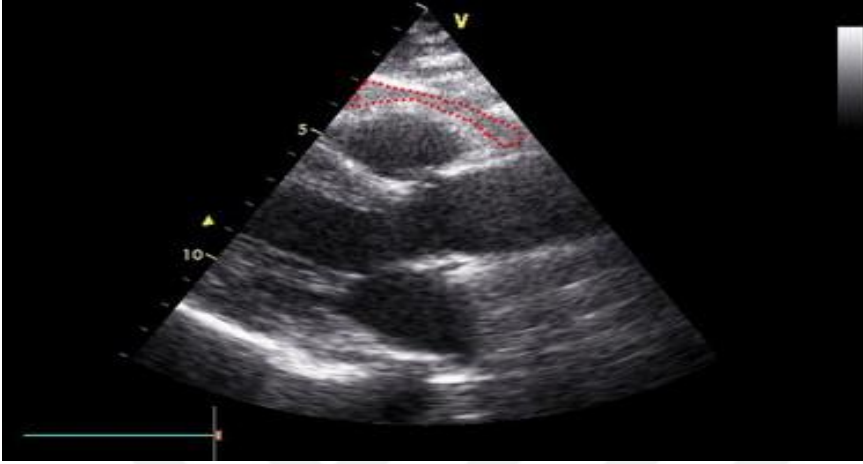
dokusu ile ayrımının zorluğu (perikardiyal yağ dokusu, visseral perikardın dışında ve pariyetal perikardın dış yüzeyinde bulunur) gibi durumlar sayılabilir(43, 44).

Epikardiyal yağ dokusu kalınlığı; yaş, vücut kitle indeksi, cinsiyet ve etnik kökenden etkilenebilir. Yaşlanmayla birlikte özellikler kadınlarda yağ kütlesinin artmasına bağlı olarak, 65 yaş üstünde epikardiyal yağ dokusu kalınlığı, %22 kadar daha fazladır. Obezite, epikardiyal yağ dokusu kalınlığını artıran faktörlerden biridir. Vücut kitle indeksi $27 \text{ kg} / \text{m}^2$ 'nin üzerinde olanların epikardiyal yağ dokusu kalınlığının, vücut kitle indeksi $27 \text{ kg} / \text{m}^2$ 'nin altında olanlara göre iki kat daha fazla olduğu saptanmıştır. Epikardiyal yağ dokusu kalınlığının kadınlarda daha fazla riskle ilişkili olduğuna dair yayınlar olmakla birlikte, henüz bu konuda fikir birliği oluşmamıştır. Perikardiyal yağ dokusu kalınlığının erkeklerde daha fazla olduğu gösterilmiştir, bu durum epikardiyal yağ dokusu kalınlığının da erkeklerde daha fazla olabileceğini düşündürülebilir. Etnik köken ve epikardiyal yağ dokusu kalınlığı ilişkisi üzerinde az sayıda çalışma olmakla beraber, siyah ırkta abdominal obezitenin ve dolayısıyla visseral yağlanmanın daha az görülmesine bağlı olarak epikardiyal yağ dokusu kalınlığının daha az olacağı düşünülebilir(47-49).



Şekil-1. Mikroskopik olarak epikardiyal yağ dokusunun görünümü

Epikardiyal yağ dokusu adipositlerin yanı sıra sinirleri, gangliyonları, damarları, inflamatuvar hücreleri ve fibrositleri de içerir. Ayrıca epikardiyal yağ ile miyokard arasında ayırıcı bir fasya olmadığına dikkat edilmelidir(47).



Şekil-2. Transtorasik olarak epikardiyal yağ dokusu

Epikardiyal yağ dokusu parasternal uzun eksen görünümünde miyokardın dış duvarı ile visseral perikard tabakası arasındaki alandır (Şekil-2’de kırmızı kesik çizgilerle gösterilen bölge). Epikardiyal yağ kalınlığı, anatomik işaret noktası olarak kullanılan aortik anulusa mümkün olabildiğince dik çizilen doğrunun sağ ventrikülün serbest duvarından geçtiği noktada ve sistol sonunda ölçülür(43).



Şekil-3. Parasternal uzun aksta epikardiyal yağ dokusu

Epikardiyal yağ dokusu Şekil 3'te kırmızı kesik çizgiler ve kırmızı oklarla gösterilen bölgedir. Epikardiyal yağın önündeki hipoekoik boşluk olarak ifade edilebilecek perikardiyal yağ dokusu da şekil 3'te görülmektedir (sarı kesikli çizgiler ve sarı oklarla gösterilen bölge). Perikardiyal yağ, kardiyak sikluslarla fazla değişime uğramaz(43).

2.2.2 Epikardiyal Yağ Dokusu ile İlişkili Patolojiler

Visseral yağlanma, kardiyak ve metabolik olarak risk oluşumuna yol açar. Bu nedenle, visseral adipozitenin bir göstergesi olan epikardiyal yağ dokusu kalınlığı da, hem kardiyak hem de metabolik risklerle ilişkilendirilebilir ve epikardiyal yağ dokusu kalınlığının 5 mm'nin üzerine olmasının kardiyak anormalliklere yol açtığı gösterilmiştir. Epikardiyal yağ dokusunun artışı sol ventrikül kitlesini artırır, diyastolik disfonksiyona ve sol atriyal genişlemeye yol açabilir(50).

Epikardiyal yağ dokusu ile miyokard arasında ayırıcı bir fasya tabakası olmaması nedeniyle epikardiyal yağ dokusundan salınan sitokinlerin ve serbest yağ asitlerinin miyokarda geçişinde herhangi bir engelleyici yoktur. Bu durum da epikardiyal yağ dokusunun ateroskleroza neden olabileceğini ortaya koymaktadır. Epikardiyal yağ dokusu, miyokard ve koroner arterleri direkt olarak etkileyebilecek bir inflamatuvar mediatör kaynağı olarak gösterilebilir(47, 51).

Epikardiyal yağ dokusu hücreleri; hipertansiyonu, metabolik sendromu ve koroner arter hastalığı olanlarda, obez bireylerde adinopektin üretimini bozarken, leptin üretimini artırır. Adinopektinin azalması, endotel disfonksiyonuna, sistemik inflamasyona ve oksidatif stres artışına yol açar. Leptin artışı ise, inflamatuvar sitokinlerin salınımı, lipid düzeylerinde olumsuz değişikliklerle endotelde aterojenik değişikliklere yol açar(45-47).

Epikardiyal yağ dokusu kalınlığı fazla olan kişilerde pro-inflamatuar ve pro-trombotik maddelerin yüksek miktarda bulunması, koagülasyon sisteminin ve inflammatuar süreçlerin tetiklenmesine, trombüs oluşumuna ve plak rüptürüne zemin hazırlar ve bu durum da akut koroner sendroma yol açabilir(52).

Ayrıca epikardiyal yağ dokusunun atriyal fibrilasyonla ilişkili olduğu gösterilmiştir. Persistant atriyal fibrilasyon hastalarında paroksizmal atriyal fibrilasyon hastalarına göre daha epikardiyal yağ dokusu kalınlığı daha fazla saptanmıştır ve epikardiyal yağ dokusunun atriyal fibrilasyonun ilerlemesine ve kronikleşmesine yol açtığı söylenebilir. Ayrıca atriyal fibrilasyon için ablasyon tedavisi uygulanan hastalardan epikardiyal yağ dokusu kalınlığı yüksek olanlarda daha fazla nöks izlenmiştir(53).

Epikardiyal yağ dokusu, karotis intima media kalınlığı (CIMT) ve karotis plakları ile de ilişkilidir. Bu da, epikardiyal yağ dokusunun subklinik ateroskleroz riskinin belirlenmesi amacıyla da kullanılabileceğini göstermektedir(54, 55).

National Cholesterol Education Program / Adult Treatment Panel (NCE / ATP) III metabolik sendrom tanı kriterleri arasında; abdominal obezite (bel çevresinin erkeklerde 102 cm ve üzerinde, kadınlarda 88 cm ve üzerinde olması), hipertrigliseridemi (trigliserid değerinin 150 mg/dl ve üzerinde olması veya trigliserid yüksekliği için farmakolojik tedavi alıyor olması), yüksek dansiteli lipoprotein kolesterol (HDL) düşüklüğü (HDL'nin kadınlarda 50 mg/dl'nin altında ve erkeklerde 40 mg / dl'nin altında olması ya da HDL düşüklüğü için farmakolojik tedavi alıyor olmak), hipertansiyon (kan basıncı değerinin 130/85 mmHg ve üzerinde olması veya antihipertansif ajan kullanıyor olmak), açlık kan şekerinin 100 mg/dl ve

üzerinde olması ya da kan şekeri yüksekliği için tedavi altında olmak vardır. Bu kriterlerden en az üçünün olması durumunda metabolik sendrom tanısı konulur(56).

Metabolik sendromun temelinde obezite ve insülin direnci vardır ve visseral yağlanmanın bir göstergesi olan epikardiyal yağ dokusu, metabolik sendrom bileşenleriyle ilişkilidir, epikardiyal yağ dokusu ile kan basıncı, trigliserid düzeyi, HDL ve açlık kan şekeri arasında anlamlı bağlantı vardır(57).

Epikardiyal yağ dokusu kalınlığı, Tip 2 Diabetes Mellitus hastalarında, diyabetik olmayanlara göre daha yüksektir. Ayrıca epikardiyal yağ dokusu ile insülin direncinin hepatik bulgusu olarak kabul edilen non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı arasında da ilişki vardır ve epikardiyal yağ dokusu kalınlığı ile yağlı karaciğerin belirteçleri olan artmış transaminaz seviyeleri Alanin Aminotransferaz (ALT) ve Aspartat Aminotransferaz (AST) düzeyleri arasında bağlantı olduğu gösterilmiştir(47, 58).

Tip 1 Diabetes Mellitus hastalarında da epikardiyal yağ dokusu kalınlığı, diyabetik olmayanlardan daha fazla bulunmuştur. Vücut kitle indeksi ve bel-kalça oranı oranları daha fazla olan, yüksek glikozillenmiş hemoglobin (HbA1C) değerlerine sahip, trigliserid seviyeleri artmış, idrarla 300 mg/dl ve üzerinde albümin atılımı ve son dönem böbrek hastalığı görülen Tip 1 Diabetes Mellitus hastalarında epikardiyal yağ dokusu kalınlığı ve intratorasik yağ birikimi daha yüksek olarak bulunmuştur. Ayrıca Tip 1 Diabetes Mellitus'lu erkeklerde daha fazla epikardiyal-intratorasik yağ dokusu saptanmıştır(47, 59).

Albüminüri görülen kişilerde, normoalbüminürik kişilere göre epikardiyal yağ dokusu kalınlığının daha fazla olduğu bulunmuştur ve bu durumun epikardiyal yağ

dokusundan salınan proinflamatuvar, proaterojenik ve biyoaktif moleküller nedeniyle oluşan endotel disfonksiyonuna bağlanabileceği belirtilmiştir(60).

Yüksek düzeyde inflamasyon ve oksidatif stresin bulunduğu ve bu etkenlerin ateroskleroz gelişiminde rol aldığı kronik böbrek hastalığında epikardiyal yağ dokusu kalınlığı artışı ile inflamatuvar belirteçler arasında ciddi bir ilişki mevcuttur ve kronik böbrek hastalarında epikardiyal yağ dokusunun, kardiyovasküler hastalıklar ile mortalitenin bağımsız bir belirteci olduğu ortaya konulmuştur(61, 62).

Epikardiyal yağ dokusu fazla olan obstrüktif uyku apne sendromlu hastalarda, uyku sırasında saat başına görülen apne ve hipopne toplamını gösteren apne/hipopne indeksi (AHI) daha yüksek bulunmuştur(63).

Romatoid artritli bireylerde epikardiyal yağ dokusu kalınlığı, vücut kitle indeksi ve bel çevresine bakılmaksızın, romatoid aritri olmayanlara göre artmış olarak saptanmıştır. Bu durum, epikardiyal yağ dokusunun, obeziteden bağımsız olarak romatoid artrit hastalarındaki visseral yağ birikimini ortaya koyduğunu göstermektedir. Romatoid artrit hastalarında daha yüksek epikardiyal yağ dokusu kalınlığı görülmesi ise, bu hastaların sıklıkla glukokortikoid kullanması ile ilişkilendirilebilir çünkü glukokortikoidler, visseral yağın geniş bir şekilde birikmesine neden olur(64, 65).

2.2.3 Epikardiyal Yağ Dokusu Kalınlığını Azaltıcı Tedavi Seçenekleri

Epikardiyal yağ dokusu kalınlığının azaltılması için; diyet kontrolü ve günlük egzersiz yapılması gibi yaşam tarzı değişiklikleri, bariyatrik cerrahi ve farmakolojik tedavi yöntemleri uygulanabilir(61).

Kardiyovasküler ve metabolik hastalıklar için önemli bir risk faktörü durumundaki visseral yağın ve visseral yağın önemli bir göstergesi olan epikardiyal

yağ dokusunun azalması ile kardiyak ve metabolik olarak olumlu sonuçlar ortaya çıkar. Visseral yağ dokusunun azalması, sol ventrikül kitlesini azaltır ve diyastolik fonksiyon bozukluğunun önüne geçilmesini sağlar(66).

Diyet kontrolü veya bariatrik cerrahi ile sağlanacak epikardiyal yağ dokusu azalmasının, egzersizle sağlanacak epikardiyal yağ dokusu azalmasına göre daha anlamlı düzeylerde olabileceği saptanmıştır(67).

Statin grubundan bir ilaç olan Atorvastatin ile yapılan yoğun lipid düşürücü tedavi ile epikardiyal yağ dokusu kalınlığının belirgin düzeyde azaldığı gözlenmiştir. Bu durumun, Atorvastatin'in HDL'yi düşürücü etkisinden daha çok statinlerin anti-inflamatuar etkilerine bağlı olduğu düşünülmektedir(68).

Diabetes Mellitus tedavisinde kullanılan ilaç gruplarından olan Tiazolidindionlar, Peroxisome Proliferator Activated Receptor gamma (PPAR- γ) agonistidirler ve nükleer reseptörlere bağlanırlar. Kasların insülin duyarlılığını ve periferik dokuların glukoz kullanımını artırır(69).

Tiazolidindionlar grubundan Pioglitazon'un kullanımının koroner arter hastalığı ve metabolik sendromu olan kişilerde epikardiyal yağ dokusundan salınan ve anti-inflamatuar etkisi bulunan adinopektin seviyelerini artırdığı, inflamasyonu ve epikardiyal yağ dokusunu azalttığı saptanmıştır. (70).

Plazma insülin düzeyinin, oral glukoz alımı sonrası, parenteral glukoz infüzyonuna göre, iki-üç kat kadar artış göstermesi, inkretin etki olarak isimlendirilir. Glukagon benzeri peptid-1 (GLP1) ve glukoz bağımlı insülinotropik polipeptid (GIP), en önemli iki inkretin hormondur. Diabetes Mellitus tedavisinde kullanılan Glukagon benzeri peptid-1 (GLP-1) reseptör agonistleri; glukoz aracılı insülin

salgısını artırır, glukagon salgısının inhibisyonuna yol açar, iştahı azaltır, gastrik boşalmayı yavaşlatır, kilo kaybı sağlarlar(71).

Eksenatid, bir GLP-1 analogudur ve Tip 2 Diabetes Mellitus'lu obez bireylerde karaciğer yağlanması ve epikardiyal yağ dokusunu azaltır. Eksenatid'in bu etkisi, büyük oranda sağladığı kilo kaybına bağlıdır. Diğer bir GLP-1 analogu olan Liraglutide'nin metformin monoterapisine eklenmesi sonrasında epikardiyal yağ dokusunda 3 aylık süreçte %29 kadar ve 6 ay sonunda yaklaşık %36 azalma sağladığı saptanmıştır(72, 73).

GLP-1, Dipeptidil peptidaz-4 (DPP-4) enzimi tarafından dakikalar içinde parçalanır ve etkisini yitirir ve DPP-4 enzimi tarafından hızla inaktive edilmesi nedeniyle GLP-1'in diyabetteki olumlu etkileri kısıtlıdır. GLP-1 analogları gibi inkretin bazlı tedaviler içinde yer alan ve Diabetes Mellitus tedavisinde kullanılan ilaç gruplarından bir diğeri olan DPP-4 inhibitörleri, DPP-4 enzim aktivitesinin %90'dan büyük bir kısmını 24 saatten daha uzun süreyle inhibe edebilmekte ve inkretin hormonların yıkımını engellemesiyle bu hormonların düzeylerini artırmakta, etkilerinin daha uzun sürmesini sağlamaktadır. Bunun yanında DPP-4 inhibitörleri, glukagon salınımını baskılayarak karaciğerden glukoz salınımını da azaltmaktadırlar(74).

Metformin kullanan, kan şekeri düzeyleri yeterli kontrol altında olmayan Tip 2 Diabetes Mellitus'lu obez hastaların tedavisine bir DPP-4 inhibitörü olan Sitagliptin'in eklenmesi sonrasında epikardiyal yağ dokusu kalınlığında önemli ve hızlı bir azalma olduğu saptanmıştır(75).

Böbreklerde proksimal tübüllerden glukoz reabsorbsiyonunu engelleyen ve renal glukoz atılımını artıran sodyum glukoz transporter-2 (SGLT-2)

inhibitörlerinden olan ve Diabetes Mellitus tedavisinde kullanılan Dapagliflozin'in glukozüri etkisi nedeniyle kilo kaybı sağladığı, sistemik inflamasyonu ve epikardiyal yağ dokusunu önemli düzeyde azalttığı bulunmuştur(76).

2.3 İnflamasyon

İnflamasyon kelimesinin kökeni, Latince 'flamma' yani 'ateş' kelimesine dayanmaktadır. MÖ 3000'li yıllardaki Mısır kaynaklarında akut inflamasyonu olan kişilerde, rubor (kızarıklık), tumor (şişlik), calor (sıcaklık artışı), dolor (ağrı) kavramlarından bahsedilmiş olup Aulus Cornelius Celsus (MÖ 25-MS 50), bu kavramları inflamasyonun kardinal bulguları olarak tanımlamıştır. Rudolf Virchow (1821-1902), tarafından bu bulgulara functio laesa (fonksiyon kaybı) da eklenmiştir(5, 77).

İnflamasyonda; kan damarlarında ortaya çıkan vazodilatasyon nedeniyle lokal kan akımı artışı, kapiller geçirgenliğin artması sonucu fazla miktarda sıvının interstisyel aralığa sızması, interstisyel aralıktaki sıvının, kapillerlerden sızan fazla miktardaki fibrinojen gibi proteinler nedeniyle pıhtılaşması, çok miktarda granülosit ve monositin inflamasyondan etkilenen dokuya göçü ve doku hücrelerinin şişmesi görülür. Bu olaylara neden olan doku ürünleri arasında; histamin, bradikinin, prostaglandinler, serotonin, kompleman sisteminin ve pıhtılaşma sisteminin reaksiyon ürünleri, duyarlı T hücrelerinden salınan lenfokinler gibi birçok madde yer alır. Bu maddelerin çoğu, makrofaj sistemini kuvvetli bir şekilde aktive ederek makrofajların birkaç saat içinde yaralanmış dokuyu parçalamasına yol açar, bazen makrofajlar canlı doku hücrelerine de zarar verebilir(78).

Dokulara zararlı durumlara karşı vücudu koruma çabası olarak ifade edilebilecek inflamasyon; enfeksiyöz, travmatik, iskemik, toksik ya da otoimmün

olaylara cevap olarak herhangi bir dokuda ortaya çıkabilen karmaşık bir dizi tepkiler bütünüdür. Akut inflamasyonda ortaya çıkan semptomları, sitokinlerin salınımıyla birlikte hastalarda halsizlik, iştahsızlık, ateş yüksekliği gibi sistemik belirtilerin ortaya çıkması izler(5, 79).

İnflamatuar cevabı düzenleyen kortikotropin salgılatıcı hormon (CRH), adrenokortikotropik hormon (ACTH), kortizol, antidiüretik hormon (ADH) ve katekolaminler artarken, insülin benzeri büyüme faktörü (IGF)-1 azalır. İnflamasyonda ateşin varlığı, enzimlerin optimal fonksiyonlarını destekler ve hücre zarlarının stabilizasyonunu sağlar. İnflamasyonun sonucu olarak lökositoz ve trombositoz ortaya çıkabilir. İnflamasyonun uzun süre devam etmesi halinde kronik hastalık anemisi oluşabilir. Kronik durumlarda, kas kaybı ve negatif azot dengesiyle birlikte çocuklarda büyüme geriliği, yetişkinlerde kaşeksi oluşabilir. Glukoneogenez azalır. Hastalarda osteoporoza yatkınlık oluşur. Karaciğer, inflamasyonla ilgili çok sayıda proteinin üretim ve salgılanmasında rol alır ve inflamasyonda karaciğerdeki lipogenez ve adipoz dokudaki lipoliz artar. Vücudun çinko, demir, bakır tüketiminde artış gözlenir(80).

İmmün cevaba benzer şekilde inflamasyon, normalde fizyolojik bir tepkidir. Makul düzeyde inflamasyon vücuda fayda sağlar fakat inflamasyon aşırı olursa zararlı hale dönüşür. İnflamasyonun fizyolojik seviyede kalması, pro-inflamatuar sitokinler ile anti-inflamatuar sitokinler arasındaki dinamik denge ile sağlanır. Dengenin pro-inflamatuar yönde bozulması, patolojik değişikliklere neden olabilir(81).

Genel olarak inflamasyonu tetikleyici faktör ortadan kalktığında inflamatuvar durum sona erer ve inflamasyondan etkilenen dokular, normal yapılarına ve

işlevlerine döner. İnflamasyonu düşük düzeyde bile olsa sürekli stimüle eden sürekli faktörler varlığında ve inflamasyona aşırı tepki ya da inflamatuvar durumunun çözülmemesi halinde, kalıcı veya çözülmemeyen inflamasyon ortaya çıkabilir. Akut ve kronik inflamasyon uzun süre bir arada bulunur ve inflamasyon çeşitli etkenlerle sürekli yeniden başlar(81, 82).

Çözülmemeyen inflamasyon durumu; ateroskleroz, obezite, kronik obstrüktif akciğer hastalığı, astım, kanserler, inflamatuvar bağırsak hastalığı, nörodejeneratif hastalıklar, multiple skleroz, romatoid artrit gibi birçok hastalığın patogenezinde rol oynar. Kronik inflamasyonun klasik örnekleri arasında kalıcı enfeksiyonlar bulunur. Patojenin toksinlerinden değil, konakçının inflamasyona verdiği tepkiden dolayı hasar ortaya çıkar. Kalıcı enfeksiyonlar arasında en yaygın olduğu düşünüleni, tüberkülozdur. *Mycobacterium tuberculosis*'i çevreleyen kronik inflamasyon on yıllarca sürebilir(82).

İnflamasyonda uygun onarım sağlanamazsa atrofi veya fibrozis oluşabilir. Parankimal hücrelerin kaybı olan atrofiye örnek olarak, midenin atrofisi verilebilir. *Helicobacter pylori* enfeksiyonunun neden olduğu inflamasyon, mukozal fonksiyon kaybı ve mide asiti üretiminin bozulmasına yol açar. Atrofiye sıklıkla ekstrasellüler doku elemanlarının ve özellikle kollajenin genişlemesi ile aşırı bağ dokusu birikimi eşlik eder ve süreç, fibrozis ile sonuçlanabilir. Atrofi, fibrozisi artırabileceği gibi, fibrozis de atrofiyi artırabilir ya da iki durum bağımsız olarak ortaya çıkabilir ve her iki tablo, bilinen inflamasyon olmadan da oluşabilir(82).

2.3.1 İnflamatuvar Belirteçler

C-Reaktif Protein (CRP)

CRP'nin esas sentez yeri karaciğerdir ve CRP, yine karaciğerden metabolize olur. İnflamasyonu takiben, başta IL-6 olmak üzere, IL-1-beta ve TNF-alfa'nın da etkisiyle birkaç saatlik süreçte CRP seviyesi ciddi bir artış gösterir. CRP; nöronlar, lenfositler, monositler, yağ hücreleri, akciğer epiteli, aterosklerotik plaklar, böbreğin glomerüller ve tübüler hücrelerinden de az miktarda sentezlenir(5, 83).

Sağlıklı kişilerdeki ortalama CRP değeri 0.8 mg/L'dir. Toplumun %90'lık kısmında CRP düzeyi 3 mg/L'nin altında ve %99'luk kesimde de 10 mg/L'nin altında saptanmaktadır. CRP düzeylerinin sağlıklı kabul edilebilecek kişilerdeki farklılığı, genetik polimorfizme bağlanabilir. CRP değerinin 10 mg/L'den fazla olması vücutta bir inflamasyon ya da enfeksiyon olduğunu düşündürür. CRP düzeyi; sigara içen kişilerde, oral kontraseptif kullananlarda, metabolik sendromu olanlarda, obezite, diabetes mellitus bulunması halinde ve periodontal hastalıkta bu değerlerin üstünde izlenebilir. Bununla birlikte CRP'nin plasentadan geçişi yoktur, gebelikte düzeyi önemli bir değişiklik göstermez ve yaşlanmayla seviyesi değişmez. İnflamasyonun ardından CRP düzeyleri yaklaşık 6 saatte 5 mg/L'nin üzerine çıkar. CRP'nin en yüksek düzeyine ulaşması ise, 48 saat kadarlık bir süreç içerisinde gerçekleşir. CRP'nin yarı ömrü, 19 saat civarında olup hastalık ya da sağlık durumundan etkilenmez ve tek belirleyicisi sentez hızıdır(5, 84).

CRP düzeylerinde mevsimsel olarak ciddi bir değişiklik olmaz. CRP seviyeleri, açlık-tokluktan etkilenmez ve diüurnal bir varyasyon göstermez. CRP sentezi, karaciğer yetmezliğinde azalabilir fakat bunun dışında bir patoloji ya da herhangi bir ilaç kullanımı yoksa CRP seviyesinde değişiklik beklenmez(84).

CRP; lipoproteinler, fosfolipitler, hasarlı hücre zarları, apoptotik hücreler gibi çeşitli yapılara bağlanarak, bakteriler, mantarlar, parazitler gibi mikroorganizmaların glikan ve fosfolipid yapılarını kullanarak klasik kompleman sistemindeki C1q proteini ile etkileşmekte ve fagositik hücrelerin opsonizasyonunu artırarak membran atak kompleksini düzenlemektedir. Böylece, nekrotik ya da apoptotik hücreler yok edilmektedir. CRP, Faktör H üzerinden alternatif kompleman sistemini de etkileyebilir ve C5 konvertaz üzerinde etki gösterebilir. CRP, sepsiste inflamasyon ile koagülasyon arasında ilişki sağlamaktadır. CRP; endotel hücreleri, monositler ve düz kas hücrelerinden doku faktörünün salınmasını sağlayarak, fibrinolitik sistemde aksamaya neden olabilir ve protrombotik süreçte etki gösterebilir. Ayrıca bugüne kadar ortaya konulan herhangi bir mutasyon bulunmamakla beraber CRP'nin disfonksiyonu, otoimmünitede görev alabilir. IL-8, fibronektin, plasminojen aktivatör inhibitör 1 (PAI-1) gibi maddelerin salınımını artırarak pro-inflamatuar etkili olabilen CRP; nötrofillerin aktive olmasını, damar duvarına adezyonunu ve dokulara göçünü azaltması, süperoksitlerin üretimi üzerinde inhibisyon göstermesi gibi mekanizmalarla anti-inflamatuar rol de alabilmektedir. (5, 83).

CRP seviyeleri, enfeksiyonların şiddetiyle oldukça ilişkilidir ve CRP; organik hastalıkların taranmasında, enfeksiyon-inflamasyon tedavisine verilen cevabın takibinde, immün yetmezlikli kişilerde ortaya çıkan enfeksiyonların ortaya konulmasında önemli bir yere sahiptir. CRP düzeyleri, postoperatif hastaların takibinde de kullanılmaktadır. CRP; organ yetmezlikleri, hastanede yatış süreleri ve mortalite ile de bağlantılıdır. Hastanede yatışının 48. saatinde CRP'si azalanların, aynı süreçte CRP'si yükselenlere göre, mortalitesinin daha az olduğu saptanmıştır(83, 84).

Hastalıklara göre CRP cevapları farklıdır ve bu durumlar, Tablo-3'te ifade edilmiştir.

Tablo-3. Hastalıklardaki CRP cevapları (5, 84):

Önemli düzeyde CRP cevabına neden olan durumlar

Enfeksiyonlar

- ✓ Bakteriyel enfeksiyonlarda, şiddetli inflamasyon vardır ve CRP seviyesi 50-200 mg/L arasındadır. 100 mg/L'nin üzerinde CRP düzeyi, kişide %80 ihtimalle bakteriyel bir enfeksiyonun var olduğunu ortaya koyar.
- ✓ CRP'nin 200-300 mg/L gibi değerlere ulaşması, sepsise gidişi gösterebilir.
- ✓ Viral enfeksiyonlarda genelde daha hafif bir inflamatuvar cevap vardır ve CRP, 10-70 mg/L civarındadır. Ciddi viral enfeksiyonlarda ise CRP değeri, 100 mg/L'nin üzerine çıkabilir. İmmünsüpresif kişilerde sistemik *Herpes simplex* ya da *Cytomegalovirus* enfeksiyonlarında önemli CRP yüksekliği izlenebilir.
- ✓ Paraziter enfeksiyonlarla ilgili net bilgiler yoktur ancak *Plasmodium falciparum*, *Pneumocystis carinii* ve *Toxoplasma gondii* enfeksiyonları, yüksek CRP değerlerinin ortaya çıkmasına neden olabilir.
- ✓ Sistemik/şiddetli fungal enfeksiyonlar ile ciddi mikobakteriyel enfeksiyonlar da CRP'de önemli yüksekliklere yol açabilir.

Enfeksiyonların alerjik komplikasyonları

- Romatizmal ateş
- Eritema nodozum

İnflamatuvar Hastalıklar

- Romatoid artrit ve juvenil romatoid artrit
- Ankilozan Spondilit

Tablo-3. Hastalıklardaki CRP cevapları (Devamı):

- Psöriatik Artrit
- Sistemik vaskülitler
- Polimiyaljiya Romatika
- Reiter hastalığı
- Crohn hastalığı
- Ailesel Akdeniz Ateşi
- ✓ Romatizmal hastalıklarda CRP, genelde 50-200 mg/L seviyesindedir. Sistemik vaskülitlerde CRP düzeyi, 100 mg/L'nin üzerine çıkmaktadır. CRP; romatoid artrit, juvenil romatoid artrit psöriatik artrit, vaskülitler ve Behçet gibi hastalıkların aktivitesini değerlendirmede kullanılmaktadır.

Nekroz

- Miyokard infarktüsü
- Tümör embolizasyonu
- Akut pankreatit

Travma

- Cerrahi
- Yanıklar
- Kırıklar
- ✓ Yanıklarda ya da ciddi travmalarda CRP, 300 mg/L seviyelerindedir.

Maligniteler

- Lenfoma
- Karsinom
- Sarkom
- ✓ Onkolojik hastalıklarda CRP'de orta düzeyde artma saptanır. Sitotoksik tedavilerin uygulanması sonrası tümör yıkımı ortaya çıkınca da CRP seviyesi hafif olarak yükselebilir.

Tablo-3. Hastalıklardaki CRP cevapları (Devamı):

CRP düzeyinin değişmediği ya da düşük CRP cevabının görüldüğü durumlar
• Sistemik Lupus Eritematozus (SLE) • Skleroderma • Dermatomiyoit • Ülseratif Kolit • Lösemiler • Graft versus host hastalığı ✓ Dermatomiyoit, skleroderma, graft versus host hastalığı, ülseratif kolit gibi durumlarda CRP, normal değerlerde seyredebilir. ✓ Lösemide genelde CRP değişmediği için lösemili hastalarda CRP yüksekliği saptanması durumunda bakteriyel enfeksiyonların varlığı düşünülmelidir.

CRP seviyesi, antijen olarak sayılan C reaktif proteinlerin, spesifik antikorlar ile reaksiyonu sonrası, türbidimetrik olarak 340 nanometre dalga boyunda çökelti oluşturulması ve bunun ölçülmesiyle saptanır ve ölçümün geniş aralıkta yapılması nedeniyle CRP düzeyinin düşük olması durumunda hassasiyet azalır. CRP ölçümündeki kalibrasyonun değiştirilmesi, düşük düzeylerdeki CRP'nin daha net ortaya koyulmasını sağlayabilir. Böylece yüksek duyarlılıklı CRP (High sensitive/hs-CRP) saptanabilir(5).

hs-CRP değeri, birçok hastalıkla ilgili risk artışıyla bağlantılıdır. hs-CRP değerinin 1 mg/L'nin altında olması düşük riskle, 3 mg/L'nin üzerinde olması yüksek riskle ve 1 mg/L ile 3 mg/L arası ise orta risk ile ilişkilendirilmiştir. hs-CRP düzeyinde muhtemelen genetik faktörler, obezite, sigara içilmesi, egzersiz yapılmaması gibi faktörler etkili olmaktadır. hs-CRP seviyesi, 10 mg/L'den fazla ise,

öncelikle akut enfeksiyon düşünölmeli, risk değeriendirilmesi yapılmalı ve test 2-3 hafta sonra tekrarlanmalıdır(5, 85).

Makrofajların LDL alımını ve köpük hücreleri oluşturmalarını artırması, protrombotik etkileri bulması gibi özellikleriyle aterogenez sürecine katkıda bulunduğu gösterilmiş olan hs-CRP, sağlıklı bireylerin kardiyovasküler hastalık riskini tahmin etmek için kullanılabilir. Ayrıca hs-CRP değeri yüksek olan kalp yetmezliğı hastalarının, hastaneye yatış ve ölüm oranları 2 kat fazla olarak saptanmıştır. hs-CRP değeri yüksek olan bireylerde hipertansiyon gelişme riskinin artacağı ortaya konulmuştur. Yine hs-CRP seviyesi yüksek olan bireylerde bozulmuş glukoz toleransı ve Tip 2 Diabetes Mellitus riskinin artacağı belirlenmiştir. hs-CRP'nin yükselmesiyle beraber özelliklerde kadınlarda olmak üzere inme riskinin de artacağı sonucuna varılmıştır(5, 85-87).

Asemptomatik kişilerde yakın zamandaki hastalık riskini öngörmek için, Amerikan Kalp Birliğı tarafından ortaya konulan Framingham Heart Study değeriendirmesinde 10 yıllık riski %10-19 (orta riskli) ya da Avrupa Kardiyoloji Derneğı'nin geliştirdiğı SCORE (Systematic Coronary Risk Evaluation) sisteminde %1-5 (orta riskli) olan bireylerde hs-CRP ölçümü yapılması tavsiye edilmektedir. LDL değeri normal değerielerde olan ancak kardiyovasküler olay gelişme riski bulunan kişileri belirleyebilmek amacıyla, birincil korunma amaçlı statin tedavisi önerilmeyen 50 yaş üzeri erkeklerde ve 60 yaş üzeri kadınlarda da hs-CRP ölçülebileceğı belirtilmektedir(5, 88).

MPV (Ortalama Trombosit Hacmi) / Plt (Trombosit Sayısı) Oranı

Trombositler, yuvarlak veya oval şekilli, 1-4 mikrometre çapları bulunan küçük disklerdir. Kemik iliğinde trombositleri, hematopoetik serinin çok büyük

hücreleri olan megakaryositler oluşturur. Megakaryositler, kemik iliğindeyken veya kana geçtikten bir süre sonra, bilhassa kapillerlerden geçmeye çalışırken parçalanırlar ve trombositler ortaya çıkar(78).

Trombositler, kemik iliğinde ve özellikle hipoksiye sekonder olarak üretilirler. Trombositler, dalakta ve periferik kanda yer alırlar. Trombositlerin ortalama ömrü, 9-10 gün kadardır. Trombositler, primer hemostazda önemli görev alırlar. Yaralanma sonrası saldıkları granülleriyle diğer trombositleri yaralanma bölgesine çekerler, önce adezyon ve sonrasında da agregasyonları ile primer tıkaç meydana gelir. Trombositler; koagülasyonda, trombozda, inflamasyonda, aterosklerozda önemli etkileri olan cisimleri üretilen salgılar(89, 90).

Milimetreküpte (mm^3) 150 binin altında trombosit olması trombositopeni ve mm^3 'te 400 binin üzerinde trombosit olması trombositoz olarak isimlendirilir(91).

Kan sayım sonuçlarında trombositlerle ilgili parametreler olarak; ortalama trombosit hacmi (MPV), trombosit dağılım genişliği (PDW) ve trombosit platekriti (PCT) gibi değerler yer almakta olup bunlar içinde en sık kullanılanları trombosit sayısı ve MPV'dir(91).

MPV, trombositlerin büyüklüğünü ve kemik iliğinin cevabını göstermektedir. MPV'nin normal değeri, 7-11 fL arasındır. İmmün trombositopenik purpura, Bernard Soulier Sendromu gibi makrotrombositlerin olduğu durumlarda MPV, 11 fL'nin üzerine çıkarken, Wiskott-Aldrich Sendromu, aplastik anemi gibi durumlarda, MPV, 7 fL'nin altında izlenir(91).

MPV, inflamasyonu gösteren parametrelerden biridir. MPV düzeyinin artması; immün trombositopenik olaylar, kazanılmış dev trombosit bozuklukları, düşük dereceli inflamasyonla giden durumlarla (kardiyovasküler ve serebrovasküler

hastalıklar ile venöz ve arteriyel tromboz) ilişkilendirilmiştir. Düşük MPV seviyeleri; reaktif trombositoz, hipersplenizm ve yüksek dereceli inflamasyonla giden durumlar (aktif inflamatuvar bağırsak hastalığı, romatoid artrit, Ailesel Akdeniz Ateşi atağı) ile bağlantılıdır. Yüksek dereceli inflamasyonla giden hastalıklar remisyon dönemindeyken veya hastalar anti-inflamatuvar ilaç kullanırken dolaşımda daha büyük trombositler ve daha yüksek MPV değerleri saptanmıştır(90, 92).

Trombosit aktivitesi ve fonksiyonunun göstergesi olan MPV ile trombosit sayısı ters orantılıdır ve bu sayede trombosit kütlesi aynı kalır. İnflamasyon sürecinde salgılanan pro-inflamatuvar sitokinler, kemik iliğine baskılarıyla megakaryopoeze etki eder ve böylece, trombosit hacmi küçülebilir. Aktif inflamasyon durumlarında MPV değerleri düşük saptanırken, trombosit sayısı yüksek olarak izlenir. MPV / Plt oranı, inflamasyonu göstermek için kullanılabilecek önemli bir belirteçtir(90, 93, 94).

Nötrofil / Lenfosit Oranı (NLO) ve Plt / Lenfosit Oranı (PLO)

Beyaz kan hücreleri veya lökositler, granülositler (sitoplazmalarında granül bulunanlar) ile agranülositler (granülü bulunmayanlar) olarak temelde iki gruba ayrılır. Granülositler içinde; nötrofil, eozinofil ve bazofiller yer alırken, monositlerin ve lenfositlerin granülleri yoktur. Granülosit hücreler, çok loblu nükleuslarından dolayı, polimorfonükleer lökositler (PNL) olarak adlandırılır. Granülsüz hücreler ise, tek çekirdekli dirler ve mononükleer hücreler olarak tanımlanırlar(95).

Lökositlerin normal sayısı $4500-10000/\text{mm}^3$ tür. Lökositlerin %60'ı kadarını nötrofiller oluşturur. Toplam lökosit sayısının, parçalı ve bandlardan (çomak olarak da isimlendirilirler ve parçalı nötrofillerin genç şekilleridir) oluşan toplam nötrofil yüzdesi ile çarpılmasıyla mutlak nötrofil sayısı hesaplanır. Mutlak nötrofil sayısının

mm³'te 7500'ün üzerinde olması, nötrofili olarak isimlendirilirken; mutlak nötrofil sayısının mm³'te 1500'ün altında olması ise, nötropeni olarak tanımlanır(96-98).

Nötrofillerin büyüklükleri, 12-15 mikrometre (µm) kadardır. Nötrofillerin üretimi, granülosit koloni stimulan faktör (G-CSF) tarafından uyarılır. Nötrofiller, kemik iliğinde üretilir ve kemik iliğinde bulunan nötrofil öncülleri 6-10 gün içinde olgunlaşırlar. Nötrofillerin dolaşımdaki ömürleri 6 ile 12 saat civarındadır. Nötrofillerin dolaşımdan sonra geçtikleri dokulardaki ortalama yaşam süreleri ise, 1-4 gün kadardır. Nötrofiller, mikroorganizmalarla ilk karşılaşan hücrelerdir, organizmanın vücuda girişinden sonra birkaç saat içinde o bölgeye göç ederler ve yüzeylerindeki reseptörlerle mikroorganizmaya bağlanarak asıl görevleri olan fagositozu yaparlar. Mikroorganizmalarla karşılaşmayan nötrofiller ise, programlı hücre ölümü yani apoptoza giderler ve karaciğer ile dalaktaki doku makrofajlarınca temizlenirler(96, 99).

Lenfositler de kemik iliğinde üretilir. Doğuştan gelen bağışıklık sisteminde yer alan ve özelleşmiş aracı moleküller ya da antijen sunumuna ihtiyaç duymayan granülositlerden farklı olarak, kazanılmış bağışıklık sistemi içerisinde bulunan lenfositlerin fonksiyonlarını gösterebilmeleri için olgunlaşma sürecinden geçmeleri ve hedef molekülü ya da patojeni tanımaları gerekir. Bu olgunlaşma sürecini B lenfositler, mukoza ilişkili lenfoid dokunun (MALT) bir üyesi olan sindirim sistemi ilişkili (ya da bağırsak ilişkili) lenfoid dokuda (GALT), T lenfositler timusta tamamlar. Sonrasında lenfositler kan dolaşımına geçer ve lenfositlerin bir bölümü dalak, lenf nodları gibi sekonder lenfoid organlarda görev alırlar. Lenfositlerin ömrü, birkaç haftadan birkaç yıla kadar değişmektedir(100).

Lenfositlerin %85-90 kadarını küçük lenfositler oluşturur ve çapları 9-12 µm kadardır, %9-10'luk kesimi oluşturan büyük lenfositlerin çapları ise, 16-20 µm civarındadır(98).

Lenfositler içinde B lenfositlerin oranı yaklaşık %5-15'tir. B lenfositler, humoral bağışıklıktan (antikor yapımı) sorumludurlar. Tüm lenfositlerin %65-80 kadarını oluşturan T lenfositler, hücrel bağışıklıktan sorumludur. T lenfositler, baskılayıcı/sitotoksik T lenfositler ve yardımcı T lenfositler (T Helper) olmak üzere ikiye ayrılır. Baskılayıcı/sitotoksik T lenfositler, CD8 pozitifdir ve antijen spesifik sitotoksisite yaparlar. Yardımcı T lenfositler, CD4 pozitif olup; B lenfosit cevabını artırmak, baskılayıcı/sitotoksik T lenfositlerin yönlendirdiği hücrel immün cevabı güçlendirmek gibi görevleri vardır. Lenfositlerin %15 civarında bir kısmını oluşturan NK (Natural Killer) lenfositlerin ise, yüzeylelerinde B ve T lenfosit işareti bulunmaz ve etkilerini belli bir antijenik uyarı olmadan gösterirler(98).

NLO'nun inflamasyonla giden birçok hastalıkla ilişkisi incelenmiş ve inflamasyon süreçlerinin hem varlığı hem de şiddetiyle ilgili önemli bir gösterge olduğu saptanmıştır. Örneğin; malignitelerde ortaya çıkacak klinik sonucun, tümörün özellikleriyle beraber hastanın inflamatuvar cevabına da bağlı olduğu ve malignitelerde nötrofilik cevabın sitokinlerin salınımını artırması ve nötrofillerin T hücrelerinin sitotoksik aktivitelerini inhibe ederek bağışıklık sistemini baskıladığı, bu nedenle malignitelerde NLO'nun yüksekliğinin, kötü prognozu gösterdiği belirtilmiştir(101). Yine sepsis hastalarında sistemik inflamasyona bağlı nötrofil artışının lenfopeniye gidişe yol açtığı ve NLO'nun yükselmesinin, artmış mortalite riski ile ilişkisi olduğu ve NLO'nun prognostik değeri olduğu saptanmıştır(102). Yapılan bir çalışmada da, patogenezinde inflamasyonun etkin rol oynadığı romatoid

artrit hastalığında NLO'nun yüksek olduğu ve hastalığın şiddetiyle NLO'nun korelasyon gösterdiği saptanmıştır(94).

Nötrofillere benzer şekilde trombositler de sitokinlerinin salınımını artırır ve sitokin artışı da yeni nötrofil ve trombositlerin sentezine yol açarak, inflamasyonun ilerlemesine neden olur(94).

NLO gibi PLO'nun da patogenezlere inflamasyonun bulunduğu maligniteler, romatoid artrit ve daha birçok hastalıkla ilişkisi belirlenmiş ve bu hastalıklarda prognostik bir belirteç olabileceği belirlenmiştir(94, 103).

Özetle; sistemik inflamasyonlarda nötrofiller artış gösterirken, hücresel bağışıklığın bozulduğu durumlarda lenfosit sayılarının düştüğü düşünüldüğünde; NLO, sistemik inflamasyona karşı hücresel bağışıklığın cevabının bir ölçümü olarak değerlendirilebilir ve önemli bir inflamatuvar belirteçtir. Yine inflamatuvar süreçlerde trombosit sayısının arttığı ve lenfosit sayısının azaldığı göz önünde bulundurulduğunda PLO'nun inflamatuvar bir belirteç olarak kullanımı değerlidir.

Monosit / HDL Oranı

Monositlerin üretimi, kemik iliğinde granülosit makrofaj koloni stimulan faktör (GM-CSF) tarafından uyarılır. Monositlerin büyüklüğü 12-22 µm kadardır. Monositler, dolaşımda yaklaşık 1 gün kadar kalırlar ve sonrasında aylarca kalabildikleri dokulara geçerek makrofajlara dönüşürler (akciğerlerdeki alveolar makrofajlar, karaciğerdeki Kupffer hücreleri gibi) ve asıl görevlerini böylece yerine getirirler. Monositlerin temel fonksiyonu, fagositozdur. Monositler ile makrofajlar mikroorganizmalara direkt olarak bağlanabilmektedir. Bunun yanında eğer mikroorganizmalar komplemanla ya da IgG ile opsonize edilmişse bağlanma daha fazla olur. Monositler, T hücre bağlantılı immünitede de yer alırlar ve lenfositlerin

fonksiyonlarını düzenlerler. Makrofajlar, antijenik maddeyi işleyip lenfositlere sunar. T lenfositlerden salgılanan lenfokinler, makrofajların fonksiyonlarını etkiler. Duyarlı lenfosit antijenle karşılaştığında makrofajı uyaran maddeler salgılar ve aktive hale gelen makrofajlar daha etkili bir hale gelir. Monosit ve makrofajlar, biyolojik olarak aktif bazı maddeleri de salgılayabilirler(98, 104).

Monositler, inflamatuvar süreçlerde ve inflamasyonun katkı yaptığı aterosklerozda görev alır. Monositler, aterosklerotik plakların önemli bir bileşeni olan lipid yüklü köpük hücre makrofajlarının öncülüdür. Monositler; sigara kullanımı, hipertansiyon, hiperlipidemi gibi çeşitli risk faktörlerinin etkisiyle hızlanan aterosklerotik plak oluşumu ile akut inflamasyon süreci ve aterosklerotik plak rüptüründe rol oynar. Ayrıca monositler; romatoid artrit, glomerülonefrit, akciğer fibrozisi gibi kronik inflamatuvar olaylarda da yer alır(3).

Lipoproteinler, lipidler ile apoproteinlerden meydana gelen kompleks moleküllerdir. Lipidler, suda çözünmeyen moleküllerdir ancak lipid-protein kompleksi olan lipoproteinler, suda çözünür ve böylece lipidler, kanda taşınmış olur. Lipoproteinlerin içeriğindeki lipidler; trigliserid, fosfolipidler, kolesterol esterleri, serbest kolesterolden oluşur(105).

Çok düşük dansiteli lipoproteinler (VLDL) ve şilomikronlar, trigliserid zengin lipoproteinler iken, düşük dansiteli lipoproteinler (LDL) ve yüksek dansiteli lipoproteinler (HDL), kolesterol zengin lipoproteinlerdir. Plazmadaki kolesterolün %60-70 kadarlık kısmını LDL taşır(4).

HDL, yoğunluğu en fazla lipoprotein olmakla beraber, çapı en küçük olan moleküldür(105).

HDL düzeyinin düşük olması, kardiyovasküler risk açısından bağımsız bir belirteçtir ve HDL artışı ile kardiyovasküler olaylar azalır. HDL'nin erkeklerde, 40 mg/dL'nin ve kadınlarda 46 mg/dL'nin altında olması, yine trigliseridin 150 mg/dl'nin üzerinde olması, artmış kardiyovasküler risk belirteçleridir. Trigliserid seviyesi, 200 mg/dL'nin üzerinde ve aterosklerozla ilişkili ana lipoprotein olan LDL'nin HDL'ye oranı 5'ten büyükse koroner kalp hastalığı riski, 6 kat artar(4, 106).

HDL, ters kolesterol transportu etkisiyle, kandaki kolesterolün %20-30 kadarlık bir kısmını karaciğere taşır ve böylece, ateroskleroza karşı koruyucu etki gösterir. Ayrıca HDL, antioksidan ve antiinflamatuvar etkileriyle aterogenezi engeller. HDL; antitrombotik, vazodilatör etkiler gösterir ve endotel onarım süreçlerinde de yer alır. HDL ayrıca, LDL oksidasyonunu inhibe etmesi sayesinde, makrofajların arteriyel duvara yapışmalarını azaltır(4).

İnflamatuvar ve aterosklerotik süreçlerde etkin rol üstlenen monositler ile ateroskleroza, inflamasyona karşı koruyucu olan, bunun yanında antioksidan, antitrombotik etkiler gösteren ve monositlerin-makrofajların etkilerini bloke eden HDL'nin birbirine oranı olan monosit / HDL, kıymetli bir inflamatuvar belirteçtir.

Ürik Asit

İnsanlarda ürik asit oksidaz (veya ürikaz) enzimi bulunmaması nedeniyle, pürin, son ürünü olan allantoina çevrilemez, bu nedenle insanlarda pürin metabolizmasının son ürünü, ürik asittir. Ürik asit üretimi, pürin metabolizması yoluyla oldukça bağlantılıdır ve ürik asit sentez hızının temel belirleyicisi, endojen pürin sentezinin katalizleyicisi olan 5-fosforibozil-1-pirofosfat sentetaz enzimidir(PRPP)(96, 107).

Ürik asitin normal değeri, 4-6.8 mg/dL arasındır. Vücuttaki günlük ürit asit oluşumu, ortalama 1000 mg kadardır. Ürik asit havuzu; diyet ile alınan pürin miktarı, hücre parçalanması sonucu ortaya çıkan nükleik asitler, endojen pürin sentezi gibi faktörlere bağlıdır. Hemoliz, inefektif hematopoez, psöriasis gibi hücre döngüsünün arttığı durumlar veya pürin nükleotidlerinin yıkımını artıran etanol kullanımı ya da fruktoz alımı, pürinden zengin beslenme gibi faktörler ürik asiti artırabilir(108).

Ürik asitin üçte ikisi böbreklerden atılırken, bağırsaklardan da kalan kısım atılır. Üratın çok az bir bölümü plazma proteinlerine bağlı olduğu için, neredeyse tamamı glomerüllerden süzülür. Filtrasyona uğrayan ürik asitin atılımının ne kadar olacağını belirleyen renal tübüler transporterler, organik asit taşıyıcıları aracılığıyla reabsorbsiyonun da sekresyonun da gerçekleştiği proksimal kıvrımlı tübüllerde bulunur. Sonuçta filtrasyona uğrayan ürik asitin %10 kadarlık bir kısmı idrarla atılır. Renal yetmezlikte ürik asit atılımı azalarak hiperürisemi oluşabilir. Organik asit taşıyıcılarının fonksiyonlarının bazı ilaçlarla etkilenmesine bağlı olarak hiperürisemi (tiazid diüretikleri, düşük doz aspirin, siklosporin gibi) ya da ürik asit atılımında artış (probenesid, losartan gibi) görülebilir(96, 108).

Plazmadaki ürik asit, sodyum ürat formunda bulunur ve insanlarda ürikaz enziminin bulunmaması, ürik asit birikimine zemin oluşturur. Normal vücut sıcaklığında, pH, 7.4 iken, ürat 6.8 mg/dL ve üzerine çıkarsa, aşırı doygunluğa ulaşır ve monosodyum ürat kristalleri (MSÜ) olarak eklemler, yumuşak dokular ve diğer organlarda birikebilir. Asemptomatik hiperürisemi durumunun klinik olarak gut hastalığına ilerlemesinde ürat kristalizasyonu önemli bir noktadır(96, 108).

Çözünebilir ürat moleküllerin tersine MSÜ kristalleri, akut inflamasyon için güçlü stimülanlardır. Akut gut atağında eklem boşluğuna çok sayıda MSÜ kristali

(mikrotofüs) yayılır, kristalleri fagosite eden sinovyal makrofaj ve fibroblastlar aktivasyona uğrayarak interlökin(IL)-1-beta üretimine neden olurlar ve IL-1-betanın oluşmasını hızlandıran NALP3 (NACHT, LRR, PYD içeren protein 3) inflamazom olarak isimlendirilen sitozolik multiprotein kompleksi aktive olur. IL-1-beta, nötrofilleri ve endotel hücrelerini aktive ederek nötrofillerin kapiller endotelinden eklem aralığına geçmesine yol açar, yeni nötrofillerin aktive olmasıyla inflamasyon yayılır(108).

Yüksek ürit asit düzeyleri; artmış vücut kitle indeksi, visseral yağ oranı ve bel çevresi, yüksek sistolik ve diyastolik kan basıncı seviyeleri, artmış kreatinin, CRP ve trigliserid düzeyleri ile ilişkilidir. Ürik asit; hipertansiyon, dislipidemi, obezite gibi faktörlerle bağlantılı olup, metabolik sendromun temelini oluşturan insülin direnci ile de ilişkilidir, insülin direncinin bir göstergesi olarak kabul edilebilir ve yüksek ürik asit seviyeleri metabolik sendrom riskini artırır. Metabolik sendromu olanlarda hiperüriseminin sık görülmesi ve ürik asitin de metabolik sendromun ortaya çıkmasıyla ilişkili olması nedeniyle ürik asit, metabolik sendromun bir komponenti olarak kabul edilebilir(6, 109, 110).

Hiperürisemi, böbrek hastalıkları ile ilişkilidir. Ürik asitin yükselmesi; inflamatuvar mediatörlerin artışına, azalmış renal kan akımına yol açarak böbrek fonksiyonlarının bozulmasına neden olur ve ürik asiti düşürmek, böbrek hastalıklarının ilerlemesini yavaşlatır. Ürik asit; hipertansiyon hastalarında renal disfonksiyon ile, Tip 2 Diabetes Mellitus hastalarında mikroalbüminüri ile de bağlantılıdır(111).

Ürik asit seviyeleri ile koroner arter hastalığının varlığı, şiddeti ile koroner arter hastalığı olanların kardiyak ve diğer tüm nedenlere bağlı ölüm oranları arasında

da ciddi bir ilişki vardır. Kardiyovasküler hastalıkların riskinin ve hastaların tedavisinin belirlenmesinde ürik asit ölçümleri önemli faydalar sağlayabilir(112, 113).

Çalışmamızda bahsedilenler dışında prokalsitonin, eritrosit sedimentasyon hızı gibi başka inflamatuvar belirteçler de bulunmaktadır(83).

Günümüzde inflamasyonu göstermek amacıyla kullanılan belirteçlerin nonspesifik olmaları nedeniyle, inflamasyonu aktive eden kaynak bölgeler hakkında net bilgiler elde edilememesi ve hedefe yönelik tedavi stratejileri belirlenememesi ise, önemli bir dezavantaj olarak karşımıza çıkmaktadır(114).

3- GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma, Temmuz 2018 ile Temmuz 2019 tarihleri arasında, Erzincan Binali Yıldırım Üniversitesi Tıp Fakültesi Mengücek Gazi Eğitim ve Araştırma Hastanesi İç Hastalıkları polikliniklerine genel kontrol amacıyla başvuran 18-65 yaş arasındaki sigara içen ve hiç sigara içmemiş kişiler olmak üzere iki grup oluşturularak, kadın ve erkek katılımcılarla yapılmıştır. Bir kişinin sigara içicisi sayılması için, aktif sigara kullanıcısı olması ve en az 5 paket / yıl sigara kullanım öyküsü olması şartı aranmıştır [Paket / yıl = (Günlük içilen sigara sayısı / 20) × (Sigara içilen yıl)]. Çalışmaya alınan hastaların transtorasik ekokardiyografi ile epikardiyal yağ dokusu kalınlığı ölçümleri yapılmıştır.

Vücut kitle indeksi [Vücut kitle indeksi (VKİ) = Vücut ağırlığı (kg) / Boy uzunluğu² (m²)], 18.5 kg/m²'nin altında ve 24.99 kg/m²'nin üzerinde olanlar, aktif enfeksiyonu bulunanlar, Diabetes Mellitus hastaları, kronik karaciğer hastaları, kronik böbrek yetmezliği hastaları, hipotiroidi-hipertiroidi hastaları ve hipertansiyon hastaları ile sol ventrikül işlev bozukluğu olan, koroner arter hastalığı nedeniyle revaskülarizasyon uygulaması öyküsü olan ve transtorasik ekokardiyografide ekojenitesi kötü olan hastalar çalışma kapsamına alınmamıştır.

Ayrıca başlangıçta çalışmaya alınan ancak kan tetkiki sonuçlarında; açlık kan glukozu değeri, Diabetes Mellitus ile uyumlu olabilecek şekilde yüksek saptanan hastalar, ALT-AST, kreatinin değerleri, referans değerlerin üzerinde olan hastalar, TSH değerleri, hipotiroidi ve hipertiroidi için alt ve üst sınır olarak belirlenmiş referans değerlerin arasında olmayan hastalar ve hipertansiyon hastalığı varlığını düşündürecek kan basıncı değerleri olan hastalar, çalışmadan çıkarılmıştır.

Çalışmamıza 303 kişi dahil edilmiş ancak dışlama kriterlerine uymayanların çalışmadan çıkarılması sonrası, 24'ü kadın, 95'i erkek olmak üzere 119 sigara içen ve 37'si kadın, 103'ü erkek olmak üzere 140 sigara içmeyen kişi olmak üzere toplamda 259 kişi değerlendirmeye alınmıştır.

Çalışmaya katılan tüm hastalardan hasta onam formları alınmıştır. Çalışmamız, kesitsel (cross-sectional) bir çalışmadır.

Poliklinik Ortamında Yapılan Ölçümler

Hastaların çalışmaya alındıkları tarih, adları-soyadları, yaşları, cinsiyetleri, tıbbi özgeçmişleri, ilaç kullanım öyküleri sorgulanarak kaydedildi.

Çalışmaya, yaşları 18-65 yaş arasında olan (18 yaş ve 65 yaş dahil olmak üzere) ve çalışma kapsamına dahil edilme kriterlerini karşılayan kadın ve erkek hastalar alındı.

Hastaların sigara kullanım öyküleri sorgulandı ve sigara kullanan hastalar için paket / yıl olarak hesaplanarak kaydedildi. Aktif sigara kullanıcısı olan ve 5 paket / yıl ya da daha fazla sigara kullananlar ile hiç sigara kullanmamış kişiler, çalışmaya dahil edildi.

Hastaların tansiyon ölçümleri için poliklinik ortamında stetoskop ve Er-Ka (Almanya) marka, havalı sfingomanometre kullanıldı. Polikliniğe gelişinden itibaren önce on beş dakika dinlendirilen hastalara daha sonra, oturur pozisyonda, 5 dakika arayla 2 tansiyon ölçümü yapıldı ve değerlerin ortalaması alınarak kayıt edildi.

Hastaların nabızları, yukarıda belirtilen on beş dakika dinlenme sürecinden ve tansiyonlarının alınmasından sonra ölçüldü. Hastalar oturur pozisyonda iken, hastaların nabız ölçümü yapılacak kolu, göğüslerinin üzerine getirilerek, radial arterlerinin işaret, yüzük ve orta parmaklarımızın uçları ile ve uygun basınçta palpe

edilmesi ve radial arterde nabızın hissedilmesinin ardından bir dakika boyunca hastaların nabızları sayıldı ve kaydedildi.

Hastaların ağırlık ve boy ölçümleri; ağırlık ve boy ölçer (SECA, Seca GmbH & Co. KG. Almanya) ile yapıldı. Ölçüm sırasında hastaların dik pozisyonda, çıplak ayakla ve mümkün olduğu kadar kıyafetlerini çıkarmış şekilde olmaları sağlandı. Elde edilen ağırlık ve uzunluk verileri kaydedildi. Uzunluk ve ağırlık verileri kullanılarak hastaların vücut kitle indeksleri, ağırlığın boyun metre cinsinden karesine bölümüyle hesaplanarak kaydedildi.

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından belirtildiği üzere, vücut kitle indeksi, 18.5 kg/m^2 ile 24.99 kg/m^2 arasında olanlar (18.5 kg/m^2 ve 24.99 kg/m^2 dahil olmak üzere), normal kilolu olarak kabul edildi(115). Çalışmamıza, vücut kitle indeksi, normal kilolu olarak sayılan değerlerde olan kişiler alındı.

Bel çevresi ölçümü için hastaların yine mümkün olduğu kadar kıyafetlerini çıkarmış şekilde ve dik pozisyonda durmaları sağlandı. Elastik olmayan uzunluk ölçer kullanılarak; bel çevresi, superior iliyak krista ile palpe edilebilen son kostanın tam orta noktasına denk gelen bölgeden ölçüldü. Ölçümler sırasında uzunluk ölçer, bel bölgesini tam olarak fakat sıkıştırmayacak şekilde sardı ve zemine paralel olacak şekilde ölçümler yapıldı.

Transtorask ekokardiyografi işlemleri, Kardiyoloji uzmanı tarafından gerçekleştirildi. Transtorask ekokardiyografi görüntüleri, hastanemiz Kardiyoloji polikliniğindeki HD11XE (Philips-Hollanda) marka ekokardiyografi cihazı ve S4-2 transdüser (frekans aralığı, 2-4 MHz olan ekokardiyografi probu, Philips-Hollanda) ile parasternal ve apikal pencerelerden elde edildi. Epikardiyal yağ dokusu kalınlığı ölçümleri, iki boyutlu ekokardiyografi yöntemi ile parasternal uzun aks

görüntülerinden ve anatomik işaret noktası olarak belirlenen aortik anulusa olabildiğince dik çizilen doğrunun geçtiği sağ ventrikül serbest duvarı ile perikard arasında kalan alandan, sistol sonunda yapıldı.

Çalışmamıza, ejeksiyon fraksiyonu (EF), en az %60 olan hastalar alındı. Anjiyografik olarak belirlenmiş koroner arter hastalığı bulunan ve bundan dolayı perkütan koroner girişim ya da cerrahi ile revaskülarizasyon yapılmış olan hastalar ile ekokardiyografik olarak görüntüsü net seçilemeyen hastalar, çalışmaya alınmadı.

Hastalarda enfeksiyon varlığı açısından ateş, halsizlik, boğaz ağrısı, öksürük, balgam, idrarda yanma gibi semptomlar sorgulandı ve hastalara fizik muayene yapıldı. Aktif enfeksiyon varlığı düşünülen hastalar, çalışmaya dahil edilmedi.

Hastalarda Diabetes Mellitus, kronik karaciğer hastalığı, kronik böbrek hastalığı, tiroid hastalığı ile hipertansiyon varlığı sorgulandı ve ilgili hastalıkları bulunanlar ve/veya bu hastalıklarla ilgili ilaç kullananlar çalışma kapsamına alınmadı.

Kan tetkiklerinde; açlık kan glukozu değeri, 126 mg/dL ve üzerinde olan kişilerin Diabetes Mellitus hastası olabileceği düşünüldü(116). Bu nedenle daha önce bilinen Diabetes Mellitus tanısı olmasa bile, tetkik sonuçlarında açlık kan şekeri değeri, 126 mg/dL ve üzerinde saptanan hastalar, çalışmadan çıkarıldı.

Ayrıca ALT-AST, kreatinin, TSH değerleri, hastanemiz laboratuvarında belirlenmiş referans değerlere göre değerlendirildi. ALT ve AST değerleri; kadınlar için referans değerinin üst sınırı olarak belirlenmiş 35 U/L'nin üzerinde saptanan, erkekler için referans değerinin üst sınırı olarak belirlenmiş 50 U/L'nin üzerinde saptanan hastalar ile, kreatinin değerleri; kadınlar için referans değerinin üst sınırı olarak belirlenmiş 1.09 mg/dL'nin üzerinde saptanan, erkekler için referans değerinin

üst sınırı olarak belirlenmiş 1.25 mg/dL'nin üzerinde saptanan hastalar ve TSH değeri, kadınlar ve erkekler için belirlenmiş referans değerinin alt sınırı olan 0.55 mIU/L'nin altında saptanan hastalar ile referans değerinin üst sınırı olan 4.78 mIU/L'nin üzerinde saptanan hastalar, çalışmadan çıkarıldı.

Daha önce bilinen hipertansiyon tanısı olmayan ve/veya antihipertansif ilaç kullanmayan kişiler için, tansiyon ölçümlerinde kan basıncı değerleri, hipertansiyon tanısı için belirlenen sınır değerlerin altında olanlar çalışmaya dahil edilirken, kan basıncı değerleri, sınır değerlerin üstünde olan kişiler, hipertansiyon hastası olabilecekleri göz önünde bulundurularak çalışmaya dahil edilmedi. Hipertansiyon tanısı için sınır değerler, Türk Hipertansiyon Uzlaşısı Raporu'na göre belirlendi(117).

Poliklinikte yapılan tansiyon ölçümünde, ofiste hipertansiyon tanısı için eşik değerler olan sistolik kan basıncı 140 mmHg'nin altında ve diyastolik kan basıncı 90 mmHg'nin altında olanlar, çalışmaya dahil edildi. Sistolik kan basıncı 180 mmHg ve üzerinde olanlar ve/veya diyastolik kan basıncı 110 mmHg üzerinde olanlar çalışmaya alınmadı.

Sistolik kan basıncı, 140 mmHg ve üzerinde ancak 180 mmHg'nin altında olanlar ve/veya diyastolik kan basıncı 90 mmHg ve üzerinde ancak 110 mmHg'nin altında olanlar ise, 1 hafta sonra tekrar kan basıncı ölçümü için hastaneye çağırıldı. 1 hafta sonra da ilk başvurularında olduğu gibi, hastalar, on beş dakika dinlendirildikten sonra, oturur pozisyonda, 5 dakika arayla 2 tansiyon ölçümü yapıldı ve değerlerin ortalaması alınarak kayıt edildi. Hastaneye ilk başvurusunda ölçülen sistolik kan basıncı, 140 mmHg ve üzerinde ancak 180 mmHg'nin altında ve/veya diyastolik kan basıncı 90 mmHg ve üzerinde ancak 110 mmHg'nin altında olup, 1 hafta sonraki ölçümde, sistolik kan basıncı 140 mmHg'nin altında ve diyastolik kan

basıncı 90 mmHg'nin altında olanlar çalışma kapsamına alınırken, 1 hafta sonraki ölçümde sistolik kan basıncı, 140 mmHg ve üzerinde olanlar ve/veya diyastolik kan basıncı 90 mmHg ve üzerinde olanlar çalışmaya alınmadı.

Biyokimyasal Ölçümler

Serum glukoz, ALT, AST, kreatinin, ürik asit (Spektrofotometrik analiz, Beckman Coulter AU2700, Olympus Corporation, Japonya); total kolesterol, HDL kolesterol ve plazma trigliserid konsantrasyonları (Oksidasyon bazlı teknik, Beckman Coulter AU 2700, Japonya); TSH (Kemilüminesans çalışması, immünassay sistemi, Centaur XP, Siemens Healthcare, Almanya); tam kan sayımı (Lazer optik okuma, XN-1000, Sysmex Corporation, Japonya); CRP (Nefelometrik yöntem, BN II, Siemens Healthcare, Almanya) sabah saatlerinde ve en az 10 saatlik açlık sonrası hastanemiz merkez laboratuvarında çalışılmıştır.

İstatistiksel Analiz

Elde edilen veriler, “Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) 22.0” (IBM Corp. Released 2013. IBM SPSS Statistics for Windows, Version 22.0. Armonk, NY: IBM Corp.) programı kullanılarak analiz edilmiştir. Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu, Kolmogorov-Smirnov testi kullanılarak incelenmiştir. Değişkenler özetlenirken, tanımlayıcı istatistik olarak ortalama±standart sapma ve medyan (minimum-maximum) değerler sunulmuştur. Gruplar arası karşılaştırmalar yapılırken, normal dağılım gösteren veriler için, Student's *t* testi kullanılırken, dağılımı bozuk veriler için Mann-Whitney U testi kullanılmıştır. Kategorik verilerin değerlendirilmesinde ise, Ki-Kare testi kullanılmıştır. Korelasyon analizi non-parametrik veriler için, Spearman korelasyon testi ile yapılmıştır. Korelasyon analizinde, epikardiyal yağ dokusu kalınlığı ile ilişkili değişkenler belirlenmiş,

korelasyon analizinde anlamlı bulunan değişkenler, lineer regresyon analizine dahil edilmiştir. Lineer regresyon analizi yapılırken, yaş ve cinsiyet, biyolojik faktörler olarak modelde sabit tutulmuştur. İstatistiksel anlamlılık düzeyi, $p<0.05$ olarak kabul edilmiştir.



4- BULGULAR

Çalışmamıza alınan 259 hastanın ortalama yaşı, 32.5 ± 11.9 yıl olarak tespit edilmiştir. Tüm hastalar değerlendirildiğinde; ortalama vücut kitle indeksi 22.3 ± 1.9 kg/m^2 olarak bulunmuştur. Ortalama epikardiyal yağ dokusu kalınlığı 3.17 ± 1.65 mm ve epikardiyal yağ dokusu kalınlığının ortanca değeri, 3 mm (minimum 1 mm- maksimum 8 mm) olarak hesaplanmıştır.

Çalışmamıza dahil edilen 259 hastadan 119'unun (tüm hastaların %45.9'u) sigara kullandığı ve 140'ının sigara kullanmadığı (tüm hastaların %54.1'i) tespit edilmiştir. Sigara kullanan hastaların günlük içtikleri ortalama sigara sayısı 21.1 ± 8.5 adet ve ortalama sigara içme süreleri, 14.5 ± 11 yıl olarak hesaplanmıştır. Sigara kullanan hastaların paket/yıl cinsinden ortalama sigara içme değerleri, 15.9 ± 16.5 paket/yıl ve paket/yıl olarak sigara kullanımlarının ortanca değeri, 10 paket/yıl (en az 5 paket/yıl ve en fazla 90 paket/yıl olmak üzere) olarak hesaplanmıştır.

Çalışmamıza 61 kadın hasta (%23.6) ve 198 erkek hasta (%76.4) alınmıştır. Kadın hastaların 24'ünün (%39.3), erkek hastaların ise, 95'inin (%48) sigara kullanıcısı olduğu belirlenmiştir. Sigara kullanma oranları, cinsiyet bazında değerlendirildiğinde, istatistiksel olarak anlamlı farklılık olmadığı görülmüştür ($p=0.237$).

Sigara içen ve sigara içmeyen hasta grupları karşılaştırıldığında; epikardiyal yağ dokusu kalınlığı ($p<0.001$) ve nabız sayısı ($p=0.044$) değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmiştir (Tablo-4, Şekil 4). İki grup arasında ayrıca HDL-kolesterol ($p<0.001$), trigliserid ($p<0.001$), ürik asit ($p<0.001$), monosit sayısı ($p<0.001$), monosit/HDL oranı ($p<0.001$), CRP ($p=0.001$), WBC ($p=0.002$), platelet/lenfosit oranı ($p=0.002$), platelet sayısı ($p=0.003$), nötrofil sayısı ($p=0.015$)

ve ALT ($p=0.049$) değerleri açısından da istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu belirlenmiştir (Tablo-5, şekil 5,6).

Sigara içen ve sigara içmeyen hasta grupları kıyaslandığında; boy ve ağırlık değerleri için istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmekle beraber, vücut kitle indeksleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı tespit edilmiştir. Yaş, bel çevresi, sistolik kan basıncı ve diyastolik kan basıncı değerleri arasında da istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığı belirlenmiştir (Tablo-4). Yine açlık kan glukozu, AST, kreatinin, total kolesterol, LDL-kolesterol, TSH, MPV, lenfosit sayısı, MPV/Platelet oranı, nötrofil/lenfosit oranı değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmemiştir (Tablo-5).

Tablo-4. Sigara içen ve sigara içmeyen hasta gruplarının demografik, klinik verileri ve epikardiyal yağ dokusu kalınlıkları:

Parametre	Grup-1 (Sigara içen hastalar), n=119	Grup-2 (Sigara içmeyen hastalar), n=140	p değeri
Yaş (yıl)**	34.1±13.1 29 (19-65)	31.2±10.8 28 (18-63)	0.141
Boy(cm)**	172.9±8.5 173 (151-198)	166.2±8.3 165 (146-195)	<0.001
Ağırlık(kg)**	67.1±8.9 68 (45-95)	61.7±8.8 60 (45-92)	<0.001
Vücut Kitle İndeksi (kg/m ²)**	22.4±1.9 22.9 (18.5-24.9)	22.3±2 22.7 (18.5-24.9)	0.657
Bel çevresi(cm)*	82.4±8.5 82 (65-105)	80.5±7.9 80.5 (64-100)	0.130
Sistolik Kan Basıncı (mmHg)**	114.1±9.6 110 (90-140)	113.2±8.8 110 (100-140)	0.355
Diastolik Kan Basıncı (mmHg)**	75.8±6.2 80 (60-90)	75.1±5.6 80 (60-90)	0.215
Nabız Sayısı (atım/dakika)**	81.4±7.3 82 (64-96)	79.6±8 78 (64-118)	0.044
Epikardiyal Yağ Dokusu Kalınlığı (mm)**	3.84±1.84 3 (1-8)	2.60±1.2 2 (1-6)	<0.001
* Student's t testi uygulanmıştır. ** Mann-Whitney U testi uygulanmıştır. (Tablodaki sonuçlar, ortalama±standart sapma ve medyan (minimum-maksimum) değerler olarak sunulmuştur).			

Tablo-5. Sigara içen ve sigara içmeyen hasta gruplarının laboratuvar verileri:

Parametre	Grup-1 (Sigara içen hastalar), n=119	Grup-2 (Sigara içmeyen hastalar), n=140	p değeri
Açlık Kan Glukozu (mg/dL)**	89.8±10.4 89 (64-124)	91±8.9 91 (72-123)	0.278
ALT (U/L)**	17.8±7.7 16 (6-41)	16.3±7.2 14 (7-46)	0.049
AST (U/L)**	19.2±4.7 20 (10-40)	19.3±5.3 18 (12-36)	0.072
Kreatinin (mg/dL)**	0.83±0.17 0.86 (0.40-1.16)	0.83±0.13 0.8 (0.52-1.25)	0.117
Total Kolesterol (mg/dL)**	167.4±44 163 (77-383)	169.6±34.6 170.5 (100-306)	0.264
HDL-Kolesterol (mg/dL)* *	43.3±10.3 43 (22-81)	50.7±11.3 49.5 (23-77)	<0.001
Trigliserid (mg/dL)**	119.2±69.1 100 (19-394)	99.2±66.6 77 (36-399)	<0.001
LDL-Kolesterol (mg/dL)**	100.3±38.8 96.2 (28.2-301.2)	99.1±29.1 99 (14.2-200.6)	0.555
TSH (mIU/L)**	1.85±0.94 1.65 (0.62-4.40)	1.85±0.87 1.63 (0.58-4.49)	0.699
CRP (mg/L)**	4.76±3.21 3.63 (0.15-18)	3.30±1.83 3.13 (0.12-12.9)	0.001
Ürik Asit (mg/dL)**	4.85±1.16 4.90 (2-9.1)	4.26±1.02 4.10 (2.2-7.1)	<0.001
WBC (10 ³ /mm ³)**	7.8±2.1 7.4 (4-13.5)	7±1.8 6.8 (3-12.2)	0.002
MPV (fL)*	10.2±0.99 10.3(6.7-12.5)	10.5±0.90 10.4 (8.2-13.4)	0.104
Platelet Sayısı (10 ³ /mm ³)**	262.1±59.6 260 (125-473)	288.5±68.7 279.5(151-491)	0.003
Nötrofil Sayısı (10 ³ /mm ³)**	4.68±1.77 4.21 (2.21-9.87)	4.12±1.53 3.81 (0.59-9.41)	0.015
Lenfosit Sayısı (10 ³ /mm ³)*	2.29±0.57 2.28 (1.24-3.99)	2.21±0.58 2.13 (0.80-4.42)	0.256

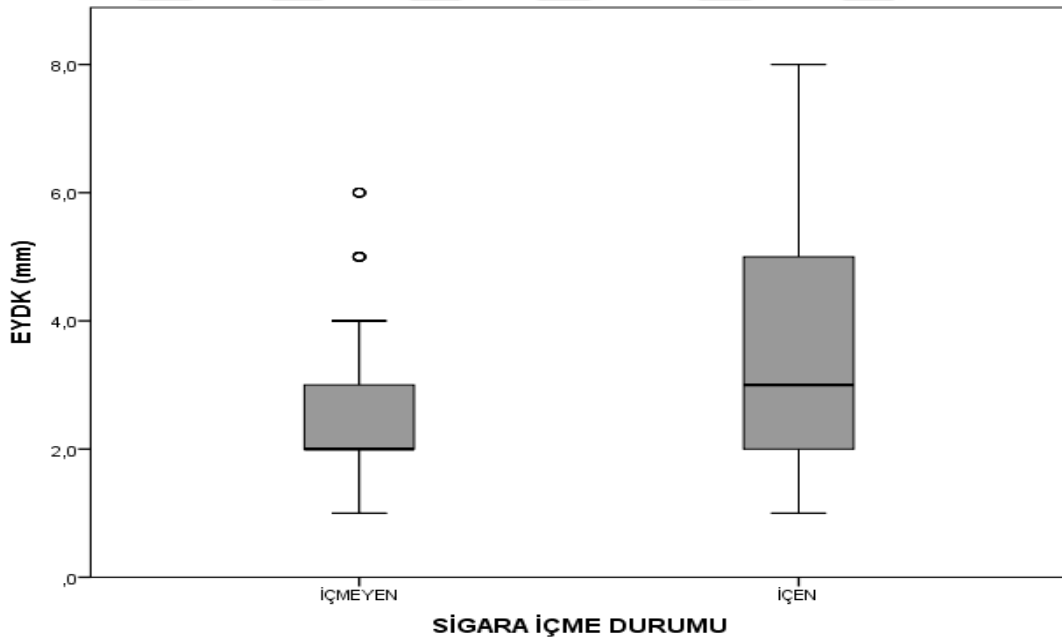
Tablo-5. Sigara içen ve sigara içmeyen hasta gruplarının laboratuvar verileri (Devamı):

Monosit Sayısı ($10^3/\text{mm}^3$)**	0.61±0.22 0.56 (0.23-1.51)	0.48±0.16 0.46 (0.16-1.04)	<0.001
MPV/Platelet Oranı**	0.04±0.01 0.04 (0.2-0.9)	0.04±0.01 0.04 (0.2-0.8)	0.051
Nötrofil/Lenfosit Oranı**	2.16±0.97 1.85 (0.69-6.16)	1.97±0.92 1.85 (0.72-6.48)	0.091
Platelet/Lenfosit Oranı**	121±39.1 114.9 (49.2-246.4)	138.8±47.8 129.2 (47.8-310.5)	0.002
Monosit/HDL Oranı**	15.1±7.6 13.2 (4.8-47.1)	10.1±4.1 9.4 (3.47-24)	<0.001

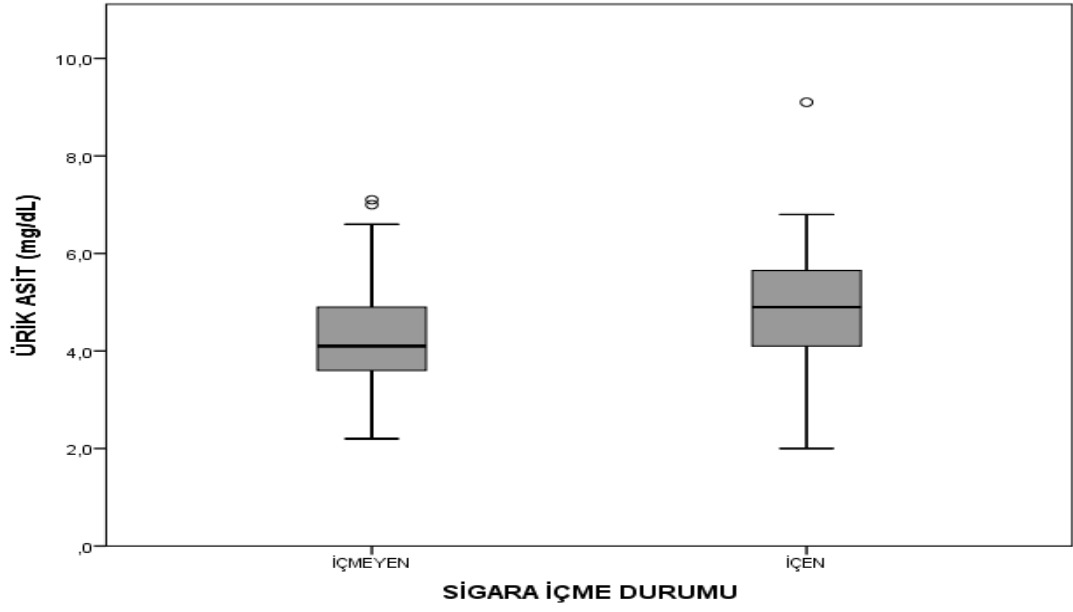
* Student's t testi uygulanmıştır.

** Mann-Whitney U testi uygulanmıştır.

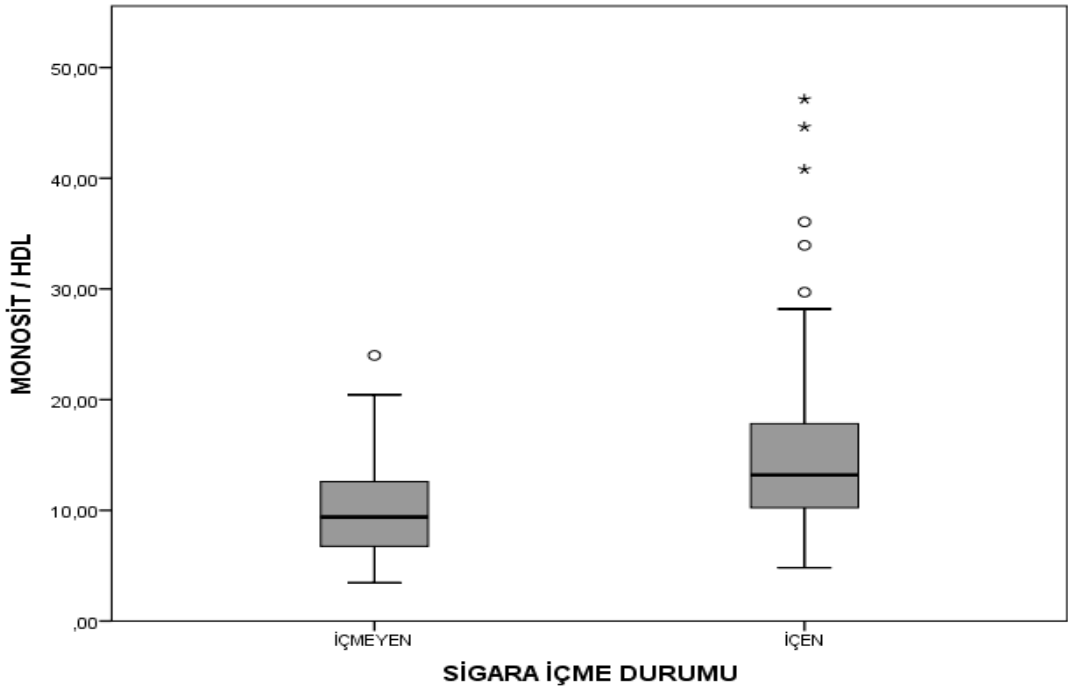
HDL; Yüksek Dansiteli Lipoprotein, LDL; Düşük Dansiteli Lipoprotein. TSH; Tiroid Stimulan Hormon, CRP; C-Reaktif Protein, WBC; Beyaz Küre Sayısı, MPV; Ortalama Trombosit Hacmi. (Tablodaki sonuçlar, ortalama±standart sapma ve medyan (minimum-maksimum) değerler olarak sunulmuştur).



Şekil-4. Sigara içen ve sigara içmeyen hasta gruplarında epikardiyal yağ dokusu kalınlığı değerlerinin dağılımı



Şekil-5. Sigara içen ve sigara içmeyen hasta gruplarında ürik asit değerlerinin dağılımı



Şekil-6. Sigara içen ve sigara içmeyen hasta gruplarında Monosit/HDL oranı değerlerinin dağılımı

Epikardiyal yağ dokusu kalınlığı ile ilişkili parametrelerin tespiti için yapılan korelasyon testi sonucunda; yaş, vücut kitle indeksi, yıl ve paket/yıl olarak sigara kullanım değerleri ile epikardiyal yağ dokusu kalınlığı arasında, orta düzeyli pozitif ilişki saptanmıştır. Bel çevresi, günlük içilen sigara sayısı, diyastolik kan basıncı, açlık kan glukozu, ALT, AST, total kolesterol, trigliserid, LDL-kolesterol, CRP, ürik asit, MPV, platelet sayısı, platelet/lenfosit oranı değerleri ile epikardiyal yağ dokusu kalınlığı arasında ise, değişik oranlarda ve zayıf düzeyli anlamlı korelasyon tespit edilmiştir (Tablo-6).

Epikardiyal yağ dokusu kalınlığını öngördüren faktörleri belirlemek için, korelasyon analizinde anlamlı bulunan parametreler, lineer regresyon analizine dahil edilmiştir. Aralarında yüksek korelasyon bulunan değişkenlerden yalnızca biri modele eklenmiştir. Yaş ve cinsiyet, biyolojik faktörler olarak modelde sabit tutulmuştur (Tablo-7).

Lineer regresyon analizi sonucunda; yaş, vücut kitle indeksi, sigara kullanımı ve CRP'nin anlamlı olarak epikardiyal yağ dokusu kalınlığı için belirleyici olduğu görülmüştür. Epikardiyal yağ dokusu kalınlığını; yaştaki 1 birimlik artışın 0.075 mm, vücut kitle indeksindeki 1 birimlik artışın 0.172 mm, CRP'deki 1 birimlik artışın 0.139 mm artırdığı sonucuna varılmıştır. Sigara kullanımının epikardiyal yağ dokusu kalınlığı üzerindeki etkisinin, 0.815 mm olduğu belirlenmiştir. Erkek cinsiyete sahip olmanın ise, epikardiyal yağ dokusu kalınlığını 0.221 mm azalttığı saptanmıştır. Bahsedilen değişkenlerle, epikardiyal yağ dokusu kalınlığındaki değişimin %62.3'ü açıklanabilmektedir ($R^2=0.623$, düzeltilmiş $R^2=0.615$)(Tablo-7).

Tablo-6. Epikardiyal yağ dokusu kalınlığı ile anlamlı ilişki gösteren parametrelere ait korelasyon analizi

Parametreler	Korelasyon katsayısı (r _s)	p değeri
Yaş (yıl)	0.577	<0.001
Vücut Kitle İndeksi (kg/m ²)	0.410	<0.001
Bel çevresi(cm)	0.329	<0.001
Günlük İçilen Sigara Sayısı (adet)	0.339	<0.001
Sigara Kullanım Süresi (yıl)	0.467	<0.001
Paket/ Yıl Olarak Sigara Kullanımı	0.443	<0.001
Diyastolik Kan Basıncı (mmHg)	0.154	0.013
Açlık Kan Glukozu (mg/dL)	0.152	0.015
ALT (U/L)	0.169	0.006
AST (U/L)	0.143	0.021
Total Kolesterol (mg/dL)	0.282	<0.001
Trigliserid (mg/dL)	0.263	<0.001
LDL-Kolesterol (mg/dL)	0.294	<0.001
CRP (mg/L)	0.398	<0.001
Ürik Asit (mg/dL)	0.163	0.009
MPV (fL)	- 0.153	0.014
Platelet Sayısı (10 ³ /mm ³)	- 0.141	0.023
Platelet/Lenfosit Oranı	- 0.151	0.015
p değeri<0,05 olan durumlarda korelasyonla ilgili yorum yapmak için r_s şu şekilde yorumlanır: r_s: 0.00-0.19: İlişki yok ya da önemsenmeyecek derecede düşük ilişki 0.20-0.39: Zayıf ilişki 0.40-0.69: Orta düzeyde ilişki 0.70-0.89: Kuvvetli ilişki 0.90-1.00: Çok kuvvetli ilişki Değerlerin başındaki artı ya da eksi işareti, ilişki yönünü belli eder (Pozitif korelasyon ya da negatif korelasyon).		

Tablo-7. Lineer regresyon analizi sonucuna göre epikardiyal yağ dokusu kalınlığı artışı ile ilişkili parametreler

Parametreler	Regresyon katsayısı	Standart hata	p değeri
Sabit Terim	-3.875	0.737	<0.001
Yaş (yıl)	0.075	0.006	<0.001
Cinsiyet	-0.221	0.152	0.148
Vücut Kitle İndeksi (kg/m ²)	0.172	0.035	<0.001
Sigara Kullanmak	0.815	0.133	<0.001
CRP (mg/L)	0.139	0.026	<0.001
R^2 (Açıklayıcılık katsayısı) = 0.623, düzeltilmiş R^2 = 0.615.			

5- TARTIŞMA

Yaptığımız çalışmada temelde iki önemli bulgu tespit edilmiştir. İlk olarak, sigaranın hem epikardiyal yağ dokusu kalınlığı hem de çeşitli parametreler ve inflamasyon üzerine etkileri ile ilgili sonuçlara ulaşılmıştır. İkinci olarak ise, epikardiyal yağ dokusu kalınlığı ile ilişkili değişkenler belirlenmiş ve epikardiyal yağ dokusu kalınlık artışına en çok neden olabilecek başlıca faktörler ortaya konulmuştur.

Çalışmamızda, sigara kullanan kişilerin epikardiyal yağ dokusu kalınlığının sigara kullanmayan kişilere göre arttığı ve iki grup arasında istatistiksel olarak belirgin düzeyde anlamlı fark olduğu belirlenmiştir. Ayrıca sigara kullanan kişiler ile sigara içmeyen kişilerin karşılaştırılması sonucu; nabız sayıları, HDL-kolesterol, trigliserid, ürik asit, monosit sayısı, Monosit/HDL oranı, CRP, WBC, platelet/lenfosit oranı, trombosit sayısı, nötrofil sayısı ve ALT değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur.

Çalışmamızda, epikardiyal yağ dokusu kalınlığının; yaş, vücut kitle indeksi, bel çevresi, günlük içilen sigara sayısı, yıl ve paket/yıl olarak sigara kullanım değerleri, diyastolik kan basıncı, açlık kan glukozu, ALT, AST, total kolesterol, trigliserid, LDL-kolesterol, CRP, ürik asit, MPV, trombosit sayısı, platelet/lenfosit oranı ile ilişkisi ortaya konulmuştur. Ayrıca epikardiyal yağ dokusu kalınlık artışının ana belirleyicilerinin başta sigara kullanmak olmak üzere; yaş, cinsiyet, vücut kitle indeksi ve CRP olduğu ortaya konulmuştur.

Sigara, solunum sisteminde mukus miktarını, polimorfonükleer lökositleri, monositleri artırması yanında proteolitik dengeyi bozar. Sigara içen kişilerde solunum yollarına fazla miktarda oksidan madde gider. Tüm bu nedenlerle sigara;

akciğerlerde hava yolu hasarına yol açar, amfizeme ve KOAH'a neden olur. Sigara; astım, tüberküloz, kronik bronşit, idiyopatik pulmoner fibrozis gibi solunumsal patolojilerle de ilişkilidir. Sigara kullanımı, mesleki akciğer hastalığı ve mesleki akciğer kanseri riskinin artmasına da yol açabilir(28-31).

Sigara hem klinik ateroskleroz hem de subklinik ateroskleroz ile yakından ilişkilidir. Sigara; ani ölüm, kardiyak aritmi, akut miyokard infarktüsü gelişme riskinin artmasına neden olur. Sigara, periferik ve koroner arterlerde endotel hasarına ve disfonksiyonuna yol açar. Endotel disfonksiyonu, ateroskleroza ve tromboza neden olur. Sigara, trombolitik kapasiteyi azaltır. Sigara; insülin direncini artırması, lipid metabolizmasına etki etmesi ve lipid profilinde anormalliklere yol açmasıyla da ateroskleroza hızlandırır(29, 32, 33).

Sigara; lökosit kemotaksisinin ve immünglobülin üretiminin azalmasına neden olur. Sigara, potansiyel olarak zararlı olabilecek reaktif oksijen türleri, serin proteazlar, kollajenazlar, proinflamatuvar sitokinlerin salınımını artırır ve inflamatuvar durum daha da güçlenir. Sigaranın romatoid artrit, multipl skleroz gibi inflamasyonun rol aldığı birçok hastalık üzerinde olumsuz etkisi mevcuttur(118).

Uğur ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, sigara kullanımının inflamasyona etkileri değerlendirilmiş ve sigara içen kişilerde inflamatuvar bir belirteç olan IL-6 ve vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) düzeylerinin arttığı, antiinflamatuvar bir belirteç olan IL-10 düzeylerinin ise azaldığı belirlenmiştir(119).

Epikardiyal yağ dokusu, kalp yüzeyinin %80 kadarlık bölümünü kaplar. Epikardiyal yağ dokusu; kalbi mekanik olarak korur, kalbin enerji ihtiyacının karşılamasına destek sağlar. Bunun yanında endokrin fonksiyonları da bulunan epikardiyal yağ dokusu, salgıladığı hormonlarla aktif bir dokudur. Ayrıca epikardiyal

yağ dokusundan sitokinler ve inflamatuvar mediatörler de salgılanır. Bu mediatörler, ateroskleroza yol açabilir(2). Epikardiyal yağ dokusu ile miyokard arasında ayırıcı bir fasya tabakası bulunmamasından dolayı, epikardiyal yağ dokusundan salınan sitokinlerin ve serbest yağ asitlerinin miyokarda geçişinde engelleyici bir durum yoktur. Bu da, epikardiyal yağ dokusunun ateroskleroza neden olabileceğini göstermektedir. Yani, epikardiyal yağ dokusu, miyokard ve koroner arterleri direkt olarak etkileyebilecek bir inflamatuvar mediatör kaynağıdır(47, 50, 51).

Epikardiyal yağ dokusu hücreleri; hipertansiyonu, metabolik sendromu, koroner arter hastalığı olanlarda ve obez bireylerde adinopektin üretimini bozulmasına neden olurken, leptin üretimini artırır. Adinopektin'in azalması sonucunda, endotel disfonksiyonu, sistemik inflamasyon ve oksidatif strese artış ortaya çıkar. Leptin artışı ise, inflamatuvar sitokinlerin salınımı, lipid düzeylerinde olumsuz değişikliklerle endotelde aterojenik değişikliklere neden olur(45-47).

Epikardiyal yağ dokusunun, karotis intima media kalınlığı (CIMT) ve karotis plakları ile ilişkili olması ise, epikardiyal yağ dokusunun subklinik ateroskleroz riskinin belirlenmesi amacıyla da kullanılabileceğini ortaya koymaktadır(54, 55).

Metabolik sendromun temelinde obezite ve insülin direnci bulunmaktadır. Visseral yağlanmanın göstergelerinden biri olan epikardiyal yağ dokusu kalınlığı, metabolik sendrom bileşenleriyle ilişkilidir. Epikardiyal yağ dokusu ile kan basıncı, trigliserid düzeyi, HDL ve açlık kan şekeri arasında anlamlı bağlantı bulunmaktadır. Yapılan bir çalışmada metabolik sendromu olan kişilerde ortalama epikardiyal yağ dokusu kalınlığı ortalama 7.5 mm seviyesinde saptanmıştır(57). Iacobellis ve arkadaşlarınca yapılan çalışmada; erkeklerde 9.5 mm'nin üstünde ve kadınlarda 7.5 mm'nin üzerinde epikardiyal yağ dokusu kalınlığının metabolik sendrom ile ilişkili

olduğunu tespit edilmiştir(120). Ayrıca epikardiyal yağ dokusu kalınlığının 12.4 mm'nin üzerinde olmasının ise; hipertansiyon, hiperglisemi, dislipidemi dahil olmak üzere metabolik sendromun en az iki ögesiyle bağlantı olduğu saptanmıştır(121).

Bizim çalışmamızda da; epikardiyal yağ dokusu kalınlığı ile bel çevresi, diyastolik kan basıncı, açlık kan glukozu, total kolesterol, trigliserid, LDL-kolesterol değerleri arasında değişik oranlarda ve anlamlı korelasyon tespit edilmiştir.

Epikardiyal yağ dokusu kalınlığı; yaş, vücut kitle indeksi, cinsiyet ve etnik kökenle ilişkilidir. Yaşlanmayla, özellikler kadınlarda yağ kütlesinin artmasına bağlı olarak, 65 yaş üstünde epikardiyal yağ dokusu kalınlığı, %22 kadar artar. Obezite, epikardiyal yağ dokusu kalınlığını artırır. Vücut kitle indeksi 27 kg / m²'nin üzerinde olan kişilerin epikardiyal yağ dokusu kalınlığının, vücut kitle indeksi 27 kg / m²'nin altında olanlara göre iki kat daha fazla olduğu belirlenmiştir. Epikardiyal yağ dokusu kalınlığının kadınlarda daha fazla riskle ilişkili olduğuna dair çeşitli yayınlar bulunmakla birlikte, henüz bu konuda fikir birliğine varılamamıştır. Perikardiyal yağ dokusu kalınlığının erkeklerde daha fazla olduğunun gösterilmesi, epikardiyal yağ dokusu kalınlığının da erkeklerde daha fazla olabileceğini düşündürmektedir. Etnik köken ve epikardiyal yağ dokusu kalınlığı ilişkisi üzerinde literatürde çok fazla çalışma bulunmamakla beraber, siyah ırkta abdominal obezitenin ve dolayısıyla visseral yağlanmanın daha az görülmesi nedeniyle, epikardiyal yağ dokusu kalınlığının siyah ırkta, daha az olacağı düşünülebilir(47-49).

Çalışmamızda literatürle uyumlu olarak; epikardiyal yağ dokusu kalınlığı ile yaş ve vücut kitle indeksi arasında, orta düzeyli pozitif ilişki saptanmıştır. Çalışmamızdaki parametrelerle yapılan lineer regresyon analizi sonucunda ise, epikardiyal yağ dokusu kalınlığını; yaştaki 1 birimlik artışın 0.075 mm, vücut kitle

indeksindeki 1 birimlik artışın 0.172 mm artırdığı sonucuna varılmıştır. Erkek cinsiyete sahip olmanın ise, epikardiyal yağ dokusu kalınlığını 0.221 mm azalttığı saptanmıştır. Çalışmamızda sigara kullanımı ve CRP'nin de anlamlı olarak epikardiyal yağ dokusu kalınlığı için belirleyici faktörler olduğu tespit edilmiştir. Sigara kullanımının epikardiyal yağ dokusu kalınlığı üzerindeki etkisinin, 0.815 mm olduğu belirlenmiştir. CRP'deki 1 birimlik artışın ise, epikardiyal yağ dokusu kalınlığını, 0.139 mm artırdığı sonucuna varılmıştır. Bahsedilen değişkenlerle yapılan lineer regresyon analizine göre, epikardiyal yağ dokusu kalınlığındaki değişimin %62,3'ünün açıklanabileceği belirlenmiştir ($R^2=0.623$, düzeltilmiş $R^2=0.615$).

Hem sigaranın hem de epikardiyal yağ dokusu kalınlığının, inflamasyonla ve aterosklerozla olan yakın ilişkisi düşünüldüğünde, sigara içen kişilerde epikardiyal yağ dokusu kalınlığının artacağı sonucuna varılabilir. Çalışmamızda bu düşüncüyü destekleyecek şekilde, sigara içen kişilerde, epikardiyal yağ dokusu kalınlığının arttığı belirlenmiştir. Ayrıca sigara içen kişiler ile sigara içmeyen kişilerin epikardiyal yağ dokusu kalınlıkları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır. Çalışmamızda; yıl ve paket/yıl olarak sigara kullanımı ile epikardiyal yağ dokusu kalınlığı arasında orta düzeyli pozitif ilişki saptanırken, epikardiyal yağ dokusu kalınlığı ile günlük içilen sigara sayısı arasında ise, zayıf düzeyli korelasyon tespit edilmiştir.

Protrombotik ve aterojenik etkileri bulunan hs-CRP; sağlıklı kişilerde kardiyovasküler hastalık riskini tahmin etmek için kullanılabilir. Ayrıca hs-CRP seviyelerindeki artış birçok patolojiyle ilişkilendirilmiştir. Bunlardan bazıları olarak;

hipertansiyon riskinde ve bozulmuş glukoz toleransı ile Tip 2 Diabetes Mellitus gelişiminde ve özellikle kadınlarda inme riskinde artış sayılabilir(5, 85-87).

Sigaranın IL-6 seviyelerini artırdığı ve CRP artışının başlıca IL-6 etkisiyle gerçekleştiği, sigaranın ve CRP'nin inflamasyonla olan bağlantısı, ayrıca sigaranın ve özellikle hs-CRP'nin ateroskleroz ile yakın ilişkisi düşünüldüğünde, sigara kullanımı ile hem CRP hem de hs-CRP seviyelerinde artış olacağı sonucuna varılabilir. Bu sonucu destekleyecek şekilde, Rom ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada; paket/yıl olarak sigara kullanım süresi ile CRP düzeyleri arasında pozitif yönde ilişki bulunmuştur(122). Sigara kullanımı ile CRP seviyeleri arasında bağlantı olduğunu gösteren çalışmalar vardır(123-125). Sigara kullanımı ile artan hs-CRP'nin ise, renal vasküler geçirgenliği doğrudan etkilediği, glomerüllerin hiperfiltrasyonuna neden olduğu ve sonuçta proteinüri oluşmasında rol oynadığı belirlenmiştir(124). (125). Yine Alyan ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada; günlük içilen sigara sayısı ve sigara kullanım süresi ile hs-CRP arasında pozitif ilişki saptanmıştır(126). Bizim çalışmamızda da, literatürle uyumlu şekilde, sigara içen kişilerde CRP değerlerinin arttığı belirlenmiştir. Ayrıca çalışmamızda sigara içen kişiler ile sigara içmeyenlerin CRP değerleri arasında, istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmiştir.

Trombositler; koagülasyonda, trombozda, inflamasyonda, aterosklerozda önemli etkileri olan cisimleri üretirler ve salgılarlar(90). Sigara; trombositlerin adezyonunu, aktive olmasını ve agregasyonlarını artırır, çünkü sigara hem akut hem de kronik olarak siklooksijenaz enzimini inhibe eder ve böylece trombosit adezyon ve agregasyonunun inhibitörü olan prostasiklin sentezi azalır. Ayrıca siklooksijenaz enziminin inhibe olmasıyla beraber tromboksan sentezi artar. Kronik sigara kullanıcısı olanlarda trombositlerin aktivitesi artış göstermekle beraber, yaşam

süreleri azalır. Sigara; akut tromboz oluşması, damar lümeninin tıkanması, hiperkoagülabilité süreci ile ilişkilidir(32, 127-130). Trombositlerle ilgili parametreler içinde en sık kullanılanları, trombosit sayısı ve MPV'dir. MPV, trombositlerin büyüklüğünü ve kemik iliğinin cevabını gösterir. Ayrıca MPV, trombositlerin aktivitesinin ve fonksiyonlarının göstergesidir. MPV, inflamasyonu gösteren parametrelerdendir. Düşük dereceli inflamasyonun olduğu durumlarda MPV düzeyi artarken, yüksek dereceli inflamasyonla giden durumlarda MPV düzeyi azalır(90-94). MPV ile trombosit sayısı, ters orantılıdır ve böylece trombosit kütlesi aynı kalır. Aktif inflamasyonda pro-inflamatuar sitokinler, kemik iliğini baskılayarak megakayopoezi etkiler ve trombosit hacmi küçülebilir ve aktif inflamasyonda MPV değeri düşerken, trombosit sayısı yüksek olarak saptanır(90, 93, 94). MPV ve Plt'nin birbirleriyle ve inflamasyonla olan ilişkileri düşünüldüğünde, MPV/Plt oranının inflamatuvar bir belirteç olarak kullanımının anlamlı olacağı ortaya çıkmaktadır.

Literatürde, sigaranın trombosit sayısı, MPV ve MPV/Plt değerleri üzerine etkileri ile ilgili yapılan çalışmalarda, farklı sonuçlar saptanmıştır. Kutlu ve Demirbaş tarafından yapılan ve sigara içen kişilerle sigara içmeyenlerin karşılaştırıldığı çalışmada; sigara içenlerde MPV değerlerinin yüksek olduğu ancak trombosit sayısının azaldığı tespit edilmiştir(131). Yine Gümüş ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada; sigara içen kişilerle sigara içmeyenler karşılaştırılmış ve sigara içen kişilerde MPV'nin arttığı ancak trombosit sayısının azaldığı saptanmıştır. Ayrıca sigara içen grupta, MPV / Plt oranının arttığı tespit edilmiştir(132). Yılmaz ve Kayaanççek tarafından yapılan bir çalışmada, sigara içen kişilerle sigara içmeyenler arasında trombosit sayıları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık olmadığı ortaya çıkmıştır(133). Çekici ve arkadaşlarınca yapılan bir çalışmada da

sigara içen kişiler ile sigara içmeyenler kıyaslanmıştır. Sigara içen kişiler ile sigara içmeyenler arasında trombosit sayısı ve MPV değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır(134). Ghahremanfard ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada ise; sigara içen kişilerde trombosit sayının, sigara içmeyenlere göre daha yüksek olduğu belirlenmiştir. Sigara içenler ile sigara içmeyenler arasında MPV değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmemiştir(135). Yasue ve arkadaşlarınca yapılan bir çalışmada da; sigara içen kişilerde trombosit sayısı yüksek saptanmıştır(125).

Çalışmamızda sigara içen kişilerde trombosit sayısının sigara içmeyenlere göre daha düşük olduğu belirlenmiş ve sigara içenlerle sigara içmeyenlerin trombosit sayıları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık olduğu tespit edilmiştir. Bununla birlikte çalışmamızda sigara içen kişiler ile sigara içmeyenler arasında MPV değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır. Ayrıca çalışmamızda, sigara kullanımı ile MPV/Plt oranı arasında da anlamlı farklılık saptanmamıştır.

Lökositlerin %60 kadarlık kesimini oluşturan nötrofiller, mikroorganizmalarla ilk olarak karşılaşan hücrelerdir, organizmaların vücuda girmesinden sonra birkaç saat içinde enfeksiyon bölgesine göç ederler ve esas görevleri fagositozudur(96, 99). Lenfositler, kazanılmış bağışıklık sisteminde yer alır ve doğuştan gelen bağışıklık sisteminde bulunan granülositlerden farklı şekilde, lenfositlerin etkilerini gösterebilmeleri için, olgunlaşma sürecinden geçerek hedef molekülü ya da patojeni tanımları gerekir. (98, 100).

Sistemik inflamasyonlarda nötrofil sayısı artış gösterir. Lenfosit sayısı ise, hücrel bağışıklığın bozulduğu durumlarda azalır. Bu nedenle nötrofil sayısının

lenfosit sayısına oranı (NLO); sistemik inflamasyona karşı, hücrel bağışıklığın verdiği cevabın göstergesi olarak değerlendirilebilecek inflamatuvar bir belirteçtir. İnflamasyon durumlarında trombosit sayısının artması ve lenfosit sayısının azalması nedeniyle trombosit sayısının lenfosit sayısına oranı (PLO) da inflamatuvar bir belirteç olarak kullanılmaktadır(94, 103).

Sigara içen kişiler ile sigara içmeyen kişilerin WBC sayılarının, WBC içerisindeki parametrelerin ve NLO, PLO değerlerinin karşılaştırıldığı birçok çalışma yapılmıştır. Cho ve arkadaşlarınca yapılan, büyük ve popülasyon temelli kesitsel bir çalışmada; sigara içenlerde WBC sayılarının arttığı belirlenmiştir. Ayrıca, sigara kullanımı arttıkça WBC sayısının da arttığı ve sigarayı bırakmış olan kişilerde bile WBC sayısındaki yüksekliğin birkaç yıl devam ettiği ortaya konulmuştur(136). Kawada tarafından yapılan bir çalışmada da; sigara içen kişilerde WBC sayılarının, sigara içmeyenlere göre yüksek olduğu ve sigaranın bırakılmasından sonraki birkaç yılda da WBC sayılarındaki yüksekliğin devam ettiği saptanmıştır(137). Higuchi ve arkadaşlarının yaptığı, sağlıklı kişilerin bulunduğu ve büyük bir popülasyonun yer aldığı çalışmada; yüksek WBC sayısını etkileyen en önemli faktörün, sigara içmek olduğu ve sigara bırakıldıktan sonra bir yıl içinde WBC sayısının normale döndüğü belirlenmiştir. Ayrıca sigara içen kişilerde nötrofil, lenfosit, monosit sayısı gibi WBC komponentlerinin de arttığı tespit edilmiştir(138). Kutlu ve Demirbaş tarafından yapılan ve sigara içen kişilerle sigara içmeyenlerin karşılaştırıldığı çalışmada; sigara içenlerde WBC değerinin yüksek olduğu tespit edilmiştir(131). Gümüş ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada; sigara içen kişilerle sigara içmeyenler karşılaştırılmış ve sigara içen kişilerde WBC, nötrofil, lenfosit sayılarının arttığı belirlenmiştir. Ayrıca sigara içen grupta, NLO'nun arttığı, PLO'nun azaldığı tespit

edilmiştir(132). Yılmaz ve Kayaek tarafından yapılan bir çalışmada yine sigara içen kişiler ve sigara içmeyenler karşılaştırılmış ve sigara içenlerde WBC ve monosit sayısı değerlerinin arttığı ortaya çıkmıştır(133). ekici ve arkadaşlarınca yapılan bir çalışmada da sigara içen kişiler ile sigara içmeyenler kıyaslanmıştır. Sigara içenlerde; WBC, nötrofil, monosit sayılarının ve NLO'nun arttığı belirlenmiştir. Paket/yıl olarak sigara kullanımı ile nötrofil sayısı, monosit sayısı, NLO değerleri arasında pozitif korelasyon bulunmuştur. Sigara içen kişiler ile sigara içmeyenler arasında lenfosit sayısı değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır(134). Yasue ve arkadaşlarınca yapılan bir çalışmada; sigara içen kişilerde WBC, lenfosit sayısı, nötrofil sayısı değerleri yüksek saptanmıştır(125).

Çalışmamızda, literatüre uygun şekilde, sigara içen kişilerde WBC, nötrofil sayısı ve monosit sayısı değerlerinin arttığı, PLO değerinin azaldığı ve sigara içen kişilerle sigara içmeyenlerin WBC, nötrofil sayısı, monosit sayısı ve PLO değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık olduğu tespit edilmiştir. Çalışmamızda, sigara içenler ile sigara içmeyenler arasında lenfosit sayısı ve NLO değerleri açısından ise, istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır. Lenfositlerin, hücresel bağışıklığın bir göstergesi olduğu, NLO'nun ise sistemik inflamasyona karşı hücresel bağışıklığın cevabı olduğu düşünüldüğünde; sigara içen kişilerle sigara içmeyenler arasında lenfosit sayısı ve NLO değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık çıkmamasının, çalışmamıza alınan kişilerin hücresel bağışıklıklarını etkileyecek herhangi bir hastalıklarının bulunmamasına bağlı olabileceği düşünülmüştür.

Trigliserid zengin lipoproteinler grubunda, çok düşük dansiteli lipoproteinler (VLDL) ve şilomikronlar yer alırken, kolesterol zengin lipoproteinler grubunda

düşük dansiteli lipoproteinler (LDL) ve yüksek dansiteli lipoproteinler (HDL) bulunur. HDL, kandaki bulunan kolesterolün %20-30 kadarını karaciğere taşır ve ateroskleroza karşı koruyucu rol oynar. HDL, antioksidan ve antiinflamatuvar etkiler göstermesiyle de aterogenezi engeller. HDL; antitrombotik, vazodilatör ve endotel onarıcı özellikler de gösterir. HDL, plazmadaki kolesterolün %60-70'ini taşıyan, total kolesterolün önemli bir göstergesi olan ve ateroskleroz ile yakından ilişkili LDL'nin oksidasyonunu da inhibe eder ve makrofajların arter duvarına yapışmalarını engeller(4). Trigliserid, HDL seviyeleri ve trigliserid/HDL oranı ise, önemli aterojenik göstergelerdir. HDL değerinin erkeklerde, 40 mg/dL'nin ve kadınlarda 46 mg/dL'nin altında olması, yine trigliserid değerinin 150 mg/dl'nin üzerinde olması, artmış kardiyovasküler risk artışının göstergeleridir(106). Söğüt ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada; koroner aterosklerotik lezyonların varlığının en iyi biyokimyasal göstergesinin trigliserid / HDL oranı olduğu tespit edilmiştir(139).

Monosit/HDL oranı ise; monositlerin, inflamasyonda ve ateroskleroz süreçlerde yer alması, HDL'nin ise, antiinflamatuvar, antioksidan, antitrombotik ve ateroskleroza karşı koruyucu etkileri olması nedeniyle, inflamatuvar bir belirteç olarak kullanılmaktadır(3, 4).

Sigara ile ateroskleroz ve inflamasyonunun yakın ilişkisi düşünüldüğünde; sigara içen kişilerde HDL değerlerinin azalacağı, trigliserid ve monosit/HDL oranı değerlerinin artacağı sonucuna varılabilir. Çeşitli yayınlarda da bu düşüncüyü destekleyecek sonuçlara ulaşılmıştır.

Kutlu ve Demirbaş tarafından yapılan ve sigara içen kişilerle sigara içmeyenlerin karşılaştırıldığı çalışmada; sigara içenlerde trigliserid değerlerinin yüksek olduğu ancak HDL değerlerinin azaldığı tespit edilmiştir. Sigara içen ve

sigara içmeyen kişiler arasında total kolesterol ve LDL değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır(131). Yılmaz ve Kayañççek tarafından yapılan bir çalışmada sigara içenlerde monosit/HDL oranının anlamlı derecede yüksek olduğu tespit edilmiştir. Ayrıca sigara içenlerde trigliserid değerlerinin arttığı ancak HDL değerinin azaldığı belirlenmiştir. Sigara içen kişilerle sigara içmeyenler arasında total kolesterol ve LDL değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık olmadığı ortaya çıkmıştır(133). Çekici ve arkadaşlarınca yapılan bir çalışmada da, sigara içenlerde HDL'nin azaldığı, trigliserid ve LDL değerlerinin arttığı belirlenmiştir. Paket/yıl olarak sigara kullanımı ile trigliserid, LDL, total kolesterol değerleri arasında pozitif korelasyon ve paket/yıl olarak sigara kullanımı ile HDL arasında negatif korelasyon bulunmuştur. Sigara içen kişiler ile sigara içmeyenler arasında total kolesterol değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır(134). Yasue ve arkadaşlarınca yapılan bir çalışmada; sigara içen kişilerde trigliserid değerleri yüksek saptanmıştır. Sigara içenlerde HDL değerlerinin ise, düşük olduğu tespit edilmiştir. Sigara içen ve sigara içmeyenler arasında total kolesterol ve LDL değerleri arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır(125).

Bizim çalışmamızda da literatürle uyumlu şekilde, sigara içen kişilerde HDL değerlerinin azaldığı, trigliserid ve monosit/HDL oranı değerlerinin arttığı belirlenmiş ve sigara içen kişiler ile sigara içmeyenlerin HDL, trigliserid ve monosit/HDL oranı değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır. Çalışmamızda sigara içen kişiler ile sigara içmeyen kişilerin total kolesterol ve LDL değerleri arasında ise, istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmemiştir.

Sigara gibi ürik asit de inflamasyonla yakından ilifkilidir. Sistemik inflamasyonla artif gösteren ürik asit seviyeleri, CRP ve IL-6 gibi inflamatu r belirteçlerin düzeylerinin artması ile birliktelik gösterir(140).

Primer hiper risemili asemptomatik genç hastalarla yapılan bir çalışmada; ürik asit kaynaklı oksidatif stresin, hiper risemili hastalarda inflamasyon için risk oluşturacağı ortaya konulmuş ve ürik asit seviyeleri arttıkça, oksidatif stres ve inflamasyonun da daha fazla olduğu belirlenmiştir. Sonuçta, oksidatif stres ile inflamasyon arasında ilifki olduğu g r lm şt r. Yine IL-6 ve TNF-alfa seviyelerinin de artmış ürik asit seviyeleri ile birliktelik gösterdiği belirlenmiştir(141). Başka bir çalışmada; astımlı hastalarda ürik asit değerleri ile astımın şiddeti, astım alevlenmelerinin sayısı ve sigara içme indeksi (paket/yıl olarak sigara kullanımı) arasında önemli pozitif ilifki izlenmiştir(140). Sigara içenlerde subklinik koroner ateroskleroz oluşumu değerlendirildiği bir çalışmada; sigara içen kişilerdeki ürik asit düzeylerinin sigara içmeyenlere göre oldukça yüksek olduğu saptanmıştır(142). Pekmez ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada; sigara dumanına maruz bırakılan sıçanların 60 gün sonraki değerlendirmesinde, ürik asit düzeylerinin arttđı tespit edilmiştir(143).

Bizim  alışmamızda da sigara kullanımı ile ürik asit değerleri arasında pozitif korelasyon ve istatistiksel olarak anlamlı ilifki tespit edilmiştir.

Sigara, içeriğindeki nikotinin etkisiyle katekolaminlerin düzeylerini artırır. Sigaranın katekolaminlerin düzeyini artırması ve sempatik sinir sistemini uyarması sonucunda kalbin oksijen ihtiya ı, miyokard kasılması, kalp atım hızı ve kan basıncı artar(32). Cımbız ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada; sigara içilmesinden hemen sonra kalp atım hızı ve kan basıncı değerlerinin 0-5 yıl arası ve 6-9 yıl arası sigara

kullanan bireylerde istatistiksel olarak anlamlı olarak arttığı ancak 10 yıl ve üzeri sigara kullanan bireylerde sadece kalp atım hızı değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı artış olduğu tespit edilmiştir. Sigara içilmesinden 5 dakika sonra; 0-5 yıl arası sigara kullanan hastaların kalp atım hızı ve kan basıncı değerlerinin, 6-9 yıl arası ve 10 yıl üzeri sigara kullanan hastaların sadece kalp atım hızlarının sigara içilmesi öncesine göre yüksek olduğu belirlenmiştir. Uzun süre sigara kullanan kişilerde kan basıncı değerlerinde anlamlı değişiklikler ortaya çıkmamasının, vücudun sigaraya verdiği nörokimyasal tepkilerin azalmasına bağlı olabileceği düşünülmüştür(144). Yapılan kapsamlı bir meta-analiz çalışmasında ise, sigara kullanımının, yüksek istirahat kalp atım hızı düzeyleri ile de ilişkili olduğu ve günde ortalama 20 adet sigara içen bir kişinin istirahat kalp atım hızının 7 atım/dakika kadar artacağı tespit edilmiş ancak sigara içen kişilerin kan basıncı değerlerinde ve hipertansiyon risklerinde belirgin bir farklılık ortaya çıkmamıştır(145).

Çalışmamızda da, sigara kullanan bireylerin nabız sayılarının sigara kullanmayan bireylere göre anlamlı oranda arttığı tespit edilmekle beraber, sigara kullanan bireyler ile sigara kullanmayan bireylerin sistolik kan basıncı ve diyastolik kan basıncı değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır. Bu durumun, çalışmamızın sigara içen hastalar grubuna dahil edilen kişilerin en az 5 paket/yıl sigara kullanıcısı olması ve yukarıda belirtilen yayınlarda ifade edildiği gibi, uzun süreli sigara kullanımının kalp atım hızı üzerinde değişiklikler meydana getirirken, kan basıncı değerleri üzerinde belirgin farklılığa neden olmamasına bağlı olarak ortaya çıkabileceği düşünülmüştür.

Çalışmamızın bazı kısıtlılıklarının ortaya konulması gerekmektedir. Çalışmamızda pasif sigara dumanının etkileri değerlendirilememiştir. Çalışmamızda

tüm epikardiyal yağ dokusu kalınlığı ölçümleri, aynı Kardiyoloji uzmanı tarafından yapılmakla beraber; ekokardiyografi işleminin, klinisyen bağımlı olması ve milimetrik ölçümler yapılması nedeniyle, minimal hataların gerçekleşmiş olabileceği düşünülebilir. Çalışmanın tek merkezli ve kesitsel olması nedeniyle, bulguların yorumlanmasında sebep-sonuç ilişkisi kurulamaması ve hasta sayısının tüm popülasyonu yansıtmaması da çalışmanın kısıtlılıklarındandır.



6- SONUÇ

Çalışmamızda sigaranın başta epikardiyal yağ dokusu kalınlığı olmak üzere bazı aterojenik, inflamatuvar ve metabolik belirteçlerle olan ilişkisi tespit edilmiştir. Sigara içen ve sigara içmeyen kişilerin oluşturduğu sağlıklı gruplar arasında epikardiyal yağ dokusu kalınlıkları açısından anlamlı farklılık saptanmıştır. Epikardiyal yağ dokusu kalınlığını öngördüren parametreler; sigara kullanımı, yaş, vücut kitle indeksi, CRP ve cinsiyet olarak belirlenmiştir. Epikardiyal yağ dokusu kalınlığının da birçok inflamatuvar ve aterojenik faktörle ilişkisi olduğu gösterilmiştir. Sigara içenlerde önemli düzeyde arttığı belirlenen ve non-invaziv bir yöntem olan epikardiyal yağ dokusu kalınlığı ölçümünün; inflamasyon ve ateroskleroza gösteren önemli bir belirteç olduğunu düşünmekteyiz.

Sigara içen kişilerde artmış epikardiyal yağ dokusu kalınlığı, sigaranın inflamasyon ve ateroskleroza olan yakın ilişkisi düşünüldüğünde; sigara kullanımına hiç başlanmaması veya sigaranın bırakılması konusundaki çalışmalara daha fazla önem verilmesi gerektiği açıktır.

Çalışmamız hastaneye başvuran bireylerin dahil edildiği kesitsel bir çalışmadır. Tüm toplumu yansıtan daha büyük ölçekli araştırmalarla, sigara ile epikardiyal yağ dokusu kalınlığı, inflamasyon ve ateroskleroz ilişkisinin değerlendirilmesi gerekmektedir.

7- KAYNAKLAR

1. Ambrose JA, Barua RS. The pathophysiology of cigarette smoking and cardiovascular disease: an update. *Journal of the American College of Cardiology*. 2004;43(10):1731-7.
2. Monti M, Monti A, Murdolo G, Di Renzi P, Pirro MR, Borgognoni F, et al. Correlation between epicardial fat and cigarette smoking: CT imaging in patients with metabolic syndrome. *Scandinavian cardiovascular journal : SCJ*. 2014;48(5):317-22.
3. Ghattas A, Griffiths HR, Devitt A, Lip GY, Shantsila E. Monocytes in coronary artery disease and atherosclerosis: where are we now? *Journal of the American College of Cardiology*. 2013;62(17):1541-51.
4. Mergen, H., Mergen, B.E, Tavlı, T., Öngel, K., Tavlı, V. Lipoprotein metabolizması hastalıkları ve tedavisine yaklaşım. *Türkiye Aile Hekimliği Dergisi*. 2010;14(1): 38-45.
5. Çayakar A. Sedimantasyon & CRP-Geçmişten Geleceğe. *Ege Tıp Bilimleri Dergisi*. 2019; 2(2):85-96.
6. Li Y, Chen S, Shao X, Guo J, Liu X, Liu A, et al. Association of uric acid with metabolic syndrome in men, premenopausal women and postmenopausal women. *International journal of environmental research and public health*. 2014;11(3):2899-910.
7. Tutka P, Mosiewicz J, Wielosz M. Pharmacokinetics and metabolism of nicotine. *Pharmacological reports : PR*. 2005;57(2):143-53.
8. Rodgman A, Perfetti T. *The Chemical Components of Tobacco and Tobacco Smoke*, Second Edition, 2013.
9. Hecht SS. Research opportunities related to establishing standards for tobacco products under the Family Smoking Prevention and Tobacco Control Act. Nicotine & tobacco research : official journal of the *Society for Research on Nicotine and Tobacco*. 2012;14(1):18-28.
10. Klein EG, Quisenberry AJ, Shoben AB, Thomson T, Htut S, Foraker RE, et al. Testing a Brief Web-based Intervention to Increase Recognition of Tobacco Constituents. *Tobacco regulatory science*. 2018;4(6):83-94.
11. Çalışkan Ş. Üniversite Öğrencilerinin Sigara Kullanımını Etkileyen Faktörler (Ekonometrik Bir Yaklaşım). *Uşak Üniversitesi Sosyal Bilimler Dergisi*. 2015;8(2):23-48.
12. Charlton A. Medicinal uses of tobacco in history. *Journal of the royal society of medicine*. 2004;97(6):292-6.
13. Barış, Y.İ. *Tütün Kullanımının Tarihçesi*. Erişim:04.09.2019. http://www.toraks.org.tr/userfiles/file/tutun_kullaniminin_tarihcesi-I_Baris.pdf.
14. de Micheli A. [The tobacco in the light of history and medicine]. *Archivos de cardiologia de Mexico*. 2015;85(4):318-22.

15. Musk AW, de Klerk NH. *History of tobacco and health*. Respirology (Carlton, Vic). 2003;8(3):286-90.
16. Seydioğulları M. Dünya’da Ve Türkiye’de Tütünün Tarihçesi, Üretimi, Ticareti Ve Temel Politikaları. Türk Toraks Derneği; *Tütün ve Tütün Kontrolü*. Ankara: 2009;3-20.
17. Drope J, Schluger NW. *The tobacco atlas: American cancer society*; 2018.
18. Rahi M. Human development report 2010: Changes in parameters and perspectives. *Indian journal of public health*. 2011;55(4):272-5.
19. Küresel Yetişkin Tütün Araştırması. Türkiye Halk Sağlığı Kurumu. *TC Sağlık Bakanlığı Yayın*. 2012(948).
20. World Health Organization. *WHO Report on the Global Tobacco Epidemic*, 2017.
21. Jha P. Avoidable Deaths from Smoking: A Global Perspective. *Public Health Reviews*. 2011;33(2):569-600.
22. Jha P, Ramasundarahettige C, Landsman V, Rostron B, Thun M, Anderson RN, et al. 21st-Century Hazards of Smoking and Benefits of Cessation in the United States. *New England Journal of Medicine*. 2013;368(4):341-50.
23. Erbaydar, N. P. (2009). Hastalık Yüğü Kavramı ve Hesaplanmasında Kullanılan Ölçütler ve Daly Kavramına Kısa Bakış. *Hacettepe Üniversitesi Toplum Hekimliği Bülteni*, 28(1), 20 – 21.
24. Smoking prevalence and attributable disease burden in 195 countries and territories, 1990-2015: a systematic analysis from the *Global Burden of Disease Study 2015*. *Lancet (London, England)*. 2017;389(10082):1885-906.
25. Thun MJ, Carter BD, Feskanich D, Freedman ND, Prentice R, Lopez AD, et al. 50-year trends in smoking-related mortality in the United States. *The New England journal of medicine*. 2013;368(4):351-64.
26. Warren GW, Cummings KM. Tobacco and lung cancer: risks, trends, and outcomes in patients with cancer. *American Society of Clinical Oncology educational book American Society of Clinical Oncology Annual Meeting*. 2013:359-64.
27. Kroll ME, Murphy F, Pirie K, Reeves GK, Green J, Beral V. Alcohol drinking, tobacco smoking and subtypes of haematological malignancy in the UK Million Women Study. *British journal of cancer*. 2012;107(5):879-87.
28. Yıldız L, Kılıç H. Sigaranın Klinik Ve Biyokimyasal Etkileri. *Türkiye Klinikleri Tıp Bilimleri Dergisi*; 2000;20(5): 306-312.
29. National Center for Chronic Disease P, Health Promotion Office on S, Health. Reports of the Surgeon General. The Health Consequences of Smoking-50 Years of Progress: A Report of the Surgeon General. Atlanta (GA): *Centers for Disease Control and Prevention (US)*; 2014.
30. Karlıkaya, C., Öztuna, F., Solak, Z.A, Özkan, M., Örsel, O. Tütün kontrolü. *Toraks Dergisi*. 2006;7(1):51-64.
31. Karlıkaya C. Sigara ve meslek. *Solunum*. 2004; 6(6): 262-75

32. Centers for Disease C, Prevention, National Center for Chronic Disease P, Health P, Office on S, Health. Publications and Reports of the Surgeon General. How Tobacco Smoke Causes Disease: The Biology and Behavioral Basis for Smoking-Attributable Disease: A Report of the Surgeon General. Atlanta (GA): *Centers for Disease Control and Prevention (US)*; 2010.
33. Tanrıverdi, B., Tetik, Ş.S. Aterosklerozun patofizyolojisi ve risk faktörleri. *Marmara Pharmaceutical Journal*. 2017;21(1):1-9.
34. Mobley D, Baum N. Smoking: Its Impact on Urologic Health. *Reviews in urology*. 2015;17(4):220-5.
35. Ceyhun, A.G., Bülbül, S.H. Pasif sigara içiciliği. *Türkiye Aile Hekimliği Dergisi*. 2006;10(3):123-128
36. Keskinoglu P, Aksakoğlu G. Pasif sigara içiciliğinin çocuklarda solunum sistemi üzerindeki etkileri. *Türk Pediatri Arşivi*. 2007;42(4):136-141.
37. Bilir, N., Aslan, D. Sigara Dumanından Pasif Etkilenim Ne Kadar Zararlı? *Pediatrics*. 2005;115:e7-e14.
38. Coen PG, Tully J, Stuart JM, Ashby D, Viner RM, Booy R. Is it exposure to cigarette smoke or to smokers which increases the risk of meningococcal disease in teenagers? *International Journal of Epidemiology*. 2006;35(2):330-6.
39. Türk Toraks Derneği Tütün Kontrolü Çalışma Grubu. *Sigara Bırakma Tanı Ve Tedavi Uzlaşım Raporu*. Ankara; 2014.
40. Özlü, T., Metintaş, M., Karadağ, M., Kaya, A. (2012). *Göğüs Hastalıkları El Kitabı*. Ankara: Rotatıp Kitabevi.
41. Iacobellis G. Local and systemic effects of the multifaceted epicardial adipose tissue depot. *Nature Reviews Endocrinology*. 2015;11:363.
42. Iacobellis G, Assael F, Ribaudo MC, Zappaterreno A, Alessi G, Di Mario U, et al. Epicardial fat from echocardiography: a new method for visceral adipose tissue prediction. *Obesity research*. 2003;11(2):304-10.
43. Iacobellis G, Willens HJ. Echocardiographic epicardial fat: a review of research and clinical applications. *Journal of the American Society of Echocardiography : official publication of the American Society of Echocardiography*. 2009;22(12):1311-9; quiz 417-8.
44. Wu Y, Zhang A, Hamilton DJ, Deng T. *Epicardial Fat in the Maintenance of Cardiovascular Health*. *Methodist DeBakey cardiovascular journal*. 2017;13(1):20-4.
45. Eiras S, Teixeira-Fernandez E, Shamagian LG, Fernandez AL, Vazquez-Boquete A, Gonzalez-Juanatey JR. Extension of coronary artery disease is associated with increased IL-6 and decreased adiponectin gene expression in epicardial adipose tissue. *Cytokine*. 2008;43(2):174-80.
46. Iacobellis G, Pistilli D, Gucciardo M, Leonetti F, Miraldi F, Brancaccio G, et al. Adiponectin expression in human epicardial adipose tissue in vivo is lower in patients with coronary artery disease. *Cytokine*. 2005;29(6):251-5.

47. Nagy E, Jermendy AL, Merkely B, Maurovich-Horvat P. Clinical importance of epicardial adipose tissue. *Archives of medical science : AMS*. 2017;13(4):864-74.
48. Bertaso AG, Bertol D, Duncan BB, Foppa M. Epicardial fat: definition, measurements and systematic review of main outcomes. *Arquivos brasileiros de cardiologia*. 2013;101(1):e18-28.
49. Fox CS, Gona P, Hoffmann U, Porter SA, Salton CJ, Massaro JM, et al. Pericardial fat, intrathoracic fat, and measures of left ventricular structure and function: the *Framingham Heart Study*. *Circulation*. 2009;119(12):1586-91.
50. Mookadam F, Goel R, Alharthi M, Jiamsripong P, Cha S. Epicardial fat and its association with cardiovascular risk: A cross-sectional observational study. *Heart Views*. 2010;11(3):103-8.
51. Sacks HS, Fain JN. Human epicardial adipose tissue: a review. *American heart journal*. 2007;153(6):907-17.
52. Ueno K, Anzai T, Jinzaki M, Yamada M, Jo Y, Maekawa Y, et al. Increased Epicardial Fat Volume Quantified by 64-Multidetector Computed Tomography is Associated With Coronary Atherosclerosis and Totally Occlusive Lesions. *Circulation Journal*. 2009;73(10):1927-33.
53. Chao TF, Hung CL, Tsao HM, Lin YJ, Yun CH, Lai YH, et al. Epicardial adipose tissue thickness and ablation outcome of atrial fibrillation. *PloS one*. 2013;8(9):e74926.
54. Katsiki N, Mikhailidis DP. Epicardial fat: a novel marker of subclinical atherosclerosis in clinical practice? *Anatolian journal of cardiology*. 2017;17(1):64-5.
55. Kocaman SA, Baysan O, Cetin M, Kayhan Altuner T, Polat Ocakli E, Durakoglugil ME, et al. An increase in epicardial adipose tissue is strongly associated with carotid-intima media thickness and atherosclerotic plaque, but LDL only with the plaque. *Anatolian journal of cardiology*. 2017;17(1):56-63.
56. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği Obezite, Lipid Metabolizması ve Hipertansiyon Çalışma Grubu. *Obezite Tanı ve Tedavi Kılavuzu*. Ankara: 2019: 27.
57. Rabkin SW. The relationship between epicardial fat and indices of obesity and the metabolic syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Metabolic syndrome and related disorders*. 2014;12(1):31-42.
58. Iacobellis G, Pellicelli AM, Grisorio B, Barbarini G, Leonetti F, Sharma AM, et al. Relation of epicardial fat and alanine aminotransferase in subjects with increased visceral fat. *Obesity (Silver Spring, Md)*. 2008;16(1):179-83.
59. Darabian S, Backlund JY, Cleary PA, Sheidaee N, Bebu I, Lachin JM, et al. Significance of Epicardial and Intrathoracic Adipose Tissue Volume among Type 1 Diabetes Patients in the DCCT/EDIC: A Pilot Study. *PloS one*. 2016;11(7):e0159958.
60. Akbas E.M, Demirtas L, Ozcicek A, Timuroglu A, Bakirci E.M, Hamur H, et al. Association of epicardial adipose tissue, neutrophil-to-lymphocyte ratio and

platelet-to-lymphocyte ratio with diabetic nephropathy. *International journal of clinical and experimental medicine*. 2014;7(7):1794-801.

61. Aeddula NR, Cheungpasitporn W. *Epicardial Adipose Tissue and Renal Disease*. 2019;8(3).

62. Graham-Brown MP, McCann GP, Burton JO. Epicardial adipose tissue in patients with end-stage renal disease on haemodialysis. *Current opinion in nephrology and hypertension*. 2015;24(6):517-24.

63. Cetin S, Vural MG, Gunduz H, Akdemir R, Firat H. Epicardial fat thickness regression with continuous positive airway pressure therapy in patients with obstructive sleep apnea: assessment by two-dimensional echocardiography. *Wiener klinische Wochenschrift*. 2016;128(5-6):187-92.

64. Fardet L, Cabane J, Kettaneh A, Lebbé C, Flahault A. Corticosteroid-induced lipodystrophy is associated with features of the metabolic syndrome. *Rheumatology*. 2007;46(7):1102-6.

65. Lima-Martinez MM, Campo E. Epicardial fat thickness as cardiovascular risk factor and therapeutic target in patients with rheumatoid arthritis treated with biological and nonbiological therapies. 2014;2014:782850.

66. Iacobellis G, Singh N, Wharton S, Sharma AM. Substantial changes in epicardial fat thickness after weight loss in severely obese subjects. *Obesity (Silver Spring, Md)*. 2008;16(7):1693-7.

67. Rabkin SW, Campbell H. Comparison of reducing epicardial fat by exercise, diet or bariatric surgery weight loss strategies: a systematic review and meta-analysis. *Obesity reviews : an official journal of the International Association for the Study of Obesity*. 2015;16(5):406-15.

68. Alexopoulos N, Melek BH, Arepalli CD, Hartlage GR, Chen Z, Kim S, et al. Effect of intensive versus moderate lipid-lowering therapy on epicardial adipose tissue in hyperlipidemic post-menopausal women: a substudy of the BELLES trial (Beyond Endorsed Lipid Lowering with EBT Scanning). *Journal of the American College of Cardiology*. 2013;61(19):1956-61.

69. Turfaner N. Tip 2 diyabet tedavisinde son gelişmeler. *Türkiye Aile Hekimliği Dergisi*. 2007;11(1):43-47.

70. Grosso AF, de Oliveira SF, Higuchi Mde L, Favarato D, Dallan LA, da Luz PL. Synergistic anti-inflammatory effect: simvastatin and pioglitazone reduce inflammatory markers of plasma and epicardial adipose tissue of coronary patients with metabolic syndrome. *Diabetology & metabolic syndrome*. 2014;6(1):47.

71. Göksu, U.A., Ünal, A. Diabetes Mellitus Tip 2’de İnsülin Temelli Tedaviler. *Kafkas Tıp Bilimleri Dergisi*. 2017; 7(2): 174-180.

72. Dutour A, Abdesselam I, Ancel P, Kober F, Mrad G, Darmon P, et al. Exenatide decreases liver fat content and epicardial adipose tissue in patients with obesity and type 2 diabetes: a prospective randomized clinical trial using magnetic resonance imaging and spectroscopy. *Diabetes, obesity & metabolism*. 2016;18(9):882-91.

73. Iacobellis G, Mohseni M, Bianco SD, Banga PK. Liraglutide causes large and rapid epicardial fat reduction. *Obesity (Silver Spring, Md)*. 2017;25(2):311-6.
74. Bilge, U. DPP-4 İnhibitörleri ve Diabetes Mellitus Tedavisi. *Turkish Journal of Family Medicine and Primary Care*. 2012;6(3).
75. Lima-Martinez MM, Paoli M, Rodney M, Balladares N, Contreras M, D'Marco L, et al. Effect of sitagliptin on epicardial fat thickness in subjects with type 2 diabetes and obesity: a pilot study. *Endocrine*. 2016;51(3):448-55.
76. Sato T, Aizawa Y, Yuasa S, Kishi S, Fuse K, Fujita S, et al. The effect of dapagliflozin treatment on epicardial adipose tissue volume. *Cardiovascular diabetology*. 2018;17(1):6.
77. Kuzu, M.A. İnflamasyon, sistemik inflamatuvar reaksiyon sendromu ve peritonitin fizyopatolojisi. *Hastane İnfeksiyonları Dergisi*. 2001;5:69-83.
78. Guyton, A. C. ve Hall, J. E. *Tıbbi Fizyoloji* (H. Çavuşoğlu, B. Çağlayan Yeğen, Çev.). İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri. 2007: 434.
79. Nathan C. Points of control in inflammation. *Nature*. 2002;420(6917):846-52.
80. Neto R, Salles N, Carvalho JFd. The use of inflammatory laboratory tests in rheumatology. *Revista Brasileira de Reumatologia*. 2009;49(4):413-30.
81. Xia S, Zhang X. An Update on Inflamm-Aging: Mechanisms, Prevention, and Treatment. 2016;2016:8426874.
82. Nathan C, Ding A. Nonresolving inflammation. *Cell*. 2010;140(6):871-82.
83. Akar, H.H, Köse M. *Enflamatuvar Biyobelirteçler*. Erişim:26.09.2019. http://www.solunum.org.tr/tusaddata/book/535/3011201611510-07_bolum_06_enflamatuvar.pdf.
84. Pepys MB, Hirschfield GM. C-reactive protein: a critical update. *The Journal of clinical investigation*. 2003;111(12):1805-12.
85. Cortez AF, Muxfeldt ES. The Role of C-reactive protein in the Cardiovascular Risk and its Association with Hypertension. 2016.
86. Jimenez MC, Rexrode KM, Kotler G, Everett BM, Glynn RJ, Lee IM, et al. Association Between Markers of Inflammation and Total Stroke by Hypertensive Status Among Women. *American journal of hypertension*. 2016;29(9):1117-24.
87. Pfozner A, Schondorf T, Hanefeld M, Forst T. High-sensitivity C-reactive protein predicts cardiovascular risk in diabetic and nondiabetic patients: effects of insulin-sensitizing treatment with pioglitazone. *Journal of diabetes science and technology*. 2010;4(3):706-16.
88. Verma A, Lavie CJ, Milani RV. C-Reactive Protein: How Has JUPITER Impacted Clinical Practice? *The Ochsner journal*. 2009;9(4):204-10.
89. Aydoğdu S, Karaman S, Karakaş Z. Çocuklarda Trombositopeniye Yaklaşım. *Çocuk Dergisi*. 2016; 16(3-4): 67-73.

90. Cengiz, M., Şahin, A., Özdil, K., Sökmen, H.M. Kolorektal polip ve karsinom tanısında RDW ve MPV'nin rolü: Vaka-kontrol çalışması. *Acta Oncologica Turcica*. 2015;48(1):1-7.
91. Kaya, Z. Tam kan sayım çıktılarının yorumlanması. *Dicle Tıp Dergisi*. 2013;40(3):521-528.
92. Gasparian AY, Ayvazyan L, Mikhailidis DP, Kitas GD. Mean platelet volume: a link between thrombosis and inflammation? *Current pharmaceutical design*. 2011;17(1):47-58.
93. Bath PM, Butterworth RJ. Platelet size: measurement, physiology and vascular disease. *Blood coagulation & fibrinolysis : an international journal in haemostasis and thrombosis*. 1996;7(2):157-61.
94. Kılıç, E., Rezvani, A., Toprak, A.E., Erman, H., Ayhan, S.K., Poyraz, E., Ozaras, N. Romatoid Artrit Nötrofil/Lenfosit ve Platelet/Lenfosit Oranlarının Değerlendirilmesi. *Dicle Tıp Dergisi*. 2016;43(2):241-247.
95. Yaylı G. Enfeksiyon hastalıklarında C-reaktif protein, sedimentasyon ve lökositler. *Ankem Derg*. 2005; 19(Suppl. 2): 80-4.
96. Cecil, R.L.F., Goldman, L., Schafer, A.I. Goldman's Cecil Medicine, Expert Consult Premium Edition-Enhanced Online Features and Print, Single Volume, 24: *Goldman's Cecil Medicine*. (Çev.Editörü: S. Ünal). Ankara: Güneş Tıp Kitabevleri. 2012: 1098,1737.
97. İliçin, G., Biberoglu, K., Süleymanlar, G., Ünal, S. *İç Hastalıkları Özet Kitabı*. Ankara: Güneş Tıp Kitabevleri. 2017: 680.
98. Karan, M.A ., Kaysı, A., Koçyiğit, E., Meriç, M., Molvalılar, S., Ökten A. ve diğerleri. *İç Hastalıkları (Semioloji)*. İstanbul: Alfa Kitabevi. 2015: 878-880.
99. Abbas, A.K., Lichtman, A.H., Pillai, S. *Cellular and molecular immunology* 6th edition. 2007.
100. Aydın, İ., Ağıllı, M., Aydın, F.N., Kurt, Y.G., Çaycı, T., Taş, A. ve diğerleri. Farklı yaş gruplarında nötrofil/lenfosit oranı referans aralıkları. *Gülhane Tıp Derg*. 2015;57:414-418.
101. Faria SS, Fernandes PC, Jr., Silva MJ, Lima VC, Fontes W, Freitas-Junior R, et al. The neutrophil-to-lymphocyte ratio: a narrative review. *Ecancermedicalscience*. 2016;10:702.
102. Liu X, Shen Y, Wang H, Ge Q, Fei A, Pan S. Prognostic Significance of Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio in Patients with Sepsis: A Prospective Observational Study. *Mediators of inflammation*. 2016;2016:8191254.
103. Feng JF, Huang Y, Chen QX. Preoperative platelet lymphocyte ratio (PLR) is superior to neutrophil lymphocyte ratio (NLR) as a predictive factor in patients with esophageal squamous cell carcinoma. *World journal of surgical oncology*. 2014;12:58.
104. Ören, H., Karakaş,Z., Koç, A., Özbek, N.Y. (2017). Lökosit Hastalıkları. *Türk Pediatrik Hematoloji Derneği*; 2(5): 188,197.

105. Yalçın, A., Çetin, M. Plazma Lipoproteinleri ve Klinik Önemi. *J Fac Vet Med.* 2001;20:123-129.
106. De Backer G, Ambrosioni E, Borch-Johnsen K, Brotons C, Cifkova R, Dallongeville J, et al. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: Third Joint Task Force of European and other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of eight societies and by invited experts). *European Heart Journal.* 2003;24(17):1601-10.
107. Fauci, A. S. , Braunwald, E. , Kasper, D. L. , Hauser, S. L. , Longo, D. L. , Jameson, J. L. , Loscalzo, J. *Harrison İç Hastalıkları El Kitabı* (B. Demiriz, I. Şirinoğlu Demiriz, Çev.). İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri. 2014: 903.
108. Benjamin I, Griggs R, Wing E, Fitz J. Andreoli and Carpenterss Cecil Essentials of Medicine E Book. New York: *Elsevier Health Sciences*; 2016.
109. Akbaş E.M, Özçiçek A, Özçiçek F, Demirtaş L, Timuroğlu A, Güngör A. ve diğerleri. Metabolik olarak sağlıklı ve sağlıklı obez hastalarda ürik asit seviyeleri. *Dicle Tıp Dergisi.* 2014;41(4):676-80.
110. Ciarla S, Struglia M, Giorgini P, Striuli R, Necozone S, Properzi G, et al. Serum uric acid levels and metabolic syndrome. *Archives of physiology and biochemistry.* 2014;120(3):119-22.
111. Nakagawa T, Mazzali M, Kang DH, Sánchez-Lozada LG, Herrera-Acosta J, Johnson RJ. Uric Acid – A Uremic Toxin? *Blood Purification.* 2006;24(1):67-70.
112. Ndrepepa G, Braun S, King L, Fusaro M, Tada T, Cassese S, et al. Uric acid and prognosis in angiography-proven coronary artery disease. *European journal of clinical investigation.* 2013;43(3):256-66.
113. Sinan Deveci O, Kabakci G, Okutucu S, Tulumen E, Aksoy H, Baris Kaya E, et al. The association between serum uric acid level and coronary artery disease. *International journal of clinical practice.* 2010;64(7):900-7.
114. Ruparelina N, Chai JT, Fisher EA, Choudhury RP. Inflammatory processes in cardiovascular disease: a route to targeted therapies. *Nature reviews Cardiology.* 2017;14(3):133-44.
115. Obesity: Preventing and managing the global epidemic. Geneva; *World Health Organization*; 2000.
116. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes care.* 2012;35 Suppl 1:S64-71.
117. Arıcı, M., Birdane, A., Güler, K., Yıldız, B.O., Altun, B., Ertürk. Ş. ve diğerleri. Türk hipertansiyon uzlaşı raporu. *Türk Kardiyoloji Derneği Araştırmaları.* 2015;43(4):402-409.
118. Johannsen A, Susin C, Gustafsson A. Smoking and inflammation: evidence for a synergistic role in chronic disease. *Periodontology 2000.* 2014;64(1):111-26.
119. Ugur MG, Kutlu R, Kilinc I. The effects of smoking on vascular endothelial growth factor and inflammation markers: A case-control study. *The clinical respiratory journal.* 2018;12(5):1912-8.

120. Iacobellis G, Willens HJ, Barbaro G, Sharma AM. Threshold values of high-risk echocardiographic epicardial fat thickness. *Obesity (Silver Spring, Md)*. 2008;16(4):887-92.
121. Wang TD, Lee WJ, Shih FY, Huang CH, Chang YC, Chen WJ, et al. Relations of epicardial adipose tissue measured by multidetector computed tomography to components of the metabolic syndrome are region-specific and independent of anthropometric indexes and intraabdominal visceral fat. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2009;94(2):662-9.
122. Rom O, Karkabi K, Reznick AZ, Keidar Z, Aizenbud D. Relationship between history of smoking, metabolic and inflammatory markers, parameters of body composition and muscle strength. *Advances in experimental medicine and biology*. 2015;849:49-56.
123. Bazzano LA, He J, Muntner P, Vupputuri S, Whelton PK. Relationship between cigarette smoking and novel risk factors for cardiovascular disease in the United States. *Annals of internal medicine*. 2003;138(11):891-7.
124. Sauriasari R, Sakano N, Wang DH, Takaki J, Takemoto K, Wang B, et al. C-reactive protein is associated with cigarette smoking-induced hyperfiltration and proteinuria in an apparently healthy population. *Hypertension research : official journal of the Japanese Society of Hypertension*. 2010;33(11):1129-36.
125. Yasue H, Hirai N, Mizuno Y, Harada E, Itoh T, Yoshimura M, et al. Low-grade inflammation, thrombogenicity, and atherogenic lipid profile in cigarette smokers. *Circulation journal : official journal of the Japanese Circulation Society*. 2006;70(1):8-13.
126. Alyan, Ö., Kaçmaz, F., Özdemir, Ö., Karahan, Z., Taşkesen, T., İyem, H. ve diğerleri. Sigara içenlerde artmış yüksek duyarlıklı C-reaktif protein düzeyleri ve bozulmuş otonomik aktivite. *Türk Kardiyoloji Derneği Araştırmaları*. 2008;36(6):368-375.
127. Benowitz NL. Drug therapy. Pharmacologic aspects of cigarette smoking and nicotine addiction. *The New England journal of medicine*. 1988;319(20):1318-30.
128. FitzGerald GA, Oates JA, Nowak J. Cigarette smoking and hemostatic function. *American heart journal*. 1988;115(1 Pt 2):267-71.
129. Folts JD, Gering SA, Laibly SW, Bertha BG, Bonebrake FC, Keller JW. Effects of cigarette smoke and nicotine on platelets and experimental coronary artery thrombosis. *Advances in experimental medicine and biology*. 1990;273:339-58.
130. Nowak J, Murray JJ, Oates JA, FitzGerald GA. Biochemical evidence of a chronic abnormality in platelet and vascular function in healthy individuals who smoke cigarettes. *Circulation*. 1987;76(1):6-14.
131. Kutlu, R., Demirbaş, N. Sigaranın Trombosit Sayısı, Ortalama Trombosit Hacmi ve Kardiyovasküler Risk Faktörleri Üzerine Etkileri: Bir Olgu Kontrol Çalışması. *Medical Bull of Haseki/Haseki Tıp Bülteni*. 2017;55: 299-305.
132. Gumus F, Solak I, Eryilmaz MA. The effects of smoking on neutrophil/lymphocyte, platelet/lymphocyte ratios. *Bratislavske lekarske listy*. 2018;119(2):116-9.

133. Yilmaz M, Kayancicek H. A New Inflammatory Marker: Elevated Monocyte to HDL Cholesterol Ratio Associated with Smoking. *Journal of clinical medicine*. 2018;7(4).
134. Cekici Y, Yilmaz M, Secen O. New inflammatory indicators: association of high eosinophil-to-lymphocyte ratio and low lymphocyte-to-monocyte ratio with smoking. *The Journal of international medical research*. 2019;47(9):4292-303.
135. Ghahremanfard F, Semnani V, Ghorbani R, Malek F, Behzadfar A, Zahmatkesh M. Effects of cigarette smoking on morphological features of platelets in healthy men. *Saudi medical journal*. 2015;36(7):847-50.
136. Cho AR, Choi WJ, Kim SH, Shim JY, Lee YJ. Joint Effect of Cigarette Smoking and Body Mass Index on White Blood Cell Count in Korean Adults. *Korean journal of family medicine*. 2017;38(2):75-80.
137. Kawada T. Smoking-induced leukocytosis can persist after cessation of smoking. *Archives of medical research*. 2004;35(3):246-50.
138. Higuchi T, Omata F, Tsuchihashi K, Higashioka K, Koyamada R, Okada S. Current cigarette smoking is a reversible cause of elevated white blood cell count: Cross-sectional and longitudinal studies. *Preventive medicine reports*. 2016;4:417-22.
139. Söğüt, E., Avcı, E., Üstüner, F., Arıkan, E. Serum aterosklerotik indeks olarak (TG/HDL-K) oranının değerlendirilmesi. *Türk Klinik Biyokimya Derg*. 2006; 4(1): 1-8.
140. Abdalnaby NK, Sayed AO, Shalaby NM. Predictive value of serum uric acid in hospitalized adolescents and adults with acute asthma. *Therapeutics and clinical risk management*. 2016;12:1701-8.
141. Zhou Y, Zhao M, Pu Z, Xu G, Li X. Relationship between oxidative stress and inflammation in hyperuricemia: Analysis based on asymptomatic young patients with primary hyperuricemia. *Medicine*. 2018;97(49):e13108.
142. Kim JA, Chun EJ, Lee MS, Kim KJ, Choi SI. Relationship between amount of cigarette smoking and coronary atherosclerosis on coronary CTA in asymptomatic individuals. *The international journal of cardiovascular imaging*. 2013;29 Suppl 1:21-8.
143. Pekmez H, Ogeturk M, Ozyurt H, Sonmez MF, Colakoglu N, Kus I. Ameliorative effect of caffeic acid phenethyl ester on histopathological and biochemical changes induced by cigarette smoke in rat kidney. *Toxicology and industrial health*. 2010;26(3):175-82.
144. Cımbız, A., Manisalıgil, Ü., Kesgin, K., Beydemir, F., Bayazıt, V. Genç Bireylerde Sigaranın Hemodinamik Etkilerinin Değerlendirilmesi. *Dumlupınar Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Dergisi*. 2004 (006):1-15.
145. Linneberg A, Jacobsen RK, Skaaby T, Taylor AE, Fluharty ME, Jeppesen JL, et al. Effect of Smoking on Blood Pressure and Resting Heart Rate: A Mendelian Randomization Meta-Analysis in the CARTA Consortium. *Circulation Cardiovascular genetics*. 2015;8(6):832-41.