

**1993**  
**BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ**  
**TIP FAKÜLTESİ**  
**GÖĞÜS HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**KRONİK BÖBREK YETMEZLİĞİ OLAN HASTALARDA SİGARA**  
**İÇİMİNİN PERİFERİK KANDAKİ LENFOSİT ALT GRUPLARINA**  
**VE SOLUNUM FONKSİYON TESTLERİNE ETKİSİ**

**UZMANLIK TEZİ**

**Dr. Özlem DÜVENCİ BİRBEN**

**ANKARA, 2015**



**BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ  
GÖĞÜS HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**KRONİK BÖBREK YETMEZLİĞİ OLAN HASTALARDA SİGARA  
İÇİMİNİN PERİFERİK KANDAKİ LENFOSİT ALT GRUPLARINA  
VE SOLUNUM FONKSİYON TESTLERİNE ETKİSİ**

**UZMANLIK TEZİ**

**Dr. Özlem DÜVENCİ BİRBEN**

**Tez Danışmanı: Prof. Dr. M. Şule AKÇAY**

**ANKARA, 2015**

## TEŞEKKÜR

Göğüs Hastalıkları ihtisasımı en iyi şekilde tamamlamak için sağladığı bilimsel olanaklar için Başkent Üniversitesi Kurucu Rektörü Sayın Prof. Dr. Mehmet Haberal'a,

Uzmanlık eğitimim süresince birlikte çalışmaktan onur duyduğum, her konuda yol gösterici olan ve desteklerini hiçbir zaman esirgemeyen çok saygıdeğer hocalarım, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Füsun Öner Eyüboğlu'na, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Prof. Dr. Gaye Ulubay'a

Bilgi ve tecrübelerini benden esirgemeyen, sabır ve özveriyle 7 gün 24 saat tez danışmanlığımı yapan değerli hocam Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Prof. Dr. Şule Akçay'a,

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Doç. Dr. Elif Küpeli'ye ve Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Doç. Dr. Şerife Savaş Bozbaş'a,

Birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum, ilgi ve desteklerini gördüğüm, asla yardımlarını esirgemeyen Uz. Dr. Özlem Salman Sever'e ve Uz. Dr. M. Ilgaz Doğrul'a

Asistanlığımın ilk gününden beri her konuda yol gösterici olan, desteğini hiçbir zaman esirgemeyen sevgili arkadaşım Uz. Dr. Esmâ Sevil Akkurt'a, asistanlık hayatımın iyi ve kötü günlerini birlikte paylaştığım, yol arkadaşım Dr. Emire Pınar Seyfettin Çelik'e

Uzmanlık eğitimim boyunca birlikte çalıştığım asistan arkadaşlarıma, tezimde emeği geçen tüm Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı çalışanlarına,

Tezimin laboratuvar aşamasında verdikleri destekten dolayı Şale Şirvan ve İmmünoloji Bilim Dalı Doku Tiplendirme Laboratuvarı çalışanlarına,

İyi bir hekim olabilmem için her zaman yanımda olan, hiçbir fedakarlıktan kaçınmayan canım anneme, babama ve kardeşime,

Tezimin her aşamasında yanımda olan, dört yıllık asistanlık eğitim sürecimin en güzel hediyesi olan sevgili eşime teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Özlem DÜVENCİ BİRBEN

## ÖZET

Enfeksiyonlara karşı savunmayı sağlayan hücre, doku ve moleküllerin toplamına immün sistem adı verilir. Günümüzde sigara içiminin immün sistemi baskıladığına ilişkin yeterli kanıt bulunmaktadır. Kronik böbrek yetmezliği (KBY) hastalığının da immün sistemi etkilediği bilinmektedir. Ancak KBY ve sigara içiminin birlikte immün sistem üzerine olan etkisinin araştırıldığı çalışmalar kısıtlı sayıdadır. Çalışmamızda, KBY'li hastalarda azalmış olan immün yanıtın, sigara içiminden olumsuz etkilenip etkilenmediğini araştırmayı hedefledik.

Bu çalışmada, sigara içen ve içmeyen KBY'li hasta gruplarını periferik kan lenfosit alt grupları yönünden karşılaştırdık. Sigara bağımlısı olan hastalara ayrıca Fagerström Nikotin Bağımlılık Testi uygulanarak bağımlılık düzeyi ile lenfosit alt grupları sayısının korelasyonunun değerlendirilmesini amaçladık.

Çalışmamız; KBY nedeni ile takipli 126 hastadan oluşuyordu. Hastalar sigara içme durumlarına göre sigara içen ve içmeyen olarak 2 gruba ayrıldı. Sigara içen 53 hastanın yaş ortalaması  $53.2 \pm 1.5$  yıl, sigara içmeyen 73 hastanın ise yaş ortalaması  $59.2 \pm 2.2$  yıl olarak hesaplandı. Sigara içen grubun sigara içme süresi ortalama  $30.7 \pm 2.7$  paket-yıldı. Çalışmamızın sonucunda, sigara içen grupta içmeyen gruba göre CD16-56 (NK hücreleri) ve % lenfosit oranı anlamlı olarak düşük saptandı ( $p < 0.05$ ). Çalışmaya dahil edilen 126 hastanın lenfosit alt grup paneli paket-yıl ile karşılaştırıldığında, sigara içilen süre arttığında CD16-56 oranının daha da düştüğü gözlemlendi.

Sonuç olarak çalışmamızda sigara içiminin, sağlıklı içicilerde olduğu gibi, KBY grubunda da lenfosit alt grupları ile ölçülen immüniteyi baskıladığı gösterildi. Bu veriler göz önüne alındığında mortalite ve morbiditenin en önemli nedeni enfeksiyon hastalıkları olan KBY'li hastalar, sigara kullanımı açısından mutlaka sorgulanmalı, sigara kullanan hastalar sigara bırakma polikliniğine yönlendirilmelidir. Toplam 126 KBY hastasının incelenmesi yönüyle nispeten geniş bir seri olan çalışmamızın, konuyla ilgili mevcut literatüre önemli katkı sağlayacağı görüşünderiz. Sigara içimi ve KBY' nin birlikte immün sistem üzerindeki kümülatif etkilerinin bilinmesiyle, gelecekte yeni tedavi yaklaşımlarını belirlemede önemli gelişmeler sağlanabileceği görüşünderiz.

**Anahtar kelimeler:** Sigara, Lenfosit alt grupları, İmmün sistem

## ABSTRACT

### **The Effect of Smoking on Peripheral Blood Lymphocyte Subsets and Pulmonary Function Tests of Patients Having Chronic Renal Failure**

The sum of cells, tissues and molecules defending body against infections is called immune system. Nowadays we have proof showing that smoking suppresses the immune system. It is known that chronic renal failure also effects the immune system. However number of researches investigating the effect of both chronic renal failure and smoking are limited. In our study, we planned to investigate whether smoking effects the diminished response of immune system in patients having chronic renal failure.

In this study we compared peripheric blood lymphocyte subsets in smoking patients to non smoking ones all having chronic renal failure. We also aimed to perform Fagerström Test for Nicotine Dependence and evaluate its correlation with lymphocyte subsets count among patients who are current smokers.

There were 126 patients followed for chronic renal failure in our study. According to their smoking habits, patients were divided into 2 groups; smokers and non-smokers. Average age of 53 smoking patients was calculated as  $53.2 \pm 1.5$  years, while 73 non-smoking patients had an average of  $59.2 \pm 2.2$  years. The mean duration of smoking in smoker group was  $30.7 \pm 2.7$  pack-years. We found that the percentage of CD16-56 (NK cells) and %lymphocyte was significantly low among smoking group in our study ( $p < 0.05$ ). We compared lymphocyte subset panel to pack-year among 126 participating patients and found that the rate of CD16-56 decreases as the smoking duration extends.

Consequently, our study revealed that smoking suppresses immune system measured by lymphocyte subsets in patients with chronic renal failure as in healthy smokers. According to our findings patients having chronic renal failure, where infection is the most important reason of mortality and morbidity, must be questioned for smoking and referred to smoking cessation clinics. We believe that our research which is a relatively broad series according to analysis of 126 chronic renal failure patients will make contribution to current literature. Knowing the cumulative effects of both smoking and existance of chronic renal failure on immune system will provide important developments about stating new treatment approaches in the future.

**Keywords:** Cigarette, Lymphocyte subsets, Immune system

# İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR .....	iii
ÖZET .....	iv
ABSTRACT .....	vi
İÇİNDEKİLER.....	viii
KISALTMALAR .....	x
ŞEKİLLER .....	xiii
TABLolar .....	xiv
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2.GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Sigara .....	3
2.1.1. Tütünün Tarihçesi .....	3
2.1.2. Tütün Ürünleri ve Tütün Kullanım Epidemiyolojisi.....	4
2.1.3 Tütün İçeriği ve Farmakokinetiği .....	5
2.1.4. Nikotin Bağımlılığı .....	6
2.1.5. Bağımlılığın Değerlendirilmesi ve Fagerström Nikotin Bağımlılık Testi .....	7
2.1.6. Sigaranın İnsan Sağlığına Etkileri.....	9
2.2. İmmün Sistem .....	13
2.2.1. Terimler, Genel Nitelikleri.....	13
2.2.2. İmmün Sistem Hücreleri .....	14
2.2.2.1. Lenfositler .....	15
2.2.2.2. Antijen Sunan Hücreler .....	17
2.2.2.3. Efektör Hücreler .....	18
2.2.3. Doğal ve Edinsel İmmünite.....	18
2.2.4. Lenfoid Organlar ve Sitokinler .....	19
2.2.5. Sigara ve İmmün Sistem .....	21
2.2.6. İmmünfenotiplendirme ve Akım Sitometri (Flow Sitometri) .....	25
2.3. Kronik Böbrek Yetmezliği.....	29
2.3.1. Sigara ve Böbrek .....	31
2.3.2. KBY ve İmmün Sistem .....	32
2.4. Solunum Fonksiyon Testleri.....	33
2.4.1. Spirometri.....	33

2.4.1.1. Spirometrik Parametreler .....	34
2.4.3. Kronik Böbrek Yetmezliği ve SFT .....	37
3.GEREÇ VE YÖNTEM.....	38
3.1. Hasta Seçimi .....	38
3.2. Hasta Dışlama Kriterleri .....	38
3.3. Laboratuvar İnceleme .....	39
3.4. Solunum Fonksiyon Testi .....	40
3.5. İstatistiksel Yöntem .....	40
4. BULGULAR .....	41
5. TARTIŞMA.....	54
7. SONUÇLAR.....	61
KAYNAKLAR.....	62

## KISALTMALAR

<b>5-HT</b>	Serotonin
<b>ABD</b>	Amerika Birleşik Devletleri
<b>ACR</b>	Albumin kreatinin oranı
<b>AER</b>	Albumin atılım oranı
<b>AHÖ</b>	Akım hücre ölçer
<b>AİDS</b>	Acquired Immune Deficiency Syndrome
<b>AM</b>	Alveolar makrofajlar
<b>APC-Cy7</b>	Allophycocyanin Cyanin 7
<b>ARIC</b>	The Atherosclerosis in Communities Study
<b>BAL</b>	Bronkoalveolar lavaj
<b>BFT</b>	Böbrek fonksiyon testleri
<b>BHR</b>	B Hücre Reseptörü
<b>BK</b>	Beyaz küre
<b>BTPS</b>	(BT:vucut ısısı, P:basınç, S:sature olmuş su buharı)
<b>C5a</b>	Kompleman 5a
<b>CCL2</b>	Chemokine ligand 2
<b>CD</b>	Ayrım kümesi (cluster of differentiation)
<b>CO</b>	Karbon monoksit
<b>CRP</b>	C reaktif protein
<b>CTL</b>	Sitolitik T lenfositler
<b>CXCL10</b>	CXC-chemokine ligand 10
<b>DAH</b>	Diffuz alveolar hemorajiler
<b>DDT</b>	Dikloro difenil trikloroethan
<b>DİP</b>	Deskuamatif interstisyel pnomoni
<b>DLCO</b>	Difüzyon kapasitesi
<b>DM</b>	Diabetes mellitus
<b>DmCO</b>	Membran difüzyon faktörü
<b>DNA</b>	Deoksiribonükleik asit
<b>FEF</b>	25-75%: Maksimal Ekspirasyon Ortası Akım Hızı
<b>FEV1</b>	Birinci saniyedeki zorlu ekspiratuar volüm
<b>FITC</b>	Fluorescein isothiocyanate



<b>FMF</b>	Ailevi Akdeniz ateşi
<b>FNBT</b>	Fagerström nikotin bağımlılık testi
<b>FS/SS</b>	Forward Scatter/Side Scatter
<b>FTT</b>	Fagerström Tolerans Testi
<b>FVC</b>	Zorlu Vital Kapasite (Forced Vital Capacity)
<b>GABA</b>	Gamma aminobütirik asit
<b>GFR</b>	Glomerüler filtrasyon hızı
<b>GM-CSF</b>	Granülosit makrofaj koloni uyarıcı faktör
<b>H.influenza</b>	Hemofilus influenza
<b>HB</b>	Hemoglobulin
<b>HD</b>	Hemodiyaliz
<b>HDL</b>	Yüksek dansiteli lipoprotein
<b>HLA-DR</b>	Human leukocyte antigen
<b>HONC</b>	Hooked Kontrol Listesi
<b>HT</b>	Hipertansiyon
<b>HTC</b>	Hematokrit
<b>IFN<math>\gamma</math></b>	İnterferon gamma
<b>Ig</b>	İmmunoglobulin
<b>IL</b>	İnterlökin
<b>IL-8</b>	İnterlökin-8
<b>IP-10/ CXCL-10</b>	İnterferon-gamma ile indüklenen protein-10
<b>İAH</b>	İnterstisyel akciğer hastalıkları
<b>İPF</b>	İdyopatik pulmoner fibrozis
<b>KBY</b>	Kronik böbrek yetmezliği
<b>K-EDTA</b>	Potasyum etilendiaminetetraasetik asit
<b>KOAH</b>	Kronik obstrüktif akciğer hastalığı
<b>KPET</b>	Kardiyopulmoner egzersiz testleri
<b>LTB4</b>	Lökotrien B4
<b>MCP-1</b>	Monosit kemoatraktan protein-1
<b>MDR</b>	Çoklu ilaç direnci
<b>MHC</b>	Major histokompatibilite antijenleri
<b>nAChR</b>	Nikotinerjik asetilkolin reseptörler
<b>NK</b>	Doğal öldürücü (Natural killer)
<b>NO</b>	Nitrik oksid

<b>PE</b>	Phycoerythrin
<b>PE-Cy7</b>	Phycoerythrin Cyanin 7
<b>PerCP</b>	Peridinin. Chlorophyll
<b>PKBH</b>	Polikistik böbrek hastalığı
<b>PLHH</b>	Pulmoner langerhans hücreli histiyositozis
<b>PLT</b>	Trombosit
<b>RB-İAH</b>	Respiratuvar bronşiyolit ile ilişkili interstisyel akciğer hastalığı
<b>RNA</b>	Ribonükleik asit
<b>ROS</b>	Reaktif oksijen kaynakları
<b>RT</b>	Renal transplantasyon
<b>RV</b>	Rezidüel volüm
<b>SDBY</b>	Son dönem böbrek yetmezliği
<b>SFT</b>	Solunum fonksiyon testi
<b>T3</b>	Triiyodotironin
<b>T4</b>	Tiroksin
<b>TAR</b>	Damlacıklar tarzında nikotin ihtiva eden katran
<b>TGF-β1</b>	Transforming growth faktör-β1
<b>TH</b>	T-Helper
<b>TL</b>	Türk lirası
<b>TND</b>	Türk Nefroloji Derneği
<b>TNF</b>	Tümör nekroz faktör
<b>Treg</b>	T regülatör
<b>Vc</b>	Kapiller kan hacmi
<b>VLDL</b>	Çok düşük dansiteli lipoprotein
<b>VUR</b>	Vezikoüretal reflü

## ŞEKİLLER

Şekil 2.1. Kurutulmuş tütün yaprakları .....	4
Şekil 2.2. İmmün sistemin başlıca hücreleri.....	15
Şekil 2.3. Lenfositlerin sınıflaması.....	17
Şekil 2.4. Edinsel immünitinin çeşitleri.....	19
Şekil 2.5. Akım sitometri genel çalışma prensibi. Örnek cihaza konur, boyalı hücreler borudan tek tek akarak lazer ışınından geçirilir ve hücreler ışık saçılımı ile floresan verir ve yüklerine göre ayrılırlar. ....	26
Şekil 2.6. CD45/SS ve FS/SS grafiklerinde lenfosit popülasyonlarının işaretlenmesi. ....	28
Şekil 2.7. Lenfosit alt grupları için grafiklerle antikor pozitiflikleri.....	28
Şekil 2.8. Kronik inflamasyonun sistemik etkileri .....	30
Şekil 2.9. Volüm-zaman grafiği .....	35
Şekil 2.10. Akım-volüm halkası.....	35
Şekil 2.11. Sigara içme / bırakma durumunun solunum fonksiyon testlerindeki yıllık azalmaya etkisi.....	36
Şekil 4.1. Çalışmaya katılan hastaların sigara içme durumları.....	42
Şekil 4.2. Sigara içen ve içmeyen grupta CD3, CD4, CD8 VE HLA-DR ortalamaları .....	45
Şekil 4.3. Sigara içen ve içmeyen grupta CD19, CD16-56, CD4/CD8 ve %LENFOSİT ortalamaları .....	45
Şekil 4.4. Sigara içen ve içmeyen grupta HB, HTC, BK ve PLT ortalamaları .....	46
Şekil 4.5. Sigara içen ve içmeyen grupta FEV1, FVC, FEV1/FVC ve FEF25-75 ortalamaları .....	47
Şekil 4.6. Yaş ile % lenfosit değeri arasındaki korelasyon .....	48
Şekil 4.7. Sigara içilen süre ile CD16-56 arasındaki korelasyon .....	49
Şekil 4.8. Fagerström NBT ile yaş ve paket-yıl ortalamaları .....	51
Şekil 4.9. Fagerström NBT gruplarında CD3, CD4, CD8 ve HLA-DR ortalamaları .....	52
Şekil 4.10. Fagerström NBT gruplarında CD19, CD16-56, CD4/CD8 ve %LENFOSİT ortalamaları.....	53

## TABLolar

Tablo 2.1. Sigaradaki başlıca zararlı maddeler.....	5
Tablo 2.2. Fagerström Nikotin Bağımlılık Testi .....	8
Tablo 2.3. Tütün ve tütün ürünleri ile ilişkili başlıca akciğer hastalıkları.....	13
Tablo 2.4. İmmün sistemin önemi .....	14
Tablo 2.5. Bazı önemli sitokinler ve hücre kaynakları.....	20
Tablo 2.6. Sigaranın immün sistem üzerine olan etkileri .....	23
Tablo 2.7. Lenfosit yüzey antijenleri.....	27
Tablo 2.8. Kronik böbrek yetmezliği tanı kriterleri (2013).....	29
Tablo 3.1. Lenfosit yüzey antijenlerinin florokrom boyanma özellikleri .....	39
Tablo 4.1. Hastaların sigara içme ve içmeme durumlarına göre yaş ortalaması, sigara içilen paket-yıl ortalaması, KBY nedeni ile takip edildikleri süre .....	41
Tablo 4.2. Hastaların KBY etyolojileri, takip süreleri, diyaliz türü .....	43
Tablo 4.3. Bağımsız gruplar için t testi sonuç tablosu (lenfosit alt grupları) .....	44
Tablo 4.4. Bağımsız gruplar için t testi sonuç tablosu (tam kan sayımı) .....	46
Tablo 4.5. Bağımsız gruplar için t testi sonuç tablosu (SFT) .....	47
Tablo 4.6. Pearson Korelasyon Katsayısı sonuç tablosu (lenfosit alt grup ile yaş).....	48
Tablo 4.7. Pearson Korelasyon Katsayısı sonuç tablosu (lenfosit alt grup ile paket-yıl)....	49
Tablo 4.8. Yaş ve paket-yıl ile Fagerström NBT karşılaştırılması .....	50
Tablo 4.9. Lenfosit alt grupları ile Fagerström NBT karşılaştırılması .....	51

# 1. GİRİŞ VE AMAÇ

İmmünite, hastalığa özellikle enfeksiyon hastalıklarına karşı direnç olarak tanımlanır. Enfeksiyonlara karşı savunmayı sağlayan hücreler, dokular ve moleküllerin toplamına immün sistem adı verilir (1). Eğer bağışıklık sistemi zayıflarsa, vücudu koruma yeteneği de zayıflar. İmmün sistem aynı zamanda tümör hücrelerini de gözetim altında tutar ve kanser gelişimine engel olur (2).

Üst ve alt solunum yolu enfeksiyonları başta olmak üzere birçok enfeksiyona zemin hazırlaması nedeniyle sigaranın immün sistem üzerinde zararlı etkisi olduğunu düşündürmektedir. Bunun yanı sıra başta akciğer kanseri olmak üzere çok sayıda malignitenin, allerjik hastalıkların ve ateroskleroz gelişiminin sigaranın immün sistem üzerinde yaptığı olumsuz etkilerle ilişkili olduğu düşünülmektedir (3).

Özellikle 10 yıldan fazla sigara içenlerde CD16 (farklılaşma dizisi 16) NK (doğal öldürücü) hücrelerinin sayısında düşme, CD8 T lenfosit sayısında artma ve CD4/CD8 oranında düşme olduğu çalışmalarla kanıtlanmıştır (2, 4, 5, 6).

Kronik böbrek yetmezliği (KBY) olan hastalarda immün sistemin baskılandığı bilinmektedir. Hem humoral hem de hücrel immün sistemde defektler oluşmakla birlikte KBY' de asıl sorun T lenfositlerin rol oynadığı hücrel immünitededir. Sigara içimi, renal ateroskleroz geliştirerek, sistemik ve renal hemodinamileri değiştirerek ve endotelial fonksiyonları etkileyerek böbrek hasarına neden olabilir (7). Sigara içen böbrek transplantlı hastalarda greft sağ kalım süresi olumsuz yönde etkilenmektedir (8). Ancak KBY'li hastalarda sigara içiminin immün sistemin ne denli olumsuz etkilendiğine ilişkin yeterli veri bulunmamaktadır.

Solunum fonksiyon testleri (SFT) başta solunum hastalıkları olmak üzere pek çok klinik değerlendirmede akciğer hacim ve işlevlerini saptayarak tanı, tedavi ve izleme kararlarının belirlenmesinde kullanılan test yöntemleridir (9). Hem sigara içiminin hem de KBY'nin SFT üzerinde olumsuz etkileri olduğu bilinmektedir (9). Bu iki sorun birlikte bulunduğu SFT parametreleri daha da olumsuz etkilenebilmektedir.

Bu çalışmada; sigara içen ve içmeyen KBY'li hasta gruplarının periferik kan lenfosit alt grupları yönünden karşılaştırılması ve elde edilen değişkenlerin solunum fonksiyon testlerine etkilerinin belirlenmesi amaçlanmıştır. Sigara bağımlısı olan hastalara ayrıca Fagerström bağımlılık testi (FNBT) (10) uygulanarak bağımlılık düzeyi ile lenfosit

alt grupları sayısının ve solunum fonksiyon testi değişikliklerinin korelasyonunun değerlendirilmesi hedeflenmiştir.

## 2.GENEL BİLGİLER

### 2.1. Sigara

#### 2.1.1. Tütünün Tarihçesi

Tütün bilinen ilk yolculuğunu Christopher Colombus ve arkadaşlarına ait gemilerle Amerika'dan Avrupa'ya doğru yapmıştır (11). 15 Ekim 1492 tarihinde San Salvador'da ilk defa tütün ve tütün yapraklarının çubuklarla tütürüldüğünü, ağızda çiğnendiğini gören Colombus'un, yerlilerin tütün içtikleri saz borusunun "tobacco" olan adını tütün bitkisine de verdiği kaydedilmektedir (12). Kızılderililer "petom" adını verdikleri tütünün kurutulmuş yapraklarını kutsal saydıkları uzun çubuklarla veya tütün yaprağına sararak ilkel bir puro biçiminde tütürerek tüketmişlerdir (13). 1559 yılında Portekiz'de Fransız elçisi olan Jean Nicot, öksürük, astım, baş ağrısı, mide hastalıkları ve kadın hastalıklarına iyi geldiğinden bahsederek tütünü Fransız Kraliçesi'ne sunmuş, bu sebepten tütüne "Kraliçe otu" ya da "Sefir otu" denmiştir (13). Fransa'dan diğer Avrupa ülkelerine yayılan tütüne, Jean Nicot'a ithafen "nicoti- ana", 1828 yılında bulunan tütün alkaloidine de "nicotin" ismi verilmiştir (11).

Tütün tüketiminin giderek artış göstermesi üzerine İspanya, Portekiz, İngiltere ve Fransa, Amerika kıtasındaki sömürgelerinde tütün üretimi yaptırarak, tütün ticaretinden gelir sağlama yoluna gitmişlerdir. Hızla Akdeniz ve Kuzey Avrupa ülkelerinde yayılan tütünü, Macellan Filipin adalarına, Portekizliler ise Hindistan ve Çin gibi doğu ülkelerine götürmüşlerdir (11). 1844 yılında Fransa'da ilk sigaralar yapılmış ve aynı yıl İtalya'da yapılan kâğıt purolar büyük ilgi görmüştür (11).

1880 yılında Amerika'da Jame A. Bonsack, ilk sigara yapan makinenin patenini almış, üretimin makineleşmesiyle yeni bir sanayi kolu doğmuştur (15). Üretimin sanayileşmesiyle maliyet düşmüş, güvenli kibritin icadıyla da sigara tüketimi yaygınlaşmış ve tütünün sigara şeklinde tüketimi diğer tüketim şekillerine karşı üstünlük sağlamıştır.

Tütünün ilk defa İngiliz, İtalyan, İspanyol gemici ve tacirleri vasıtasıyla İstanbul'a getirildiği çeşitli kaynaklarda ifade edilmektedir (11). Peçevi Tarihi, 1600 yılı başlarında İstanbul'a ulaşan tütünün rutubetten ileri gelen bazı hastalıkları tedavi ettiği ileri sürülerek satıldığını, daha sonra devlet adamlarının ve halkın tütüne müptela olduklarını yazmaktadır

(14). Osmanlı'da ilk tütün tarımının Makedonya, Yenice ve Kırcalı'de, Anadolu'da ise Ege Bölgesi'nde Ayasuluk tepelerinde (İzmir - Selçuk ilçesi) yapıldığı kaydedilmektedir (13).

### 2.1.2. Tütün Ürünleri ve Tütün Kullanım Epidemiyolojisi

Tütün (nicotiana), bitkiler sistematğinde patlıcangiller familyasında (solanaceae) yer alır ve Güney Amerika yerlilerinin yüzyıllardan beri kullandığı bir üründür. Tütün (nicotiana) familyasında 65 dolayında tür bulunmakla birlikte bugün için tütün ürünlerinin yapımında başlıca iki tütün türü (Nicotiana tabacum ve Nicotiana rustica) kullanılmaktadır. Tütün yaprağının tamamen veya kısmen hammadde olarak kullanılması ile yapılan ve içme (tüttürme), buruna çekme, emme ya da çiğneme şeklinde kullanılan ürünlere “tütün ürünü, tütün mamülü” adı verilir. Çeşitli teknolojik işlemlerden geçirilerek hazırlanan ve pazara sunulan başlıca tütün ürünleri, sigara, sarmalık kıyılmış tütün, pipo tütünü, puro ve sigarillo, nargilelik tütün, enfiye tütünü, çiğnemelik (ağızdan kullanıma yönelik) tütündür (16, 17).



**Şekil 2.1.** Kurutulmuş tütün yaprakları

Dünyada en çok tütün ürünü kullanan kişi sayısının olduğu ülke Çin'dir. Sigara içen kişi sayısı bakımından bu ülkeyi Hindistan, Endonezya, Rusya ve ABD izlemektedir. Türkiye dünyada en çok tütün kullanan ülkeler arasında onuncu sırada yer almaktadır (18). Dünya genelinde yetişkin yaş grubunda erkeklerin yaklaşık yarısı,



kadınların da altıda biri sigara içmektedir. Türkiye tütün üreten bir ülkedir ve dünyanın toplam tütün üretiminin %1,7'sini karşılamaktadır. Önceleri daha fazla olan tütün üretimi son 20 yıl içinde azalmıştır. Türkiye'de tütün ve tütün ürünü üretimi, satış ve pazarlaması 1980'li yıllara kadar devlet kontrolünde TEKEL eli ile yapılmıştır. Ancak 1984 yılından başlayarak bir dizi düzenleme sonucunda TEKEL çok uluslu tütün firmasına satılmış, tütün ve tütün ürünlerinin üretimi ve satışı yabancı tütün şirketlerinin kontrolüne girmiştir (19).

### 2.1.3 Tütün İçeriği ve Farmakokinetiği

Sigara dumanının alkaloid içeriğinin en az %95'ini nikotin oluşturmaktadır (20). Sigara tütününün içine yaklaşık 1400 kadar katkı maddesi konulduğu bilinmektedir. Amonyak, asetaldehit, levulinik asit, kakao, teobramin, glisin, prisin bunlardan bazılarıdır. Asetaldehid nikotinin bağımlılık yapıcı etkisini, levulinik asit ise nikotinin biyoyararlanımını artırır. Kakaonun kendisi bazı alkaloidler içerir. Teobramin bronkodilatör etki yaparak nikotinin emilimini kolaylaştırır. Glirizin de yine bronkodilatör etkilidir. Pridin ise nikotin gibi etki eden bir alkaloiddir (20).

**Tablo 2.1.** Sigaradaki başlıca zararlı maddeler

Siyanid (öldürücü gaz)	Metanol
Arsenik	Bütan gazı
Toluen	Naftalin
DDT (Dikloro difenil trikloroethan)	Polonyum
Dibenzakridin	CO (Karbon monoksit)
Kadmiyum	Nikotin
Amonyak	Aseton
Radon	Propilen Glikol

Çevresel sigara dumanı, içici tarafından ekshale edilen duman, sigaranın ucundan yanma sırasında çıkan duman, sigaranın kağıt ve filtresinden sızan dumandan oluşur. Ana akım dumanına göre daha fazla nikotin içerir. Karsinojenler daha yüksek

konsantrasyondadır. Nitrozaminler yan dumanda ana akım dumanına göre 10-200 kat daha yüksektir (20).

Nikotin, tütünün yanmasının distilasyonu sonucunda elde edilir. Damlacıklar tarzında nikotin ihtiva eden katran (TAR) akciğere çekilerek küçük hava yollarında ve alveollerde depolanır. Tütün dumanı küçük hava yollarına ve alveollere ulaştığında hızlıca absorbe edilir. Sigara içimi sırasında nikotin kan düzeyi hızla yükselir ve tepe noktaya ulaşır. Uzun süre sigara içenlerde nikotinin yarılanma ömrü yaklaşık 20 saattir (21, 22).

#### **2.1.4. Nikotin Bağımlılığı**

Bağımlılık tekrarlayan kronik bir hastalıktır, bırakmalar ve yeniden başlamalarla devam eder. Madde bağımlılığı, bu maddeyi beden ve ruh sağlığını, aile, sosyal ve iş uyumunu bozacak derecede fazla ve tekrarlayıcı bir biçimde içme, bunları alma isteğini kontrol edememe ve durduramama ile kendini belli eden bir bozukluk olarak tanımlanmaktadır. Sigara dumanındaki hoş giden fizyolojik etkilerden ve bağımlılık oluşumundan sorumlu temel ajan nikotindir (23). Nikotin bağımlılığı temel olarak diğer bağımlılıklara benzemekle birlikte oldukça farklı yönleri de bulunduğu uzun yıllar çok da önemsenmemiş, hafif bir bağımlılık oluşturduğu düşünülmüştür. Oysa nikotin bağımlılığı üzerine yapılan hem epidemiyolojik hem de hayvan çalışmalarının artmasıyla nikotinin en güçlü bağımlılık yapıcı ajanlardan biri olduğu görülmüştür (23).

Saf formda nikotinin kötüye kullanıldığına dair kanıtlar oldukça azdır. Tütün dumanının inhalasyonuyla alınan nikotin ise çok ciddi bir bağımlılık oluşturmaktadır (24). Hem bağımlı insanlarda hem de deney hayvanlarında yapılan çalışmalarda ortaya çıkan sonuç, tütün bağımlılığının kullanış biçimiyle bağımlılığın çok bağlantılı olduğudur. Özellikle duysal uyarılarla birlikte kullanılması bağımlılığı güçlendirmektedir (25). Sistemik nikotin uygulamasının yarattığı lökomotor uyarıcı etkilerin mezolimbik dopaminerjik sistemin aktivasyonuna bağlı olduğuna dair çok sayıda kanıt mevcuttur. Sistemik enjeksiyonla nikotin verildiğinde, ventral tegmental alanı etkiler ve nükleus akkumbenste ekstrasellüler dopamin konsantrasyonlarını yükseltir (26). Bağımlılık oluşturan ilaçların çoğunun nükleus akkumbens'e projekte olan mezolimbik nöronlardan dopamin salımına yol açtığı gösterilmiştir (27).

Hem insanda hem de deney hayvanlarında nikotin hipokampusta serotonin (5-HT) salımını azaltır, ayrıca kronik nikotin kullanımı bu bölgede nöroadaptif değişiklikleri

tetikler. Diğer yandan nikotin yoksunluğunda hipokampusta 5-HT salımının arttığı da gösterilmiştir (28). Nikotin, nörokimyasal ve davranışsal etkilerini asetilkolin, dopamin, norepinefrin, serotonin, glutamat ve GABA (Gamma aminobütirik asit)'yı transmitter olarak kullanan nöronlarda bulunan nikotinerjik asetilkolin reseptörlerde (nAChR) katyonik akışı düzenleyerek göstermektedir (29).

### **2.1.5. Bağımlılığın Değerlendirilmesi ve Fagerström Nikotin Bağımlılık Testi**

Nikotin bağımlılığını ve şiddetini değerlendirme amacıyla geliştirilen birkaç ölçek bulunmaktadır. Bunlardan rutinde en çok tercih edileni Fagerström testi olup daha sonra bu testten Fagerström Tolerans Testi ve Fagerström Nikotin Bağımlılık Testi geliştirilmiştir. Fagerström Tolerans Testi (FTT), 1978 yılında ilk geliştirildiğinde sekiz sorudan oluşmaktaydı. Daha sonra psikometrik çalışmalarda i tutarlılığının ve farklı zamanlarda yapılan ölçümlerin farklılık göstermesi nedeniyle yeniden düzenlenmiş ve 6 sorudan oluşan Fagerström Nikotin Bağımlılık Testi (FNBT) geliştirilmiştir (30). FNBT'de sigara tktim miktarları ve ilk sigara içme zamanıyla ilgili sorulara ağırlık verilmiştir (31). Fagerström testlerinde fiziksel tolerans ölçülmektedir. Sigara içme dürtüsü, yoksunluk belirtileri gibi bağımlılığın diğer ltleri değerlendirilememektedir (31). Ölçeğin gücünü artıran temel sorular ise sabah kalkıldığında ilk içilen sigara ve tktilen günlük sigara sayısıdır (32).



### **2.1.6. Sigaranın İnsan Sağlığına Etkileri**

Sigara içerdiği 4.000'den fazla zehirli kimyasal maddenin, insan sağlığı üzerinde yaptığı öldürücü etkiler nedeniyle en önemli sağlık sorunlarının başında yer almaktadır. Türkiye'de her yıl yaklaşık 110.000 kişi sigara nedeniyle hayatını kaybetmektedir. Sağlık Bakanlığı tarafından yapılan verilen rakamlarda; Türkiye'de erkeklerin yaklaşık %60'ı, kadınların %20'si sigara içmektedir (33).

Yapılan çalışmalara göre; Türkiye'de 2000-2005 yılları arasında 11-19 yaş arası 5 milyon gencin sigaraya başladığı, sigaraya başlama yaşının 11'e indiği ve sigaranın prestij kazanarak bilinçaltına yerleştiği, 1993 yılında 4.7 milyar paket/yıl (22 trilyon TL(Türk lirası)) tüketilen sigaranın, 1995 yılında 5.7 milyar paket/yıl (95 trilyon TL)'a çıktığı belirlenmiştir (34).

### **Kardiyovasküler Sistem Üzerine Etkileri**

Sigara içiminin stabil anjina pektoris, akut koroner sendrom, ani ölüm ve inme gibi birçok değişik ve klinik aterosklerotik sendromlara neden olduğu bilinmektedir. 11843 hastanın 12 yıllık izlemi ile yapılan bir araştırmada, miyokard infarktüsü, ani ölüm oranları, serum kolesterol profili, cinsiyet ve kan basıncı özelliklerine göre, sigara içiminin risk değerlendirilmesi yapılmıştır. Çalışmanın sonucunda her iki cinsiyette miyokard infarktüsü insidansı aktif sigara içenlerde belirgin olarak yüksek bulunmuştur. Sigarayı bırakanların bile, hiç içmeyenlere oranla miyokard infarktüsü insidansı daha fazla bulunmuş ve sigara içiminin bağımsız bir risk faktörü olduğu gözlenmiştir (35).

Sigara içimi periferik arter hastalığı riskini 7, koroner arter hastalığı riskini 2 kat artırmaktadır. Toplam 1592 erişkinin 5 yıl boyunca izlendiği "Edinburg Artery Study" çalışmasında, periferik arter hastalığı ve koroner arter hastalığı insidansı sırasıyla %5.1 ve %11.1 bulunmuştur. Orta ve ağır sigara içen gruplarda, içmeyenlere oranla periferik ve koroner arter hastalığı daha sık görülmüştür (36).

Atrial fibrilasyon ile sigara ilişkisinin incelendiği başka bir araştırmada, 55 yaş üzeri ve atrial fibrilasyonu olmayan 5668 kişi çalışmaya alınmıştır. Aktif sigara içen ve sigarayı bırakmış kişilerde, içmeyenlere göre atrial fibrilasyon riskinin arttığı, ortalama 7.2 yıl izlemede 371 yeni atrial fibrilasyon geliştiği gözlenmiştir (37). Sigara içimi ile kardiyovasküler hastalıklar arasındaki güçlü ilişki çok iyi bilinmekte olup, önlenebilir risk faktörleri listesinin ilk sırasında sigara içimi yer almaktadır.

Nikotinin en önemli kardiyovasküler etkisi sempatik sinir sistemi uyarısıdır. Santral sinir sistemi aracılığıyla ortaya çıkan sempatik aktivasyon, periferik kemoreseptörlerin aktivasyonu aracılığıyla, direkt beyin sapına etkiyle ve/veya spinal kordun kaudal bölümlerinin uyarılması ile ortaya çıkar. Karotid kemoreseptörler düşük düzeylerdeki nikotine çok hassastır. Adrenal bezden ve vasküler sinir uçlarından katekolamin salınmasına neden olur (38). Nikotin; epinefrin, norepinefrin, dopamin, asetilkolin, serotonin, vasopresin, glutamat, nitrik oksid (NO), kalsitonin, büyüme ilişkili peptid ve endorfin gibi birçok nörotransmitterin salınımını artırır (39). Bu nörotransmitterler nikotinin kan damarları üzerine olan etkisinden sorumlu olabilir.

Sigara içmenin ateroskleroz üzerine olan direkt etkisi “The Atherosclerosis in Communities Study” (ARIC) çalışmasında gösterilmiştir (40). Bu çalışmada, yaşları 45-64 arasında olan 10914 bireyin 1987-1989 yılları arasında ilk değerlendirmeleri yapılmıştır. B-mode real time ultrasonografi ile hastaların karotis arter intima-media kalınlığı ölçülmüş, üç yıl sonra hastaların değerlendirilmesi ve karotis intima-media kalınlık ölçümü tekrarlanmış, içmeyenlere oranla aktif sigara içenlerde karotis arter intima-media kalınlığının %50 progresyon gösterdiği, pasif sigara içicilerde de ateroskleroz progresyonununun %20 arttığı gözlenmiştir (40).

### **Hematolojik Sistem Üzerindeki Etkileri**

Sigaranın hematolojik sisteme etkileri akut ve kroniktir. Nedeni ve mekanizması net olarak bilinmemesine rağmen akut sigara içimi periferik kanda lökosit, eozinofil ve trombosit sayısında artışa neden olmaktadır. Sigaranın bırakılmasından sonra kan değerlerinin normale döndüğü gösterilmiştir (41). Sigara içenlerde trombosit yaşam süresinin azaldığı, agregasyonunda artış olduğu ve tromboksan-prostasiklin metabolizmasında bozukluklar olduğu saptanmıştır (42). Hematokrit düzeyi, sigara içenlerde daha yüksektir, polistemi etkisi iyi bilinmektedir. Bazı çalışmalarda da bu etkinin tersine sigara içen kişilerin anemik olabilecekleri bildirilmektedir (42).

### **Endokrin Sistem Üzerine Etkileri**

Sigaranın endokrin sistemde etkili olan bileşenleri kotinin ve tiyosiyanatır. Sigarada bulunan kotinin ve tiyosiyanat nikotinin metabolitleridir. Nikotin, sempatik sinir sistemi aktivasyonu ile plazma trigliserid ve çok düşük dansiteli lipoprotein (VLDL)

seviyesinde yükselme yapar. Ek olarak sigaranın lipoprotein lipaz üzerine indirekt etkisi de mevcuttur. Yüksek dansiteli lipoprotein (HDL) ile sigara arasında negatif bir ilişki vardır. Araştırmacılar sigaranın, HDL'nin antiaterojenik etkisini azalttığını düşünmektedir. Sigara özellikle HDL2 ve HDL3 fraksiyonunda azalma yapmaktadır (43).

Sepkovic ve ark. yaptığı çalışmada, sigaranın içindeki hidroksipiridin metabolitlerinin tiroid peroksidazı etkileyerek, periferde T4 (Tiroksin)'ün T3 (Triiyodotironin)'e dönüşümünü engelleyerek antiroid aktivite gösterdiği saptanmıştır (44).

Sigara ile diyabet arasındaki ilişkinin mekanizması tam olarak bilinmemekle birlikte sigara içenlerde Tip I diyabetiklerde idrarla albumin atılımı ve nonproliferatif retinopatinin sıklığının arttığı bilinmektedir. Yapılan çalışmalarda, sigara içiminin tip II diyabetiklerde de glukoz yükleme testi sonrasında kan glukozunu arttırdığı ve insülin sensitivitesinde bozulma yaptığı sonucuna varılmıştır (45).

### **Solunum Sistemi Üzerine Etkileri**

Sigara dumanı ilk ve öncelikli olarak üst ve alt hava yollarını etkilemektedir (46). Sigara, üst solunum yolu enfeksiyonlarına yatkınlığı artırır ve aerodijestif bölge kanserlerinin en önemli etyolojik ajanıdır (47). Pasif sigara içilmesinin çocuklarda kronik öksürüğe yol açtığı iyi bilinmektedir (48). Otit çocukluk çağının en sık görülen enfeksiyon hastalığıdır. Akut otit, *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* ve *Moraxella catarrhalis*'in orta kulakta oluşturduğu akut enfeksiyondur ve özellikle hayatın ilk 2 yılında sık görülür. Kronik efüzyonlu otit ise orta kulakta zank kıvamında sıvı birikimi olan ve sinsi işitme kaybı yapan kulak hastalığıdır. Pasif sigara dumanına maruziyet her iki otite de yatkınlık oluşturur. Sigara dumanı kulak hastalıkları açısından çocukları erişkinden daha çok etkiler, orta kulakta goblet hücre hiperplazisi ve mukus hipersekresyonuna yol açarak efüzyonlu otit oluşumunda önemli rol alır (49).

Sigara üst solunum ve sindirim yollarının en önemli kanserojen maddesidir. Alkol ve sigaranın birlikte olması kanserojen etkiyi önemli ölçüde artırmaktadır. Oral kavite, farenks ve larenks kanseri sigara ve alkol kullanmayanlarda nadir görülür. Malignite riski sigara içiciliğinin süresi ve miktarı ile orantılı olarak artar, erken yaşta sigara içmeye başlayanlarda risk daha yüksektir (50). Oral kavite, farenks veya larenks kanseri gelişen hastalar sigarayı mutlaka bırakmalıdır. Thomson ve ark. çalışmalarında, sigara dumanına maruziyetin veya alkol kullanımının yeni kanser gelişme arttırdığını göstermiştir (51).

KOAH (Kronik obstrüktif akciğer hastalığı) tam geri dönüşümü olmayan hava akımı sınırlaması ile karakterize, önlenebilir ve tedavi edilebilir kronik bir hastalıktır. KOAH tüm dünyada en sık görülen 4. hastalıktır, 2020 yılında en sık görülen 3. mortalite nedeni olması beklenmektedir. ABD (Amerika Birleşik Devletleri) 'de 16 milyon KOAH'lı olgu olduğu bildirilmektedir. Ancak, gerçek sayının 30-35 milyon civarında olduğu tahmin edilmektedir. Ulusal Hastalık Yükü çalışması verilerine göre, KOAH'ın Türkiye'de en sık 3. ölüm nedeni olduğu saptanmıştır (52-53).

Sigara, KOAH gelişmesi için en önemli risk faktörüdür. KOAH'luların %80'i sigara içen hastalardan oluşmaktadır. Sigara akciğerlerde nötrofillerin hızla toplanmasını sağlar, makrofajları stimüle eder. Nötrofillerde interlökin-8 (IL-8), kompleman 5a (C5a), lökotrienB4 (LTB4) salınımına yol açar. KOAH'lı sigara içenlerin bronş epitellerinden salınan monosit kemoatraktan protein-1 (MCP-1), transforming growth faktör- $\beta$ 1 (TGF- $\beta$ 1), interferon-gamma ile indüklenen protein-10 (IP-10/ CXCL-10) ve IL-8 miktarları sigara içmeyen KOAH'lılara göre daha fazladır. Yapılan çalışmalarda sigaranın, reaktif oksijen kaynakları (ROS) ve mûsin üretimini indüklediği, küçük hava yollarında inflamasyon ve fibroze neden olduğu sonucuna varılmıştır. Alveollerde oluşturduğu destrüksiyon da KOAH'ın oluşum mekanizmalarındandır (54, 55, 56).

En sık görülen ve en önemli önlenebilir kanser nedeni tütün ve tütün ürünleridir, tüm kanserlerin %30'undan sorumlu tutulmaktadır. Sigara, tüm akciğer kanserlerinin %94'ünün nedenidir. Akciğer kanseri gelişme riski sigara içenlerde sigara içmeyenlere göre 20 kat daha yüksek bulunmuştur (54, 57, 58). Ülkemizde akciğer kanseri olan hastalarda sigara içme oranının %91.5 olduğu saptanmıştır (59). Akciğer kanseri gelişme riski sigara içme süresi ve günlük içilen sigara miktarına göre değişmektedir. Sigaraya başlama yaşı da kanser riskini etkilemektedir (57,60). Alberg ve ark.'nın çalışmasında sigara içmeyenlerde gelişen akciğer kanserinin yaklaşık dörtte birinin pasif sigara maruziyetine bağlı olduğu gösterilmiş, pasif sigara maruziyetinin A sınıfı kanserojen olduğu kanıtlanmıştır (58). Başka bir çalışmada da tütündeki kanserojenlere kadınların erkeklere göre daha hassas olduğu, aynı düzeyde sigara içen kadınlarda erkeklere göre akciğer kanseri riskinin daha yüksek olduğu gösterilmiştir (61).



**Tablo 2.3.** Tütün ve tütün ürünleri ile ilişkili başlıca akciğer hastalıkları

---

**Kronik obstruktif akciğer hastalığı (KOAH)**

**Akciğer kanseri**

**Astım**

**Asbestozis**

**İnterstisyel akciğer hastalıkları (İAH)**

**-Respiratuvar bronşiyolit ile ilişkili interstisyel akciğer hastalığı (RB-İAH)**

**-Deskuamatif interstisyel pnomoni (DİP),**

**-Pulmoner langerhans hücreli histiyositozis (PLHH)**

**-İdyopatik pulmoner fibrozis (İPF)**

**-Good-Pasture Sendromuna bağlı diffuz alveolar hemorajiler (DAH)**

**Enfeksiyonlar**

**-Akut bronşit ve pnömoni**

**-Tüberküloz**

**Spontan pnömotoraks**

**Kortikosteroid farmakokinetiğine etkisi**

**Cerrahi girişim sonrası etkileri**

---

## **2.2. İmmün Sistem**

### **2.2.1. Terimler, Genel Nitelikleri**

İmmünite, hastalığa özellikle enfeksiyon hastalıklarına karşı direnç olarak tanımlanır. Enfeksiyonlara karşı savunmayı sağlayan hücreler, dokular ve moleküllerin toplamına immün sistem adı verilir. İmmün sistem hücre ve moleküllerinin enfeksiyona yol açan mikroplara karşı düzenli olarak verdikleri tepkiye de immün yanıt denir. İmmünoloji, immün sisteminin vücuda yayılan patojenlere verdiği yanıtların incelendiği bilim dalıdır (1).





Normal şartlar altında; bağışıklık sistemi vücudu bakterilere ve viral enfeksiyonlara karşı korur, kanser hücrelerini ve yabancı maddeleri yok eder. Eğer bağışıklık sistemi zayıflarsa, vücudu koruma yeteneği de zayıflar. İmmün sistem aynı zamanda tümör hücrelerini de gözetim altında tutar ve kanser gelişimine engel olur (2).

**Tablo 2.4.** İmmün sistemin önemi

<b>İmmün sistemin rolü</b>	<b>Sonuçları</b>
Enfeksiyonlara karşı savunma	Kusurlu immün sistem, enfeksiyonlara karşı duyarlılığı artırır; örneğin AIDS
Aşılama, immün sistemin savunmasını güçlendirir ve enfeksiyonlara karşı korur	İmmün sistem doku naklini ve yeni tanımlanan proteinleri algılar ve yanıt verir
Tümörlere karşı savunma	Kanserin immünoterapisi için potansiyel
Antikorlar herhangi bir tür molekülü belirleyebilen çok özgül maddelerdir	Laboratuvar testleri için immünolojik yaklaşım günlük pratikte ve araştırmalarda sıkça kullanılır

### 2.2.2. İmmün Sistem Hücreleri

İmmün sistem hücreleri, mikrobiyal antijenleri yakalayıp yüzeyinde eksprese eden özelleşmiş hücreler olan lenfositlerden, mikropları ortadan kaldıran efektör hücrelerden ve lenfositlere sunum için antijenlerin yakalanmasından sorumlu antijen sunan hücrelerden oluşur (1).

Hücre tipi	Başlıca işlevi/işlevleri
<b>Lenfositler:</b> B lenfositleri, T lenfositleri, Doğal Öldürücü hücreler  Lenfosit	Antijenlerin özgül olarak tanınması B lenfositleri: Hümorale immünitenin araçları T hücreleri: Hücresele immünitenin araçları NK hücreleri: Doğal immünitenin hücreleri
<b>Antijen Sunan hücreler:</b> Dendritik hücreler, makrofajlar, foliküler dendritik hücreler  Dendritik hücre  Monosit	Lenfositlere sunum için antijenlerin yakalanması Dendritik hücreler: T hücre yanıtının başlaması Makrofajlar: Hücresele immünitenin başlaması ve efektör evreye dönüşüm Foliküler dendritik hücreler: Hümorale immün yanıtta yer alan B hücrelerine antijen sunumu
<b>Efektör Hücreler:</b> T lenfositleri, makrofajlar, granülositler  Nötrofil	Antijenlerin ortadan kaldırılması T lenfositleri: Yardımcı T hücreleri ve sitotoksik T hücreleri Makrofajlar ve monositler: Mononükleer fagosit sistem hücreleri Granülositler: Nötrofiller ve eozinofiller

Şekil 2.2. İmmün sistemin başlıca hücreleri (1)

### 2.2.2.1. Lenfositler

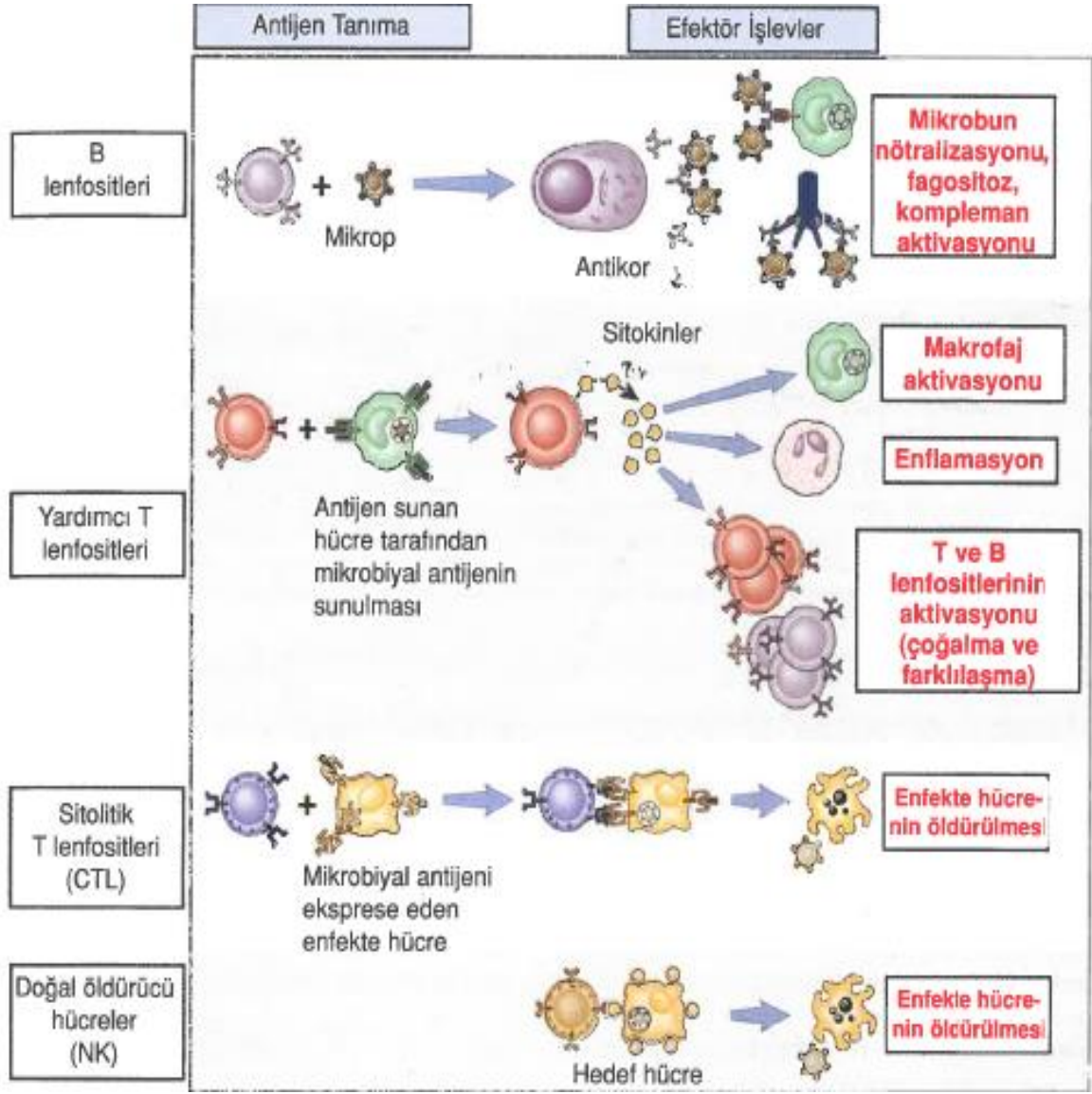
Lenfositler, antijenlere özgül reseptörler taşıyan tek hücre grubudur, yani edinsel immüneyi düzenleyen anahtar hücrelerdir. Lenfositler morfolojik olarak birbirlerine çok benzemelerine karşın, işlevsel anlamda, köken aldığı dizi ve fenotip olarak birbirlerinden ayrılırlar. Lenfositler, monoklonal antikor panelleri ile tanınan yüzey proteinleri aracılığıyla ayırt edilebilmektedirler. Bu proteinlerin standart adlandırılması olan “CD” (ayrım kümesi “cluster of differentiation”) sayısal tanımlamadır; bunlar belli bir hücre tipi veya hücre başkalaşım evresini tanımlamak için kullanılırlar ve bir antikor kümesi veya grubu tarafından tanımlar (1).

B hücreleri antikor üretebilen dolayısı ile hümorale bağışıklığı düzenleyen tek hücre grubudur. B hücreleri yüzeylerinde antijenleri tanıyan ve hücre aktivasyon işlemlerini

başlatan reseptörler olarak görev alan antikorlar içerirler. Hücre dışında bulunan antijenlere etki ederler (1).

T hücreler ise hücre sel immü nitenin hücreleridir. T hücrelerinin antijen reseptörleri ise, yalnızca peptid yapı lı antijenleri tanır; bu peptidler majör histokompatibilite antijenleri (MHC) adı verilen özel peptid-sunan molekü llere ba ğlı durumdadırlar. T lenfositleri arasında, CD4+ T hücrelerine yardımcı T hücreleri adı verilmektedir, çünkü bu hücreler antikor yapımı için B lenfositlerine ve yutulmuş mikropların yıkımı için fagositlere yardım ederler. CD8+ hücreler ise sitotoksik veya sitolitik T lenfositler (CTL) olarak adlandırılırlar, çünkü bu hücreler hücre içi mikroplar taşıyan hücreleri öldürür, di ğer hücreleri eritirler (1).

Do ğal öldürücü (natural killer-NK) olarak bilinen hücreler, do ğal immü nitenin bir parçasıdır. B ve T lenfositlerinde bulunan antijen reseptörlerine sahip de ğildirler. Tüm lenfositler kemik ili ğindeki kök hücrelerden gelişir. B lenfositler kemik ili ğinde olgunlaşırken, T hücreler timusta olgunlaşırlar (1).



Şekil 2.3. Lenfositlerin sınıflaması (1)

### 2.2.2.2. Antijen Sunan Hücreler

Mikropların vücuda giriş yerleri olan deri, gastrointestinal sistem ve solunum sistemi, epitel içine yerleşmiş ve antijenleri yakalayıp periferik lenfoid dokulara taşıyan özgül hücrelerle döşelidir. Dendritik hücreler, epitele ulaşan mikropların protein antijenlerini yakalar ve antijeni bölgesel lenf düğümüne taşırlar. Lenf düğümünde antijen taşıyan dendritik hücreler antijeni parçalara ayırarak T lenfosit tarafından tanınır hale getirir. Ayrıca makrofajlar da protein antijenlerini T hücrelerine sunabilirler. Antijen sunan hücrelerin bir diğer işlevi de T hücrelerin çoğalmasını ve farklılaşmasını sağlayan “ikinci uyarıları” oluştururlar (1).

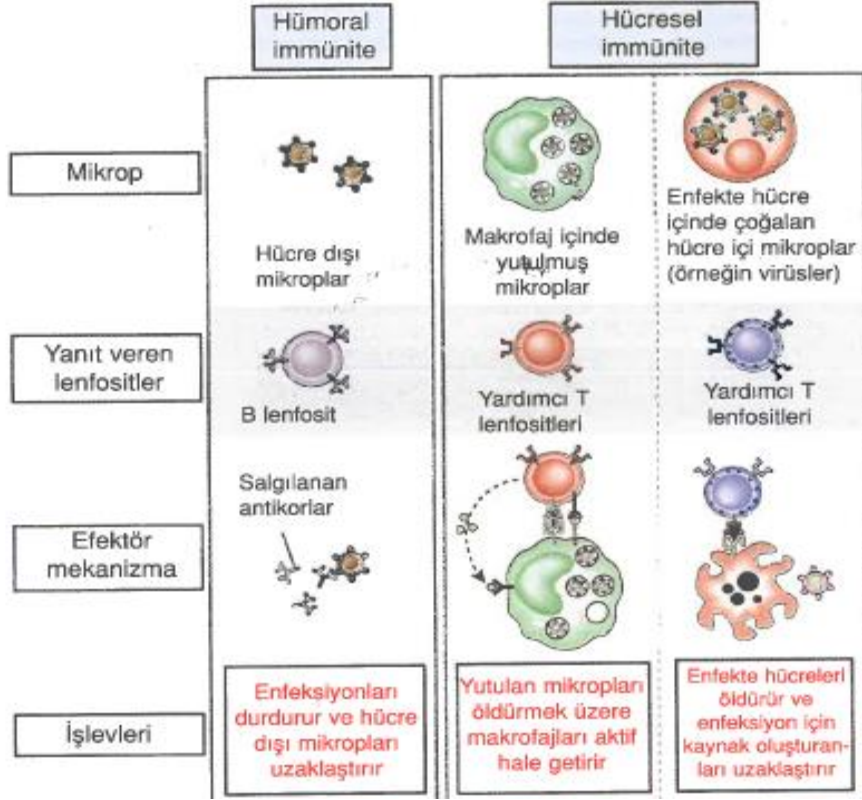
### **2.2.2.3. Efektör Hücreler**

Mikropları yok eden hücreler efektör hücreler olarak adlandırılır, lenfositler ve diğer lökositler bu gruba girer. Doğal immünitede, makrofajlar ve bazı granülositler doğrudan doğruya mikropları tanır ve ortadan kaldırır. Edinsel immünitede ise B ve T lenfositlerin salgıladıkları ürünler diğer lökositleri enfeksiyon bölgesine çağırır ve lökositleri efektör kılarak mikropların öldürülmesini sağlar (1).

### **2.2.3. Doğal ve Edinsel İmmünite**

Konak savunma mekanizması, enfeksiyonlara karşı ilk koruyucu engeli oluşturan “doğal immünite” ve sonrasında daha yavaş olarak devreye giren ancak enfeksiyonlara karşı daha etkili savunma sağlayan “edinsel (adaptif) immüniteyi” kapsar. Doğal immünite mikropları özgül olarak tanır ve tepki verirler, ancak enfeksiyona yol açmayan yabancı maddeleri tanımazlar. Edinsel immünitenin hücreleri ise mikropların ürettiği değişik maddelerin yanında enfeksiyona yol açmayan molekülleri de tanıyan reseptörler taşırlar. Bu maddelere antijen denir (1).

Edinsel immünite; hücre içi ve hücre dışı mikroplara karşı savaşan hücresel ve humoral immüniteden oluşur. Humoral immünite B lenfositlerin ürettiği antikor denen proteinler tarafından oluşturulur. Antikorlar dolaşıma ve mukozal sıvılara salgılanarak kanda ve gastrointestinal, solunum yolları gibi mukozal organların lümeninde mevcut olan mikropları ve toksinleri etkisiz hale getirirler. Antikorlar enfekte hücrelerin içinde yaşayan ve bölünen hücrelere erişemezler. Hücre içi mikroplara karşı savunmaya hücresel immünite denir ve T lenfosit hücreleri tarafından oluşturulur. Edinsel immünitenin doğal immüniteden önemli farkları mevcuttur. Bunlar yapısal olarak birbirinden farklı antijenlere gösterdiği özgüllük ve antijenle daha önce karşılaşma sonucu gelişen bellektir.



Şekil 2.4. Edinsel immüntenin çeşitleri (1)

## 2.2.4. Lenfoid Organlar ve Sitokinler

İmmün hücreler kemik iliğindeki kök hücreden farklılaşarak gelişirler. Kemik iliği kök hücrelerinin immünolojik olarak etkin hücre haline gelebilmesi için önce santral lenfoid organlarda olgunlaşması gerekir. Gelişimi tamamlanan, olgun T ve B lenfositler daha sonra periferik lenfoid organlara gidip yerleşerek antijenle karşılaşmayı bekler ve gerektiği zaman (antijenle karşılaşınca) bağışıklık yanıtı oluştururlar (1, 62).

İmmün sistemin yapısı lenfoid organlar, hücresel yapı, hümmoral yapı olmak üzere 3 gruptan oluşur. Kemik iliği ve timus santral lenfoid organları; dalak, lenf düğümleri, tonsiller ve diğer lenfoid dokular da periferik lenfoid organları oluşturur (2).

B ve T lenfositler periferik lenf düğümü ve dalakta farklı anatomik kompartmanlarda bulunurlar. Lenf düğümünde; B lenfositler folikül deneni yapıda yoğunlaşmıştır, T lenfositler ise lenf düğümünün dış kısmında yer alan foliküle bitişik parakorteks diye adlandırılan yerde bulunurlar. Dalakta; B lenfositler foliküllerde, T lenfositler küçük arteriollerini saran periarteriyoller lenfoid kılıfta yoğunlaşırlar (1).

**Tablo 2.5.** Bazı önemli sitokinler ve hücre kaynakları

Sitokin	Temel hücre kaynağı	Fonksiyonu
IL-1	Makrofaj	T ve B hücre proliferasyonu, differansiyasyonu, proinflamatuvar aktivite
IL-2	TH1	T ve B hücre proliferasyonu, differansiyasyonu
IL-3	TH2	Hematopoietik kök hücre proliferasyonu, differansiyasyonu
IL-4	TH2	B hücre proliferasyonu, differansiyasyonu, IgE oluşumunu desteklemek
IL-5	TH2	Eozinofil proliferasyonu, differansiyasyonu
IL-6	Makrofaj, fibroblast, T hücreler	B hücre proliferasyonu, differansiyasyonu, proinflamatuvar aktivite
IFN $\gamma$	TH1	Viral çoğalmanın önlenmesi Makrofaj aktivasyonu IgE oluşumunu inhibe etmek
GM-CSF	TH1-TH2, epitel, fibroblast	Hematopoietik kök hücre proliferasyonu, differansiyasyonu, matür granülosit aktivasyonu



İmmün ve inflamatuvar olaylara katılan hücrelerin etkinliklerinin artırılması, uyarılmış lenfositler, monositler, makrofajlar ile diğer bazı hücrelerde sentezlenen ve salındıkları zaman, salındıkları hücre çevresindeki hücelere (parakrin) veya salındıkları hücreler üzerine (otokrin) etkili sitokin adı verilen glikoprotein yapısındaki maddelerin aracılığı ile olmaktadır (3, 63).

### **2.2.5. Sigara ve İmmün Sistem**

Sigaranın sağlık üzerine olumsuz etkilerinin çoğunun immün sistem üzerine olan etkileri nedeni ile oluştuğu düşünülmektedir. Sigara içiminin çeşitli enfeksiyonlara yatkınlığı artırmasının hümoral ve hücrel immün yanıtlardaki değişiklikler sonucu olduğu bildirilmektedir (62,64).

Üst ve alt solunum yolu enfeksiyonları başta olmak üzere birçok enfeksiyona zemin hazırlaması, sigaranın immün sistem üzerinde ciddi etkisi olduğunu düşündürmektedir. Bunun yanı sıra başta akciğer kanseri olmak üzere diğer organ kanserlerinin, allerjik hastalıkların ve aterosklerozun gelişiminin sigaranın hücrel ve hümoral immün sistem üzerinde yaptığı değişikliklerin etkisiyle oluştuğu da düşünülmektedir (3, 63). Langerhans hücreleri deri ve oral mukozada yoğunlukta olup hücrel immünitede oldukça önemli hücrelerdir. Sigara içenlerde, oral kavite ve deride Langerhans hücrelerinde azalma saptanmıştır (62, 65). Lizozim, enfektif mikroorganizmalara verilecek nonspesifik immün cevapta önemli bir enzimdir. Fagositik hücrelerin yapımını, kompleman sisteminin ve properdinin aktivasyonunu sağlayan lizozim, uzun süre sigara içen erkeklerde düşük bulunmuştur (65).

Yapılan çalışmalarda, sigara dumanının epitel hücrelerinde proinflamatuvar mediyatörlerin yapımını aktive etmesine rağmen; in vitro ortamlarda lipopolisakkarid veya çift sarmal RNA (Ribonükleik asit) gibi patojen ilişkili moleküllerle uyarı sonrası epitel hücrelerince oluşturulan proinflamatuvar mediyatörlerde azalma olduğu saptanmıştır (66, 67). Sigara, akut maruziyette solunum epitelini baskılar, maruziyet kronikleştikçe epitel hasar görür, inflamasyon ilerler ve sonunda epitelin değişimine sebep olur. Stampfli ve ark. yaptığı bir çalışmada, sigara dumanının membran lipidlerine doğrudan oksidatif stres oluşturarak, onarım ve apoptotik döngüyü tetikleyerek tek sarmal DNA (Deoksiribonükleik asit)'nin yıkılmasına yol açtığı sonucuna varmıştır (68).

Hücresel immüitenin önemli hücrelerinden biri olan alveolar makrofajların (AM) yapı ve fonksiyonları sigaradan negatif olarak etkilenir. Sigara içimi, AM sayısını bir kaç kat artırır (64). Sethi ve ark.'nın yaptığı çalışmanın sonucunda; sigara içen kişilerin alveolar makrofajlarında, morfolojik değişikliğin bir belirtisi olan inklüzyon cisimciklerinin geliştiği, alveolar makrofajların öldürme ve fagositik fonksiyonlarının sigara ile azaldığı gösterilmiştir (69). Bu konu ile ilgili başka bir açıklama da, sigaranın alveolar makrofajlarda farklı mediyatörlerin salgılanmasına yol açmasıdır. Sigaraya maruz kalan hayvan modellerinde *H.influenza* gibi bakterilere karşı uyarılarda alveolar makrofajların salgıladıkları TNF ( tümör nekroz faktör) gibi mediyatörlerde azalma, C-chemokine ligand 2 (CCL2), CXC-chemokine ligand 10 (CXCL10) ve CCL9 gibi mediyatörlerde artış olduğu gösterilmiştir (68, 70).

Sigara dumanı sadece alveoler makrofajların fonksiyonlarını baskılamakla kalmaz, onların inflamatuvar özelliklerini de değiştirir. Stampfli ve ark.'nın çalışmasında, sigaranın kısmen makrofajların M1 deaktivasyonuna veya M2 aktivasyonuna yol açtığı saptanmıştır (68). Bu dengenin bozulması sonucu immün sistemin genetiğine ve maruziyetin şiddetine bağlı olarak M1 hücrelerin akciğer hasarına (amfizeme), M2 hücrelerin de tümör gelişimine yol açabileceği sonucuna varılmıştır (64, 68). Makrofajların differansiyasyonundaki bu bozulmanın kişinin genetik özelliğine göre KOAH ve/veya kanser geliştirebileceği yorumunda bulunulmuştur.

Nötrofiller, primer inflamatuvar hücrelerdir ve hem fagositoya hem de mikroorganizmaların akciğerlerden temizlenmesine yardımcı olurlar. Sigara dumanına maruziyet, makrofaj ve nötrofillerin havayollarına göçüne neden olur. Sigara içenlerde nötrofillerin fonksiyonu bozulmuştur. Invitro nötrofiller sigara dumanı ile karşılaştığında, caspase-3 benzeri aktivitede süpresyon olduğu ve fagositozun baskılandığı gösterilmiştir (72, 73).

Natural killer hücrelerinin mikroorganizmalara karşı ve tümör gelişimini önlemede önemli rolleri vardır. Stampfli ve ark.'nın çalışmasında sigara içenlerde NK hücre sayısında ve aktivasyonunda azalma olduğu gösterilmiştir (68). Aynı çalışmada sigara dumanına maruz kalan insanlarda ve hayvan modellerinde NK hücrelerinin sitotoksik aktivitesi ve sitokin üretimini azalttığı gösterilmiştir (68). Bu azalmanın enfeksiyon ve kanser gelişimi ile ilişkili olduğu düşünülmektedir. Evre 1 olarak rezeke edilen akciğer kanserli hastaların yaklaşık yarısının kısa sürede tümör nüksü nedeni ile kaybedildiği bilinmektedir. Bu kötü prognozdan kısmen de olsa NK hücrelerinin sigaraya bağlı bozulmuş aktivitesi sorumlu tutulmaktadır (74).

Akciğerlerdeki dentritik hücreler, anatomik yerleşim yerlerinden ötürü (lümende akciğerdeki epitelin hemen altında) sigara dumanına en duyarlı hücrelerdendir. Dentritik hücreler, antijen sunan hücreler olup T-hücre aracılı immüniteden sorumludur. Çalışmalar, sigara içen KOAH hastalarının büyük hava yollarında olgunlaşmış dentritik hücrelerin sayısında azalma olduğunu göstermektedir. Sigaranın bırakılması sonrası olgun dentritik hücrelerin sayısı artmakta ve sigara içmeyen kişilerle benzer sayıya ulaşmaktadır. Ayrıca sigara içen ve KOAH tanısı almış olan hastaların küçük havayollarında immatür dentritik hücrelerin, sigara içmeyen ve KOAH gelişmemiş olan sigara içicilere göre artmış olduğu gösterilmiştir (68).

Tablo 2.6. Sigaranın immün sistem üzerine olan etkileri

Azalma	Artma
CD4+ T hücre sayısı ve cevabı	CD8+ T hücre sayısı
Doğal öldürücü hücre (NK) sayısı	IL-8 seviyesi
Alveolar makrofaj fonksiyonları	Alveolar makrofaj sayısı
Makrofajların IL-1 salınımı	IL-16 seviyesi
IgG ve IgA seviyesi	LTB4 seviyesi
Langerhans hücre sayısı	Nötrofil elastaz seviyesi
Nötrofil fonksiyonu	Nötrofil katepsin seviyesi
Serum lizozim seviyesi	

Edinsel immünite başlıca T hücreleri ve B hücreleri tarafından yönetilir. İnsanlarda sigara etkisinin en çok bilineni lökositozdur. Ancak artan lökositlerin fonksiyonlarının da bozulduğu gösterilmiştir. İnfluenza epidemilerinde en sık eşlik eden faktörün sigara içimi olduğu gösterilmiştir (62, 64, 68). Mc Cue ve ark.'nın çalışmasında, sigaradaki katranın ribonükleotid redüktazı inhibe ederek lenfosit proliferasyonunu azalttığı rapor edilmiştir (79). T hücreleri; B hücrelerinin antikor salımına yardım etmesine ek olarak, antimikrobiyal savunmada da önemli rol oynar. Sigara beyaz ırkta periferik CD4+ hücrelerini artırırken, siyah ırkta doza bağımlı olarak T hücre sayısını azaltır (68, 71). Hayvan çalışmaları yüksek katran ve nikotin içeren sigara dumanı maruziyetinin, düşük

nikotin ve katran içeren sigaralara göre T hücre yanıtındaki bozulmayı daha hızlı oluşturduğunu göstermektedir (68,77).

Tollerud ve ark. beyazlarda yaptıkları bir çalışmada, sigara içenlerde anlamlı olarak CD4+ hücrelerinin oranının yüksek, buna paralel olarak CD4/CD8 oranının yüksek olduğunu ve CD16+ NK hücre oranının anlamlı olarak düşük olduğunu bulmuşlardır. Bir diğer çalışmalarında ise beyazlardan farklı olarak siyah sigara bağımlılarında CD4+ hücre oranları, içmeyenlerden anlamlı düzeyde düşükken ve CD4/CD8 oranı veya CD16+ NK hücre oranlarında içenler ve içmeyenler arasında anlamlı bir fark bulunamamıştır. Hem siyahlarda hem de beyazlarda doz-yanıt ilişkisini, günlük içilen sigara sayısına bağlı olarak CD4+ hücre düzeyinde belirgin olarak bulmuşlardır. Beyazlarda içilen her 10 sigaraya karşılık CD4+ hücre sayısı %1,2 artarken, siyahlarda %2 azaldığını, her iki ırkta da sigaranın CD4+ hücreleri üzerindeki etkisinin, sigarayı bıraktıktan sonra 2-5 yıl içinde gerilediğini bildirmişlerdir (71, 81). Başka bir çalışmada da sigara içenlerde analog CD4+ T hücrelerinde oligoklonal çoğalma gözlenmiştir (78).

Moszczynski ve ark. özellikle 10 yıldan fazla sigara içenlerde, NK (CD16+) hücre sayısında düşme ve T sitotoksik (CD8+) lenfosit sayısında artma, buna bağlı olarak da CD4/CD8 oranında düşme saptamıştır (5).

T hücre alt kümelerinde farklılaşmalar birçok yazar tarafından belirtilirken, B hücreleri, sigaraya bağlı akciğer hastalıklarında bol miktarda bulunmasına rağmen rolleri konusunda bilgi oldukça azdır. Yapılan bir çalışmada T lenfositlerinin dolaşımdaki sayısında ve fonksiyonel alt kümelerinde farklılaşma olduğu, B lenfositlerde ise değişiklik olmadığı gösterilmiştir (5).

Trimble ve ark. , sigara dumanının adjuvan madde gibi davranarak muhtemelen granülosit makrofaj koloni-stimulan faktörün (GM-CSF) akciğerde üretimini uyardığı ve bu uyarının dentritik hücrelerin antijen sunma yeteneğini arttırdığını göstermiştir (75). Aynı çalışmada, uzun süre sigara içenlerin akciğerlerinde B hücre foliküllerinin olduğu saptanmış ve bu sonucun sigara dumanına karşı allerjik duyarlılığın oluşmasına katkı sağladığı düşünülmüştür (75). Başka bir çalışmada sigaranın Ig E dışında tüm immünglobulinleri azalttığı gösterilmiştir (76). Hayvan çalışmalarında da, kronik olarak sigara dumanına maruziyet sonrası birçok antijenlere karşı antikor yanıtının anlamlı olarak azaldığı gösterilmiştir (68). Başka bir çalışma da, sigara dumanının immün sistem üzerindeki baskılayıcı etkisine bağlı olarak, immünglobulinlerde ve lizozimin serum konsantrasyonlarında düşme saptamıştır (71). Laan ve ark. yaptıkları çalışmada, sigara içen kişilerde BAL örneklerinde IL-16 seviyesini yüksek bulmuşlardır (80).

Pasif sigara dumanına maruziyetin etkileri epidemiyolojik çalışmalarda incelenmiş, çevresel tütün dumanına maruz kalan üç yaş altı çocuklarda solunum sistemi hastalıkları riskinin arttığı gösterilmiştir. Bu risk artışında da, pasif sigara dumanına maruziyetin etkilerinin immün sisteme etkileri sorumlu tutulmaktadır (64).

Sonuç olarak; sigara immün sistemi baskılamakta doğrudan ve dolaylı olarak kalp damar hastalıkları, akciğer kanseri ve KOAH gibi hastalıklara sebep olmaktadır.

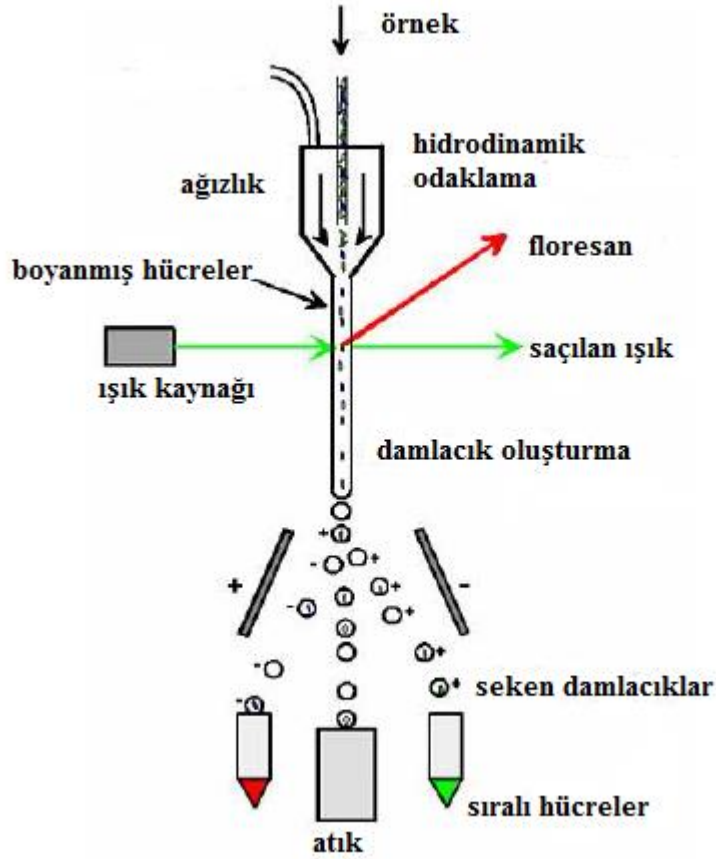
Aynı zamanda; sigara dumanı ve nikotin, immün sistemi değiştirebilmektedir. Nikotin, hem doğal hem de edinsel immüniteyi baskılayan ana bileşendir. Sigaranın immün sistem üzerindeki etkileri başlıca alveolar makrofajlar üzerinde olmakta ve makrofajların farklılaşmasını etkileyebilmektedir. Sigaranın immün sistem üzerindeki olumsuz etkileri sadece aktif içicilerde değil aynı zamanda pasif olarak maruz kalan kişilerde görülmekte ve sigaraya maruziyet kesilse bile olumsuz etkileri yıllarca sürebilmektedir.

### **2.2.6. İmmünofenotiplendirme ve Akım Sitometri (Flow Sitometri)**

İmmün fenotiplendirme 1970'li yıllarda monoklonal antikor teknolojilerinin geliştirilmesi sonrasında tıbbın birçok alanında yaygın olarak kullanılmaktadır. İmmünofenotipleme; floresan boyalarla görünür hale gelen hücre yüzeyi ve hücre içi belirteçlerin saptanması yöntemidir. Özgül antikorlarla saptanmak istenen antijenik yapıların varlığı ya da yokluğu saptanmaktadır (82)

Akım sitometresi ile bir süspansiyon halindeki hücre ya da partiküller lazer ışığı ile aydınlatılmakta olan bir bölmeden geçirilir; hücrelerin ışığın önünden geçerken verdikleri sinyaller toplanarak analiz edilir. Her spesifik antikor FITC (Fluorescein isothiocyanate), PE(Phycoerythrin), PerCP (Peridinin chlorophyll) gibi floresan boyalarla işaretlenmiştir. Böylece belirli antijene sahip hücrelerin lazer ışını ile karşılaştığında verdiği floresan sinyalleri değerlendirerek o hücrenin hangi spesifik antijeni taşıdığı belirlenebilir (83).

Akım sitometrisindeki analizler için hücrelerin sıvı içinde süspansiyon halinde bulunması gerektiğinden kan hücreleri, akım sitometride en çok incelenen hücreler olmuşlardır. Solid dokular ise hücreler disagege edilip hücre süspansiyonu hazırlanarak akım sitometrik analizde kullanılmaktadır (82).



**Şekil 2.5.** Akım sitometri genel çalışma prensibi. Örnek cihaza konur, boyalı hücreler borudan tek tek akarak lazer ışımından geçirilir ve hücreler ışık saçılımı ile floresan verir ve yüklerine göre ayrılırlar.

Çevre kanında dolaşan lenfosit alt gruplarını kabaca T, B ve NK (Doğal öldürücü) hücreler olarak sınıflandırabiliriz. Kanda dolaşan lenfositlerin ortalama %80'ini T hücre, %10'unu B hücre, geri kalan %10'unu ise NK hücreler oluşturmaktadır (82).

Dolaşımdaki T hücrelerin yaklaşık %50-60'ı CD4 pozitif T helper hücreler, %20-25'i CD8 pozitif T sitotoksik hücrelerdir. NK T hücreleri olarak adlandırılan bir alt grup ise CD4 ya da CD8 ile birlikte tek bir V (variable) alfa zinciri (V $\alpha$ 24) taşırlar, antijenik yapıları MHC üzerinden değil dendritik hücreler üzerinde var olan CD1a üzerinden tanılırlar. Erişkin kanında %1-4 oranında saptanabilen Treg (T regülatör) hücreler ise bir diğer alt gruptur (82).

B hücreler 7-10  $\mu$ m çapında lenfositlerdir. CD19, CD20 pozitifliklerinin yanı sıra CD40, CD79, HLA-DR (insan lökosit antijen-DR), Fc $\gamma$ RII reseptörleri CD32 ve kompleman reseptörleri CD21, CD35 taşırlar. T hücrelerdeki THR benzeri BHR (B Hücre Reseptörü) kompleksini B hücrelerde CD19, CD21 ve CD81 oluştururlar (82).

**Tablo 2.7.** Lenfosit yüzey antijenleri

**T hücreler**

Total T hücre : CD3, CD2, CD7, CD5

T hücre Alt Grubu : CD4 (T helper), CD8 (T sitotoksik/supressor)

İşlevsel Yüzey Belirteçleri : CD28, CD38, CD45RA, CD45RO, CD62L

Aktivasyon Belirteçleri : CD25, CD40L, CD69, CD71, HLA-DR

**B Hücreler**

Total B Hücreler : CD19, CD20, yüzey immunoglobulinler

B hücre Alt Grubu : CD5, CD21

İşlevsel yüzey belirteçleri : CD27, CD40

Aktivasyon belirteçleri : CD23, CD25

**NK (Doğal Öldürücü) Hücreler**

Total NK hücresi : CD16, CD56

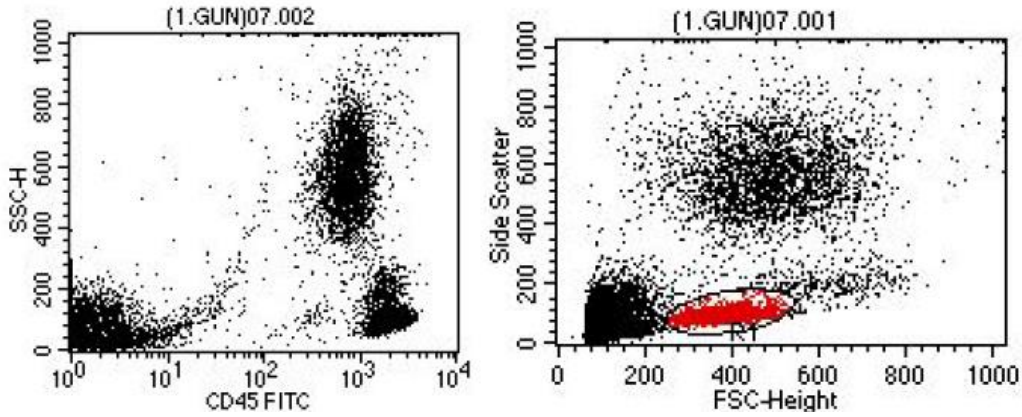
NK Alt Grubu : CD2, CD8, CD57

NK (Doğal Öldürücü) hücreleri doğal bağışıklık sisteminin parçasıdır, diğer lenfositlere göre daha granüllü hücrelerdir. Yüzeylerinde CD16, CD16+56+, CD49b, CD56, CD57, CD314, CD335, CD336, CD337 taşırlar (82).

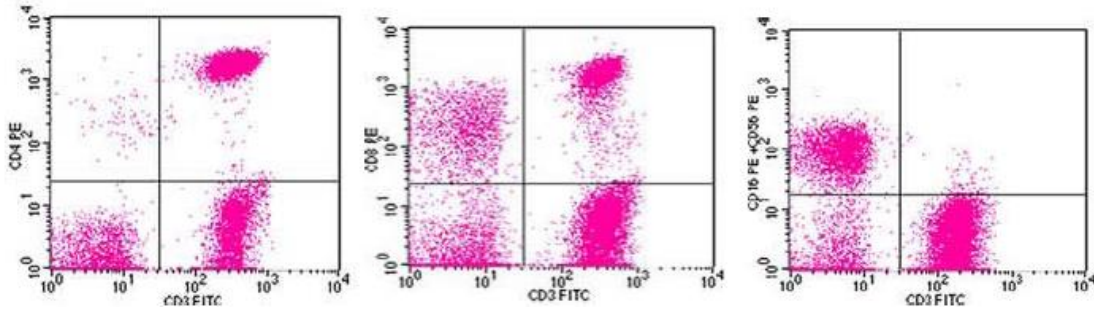
Akım sitometri, hücre yüzeyinde veya içindeki spesifik kimyasalların varlığına çok bağlıdır. Hücreler çok küçüktür ve doğal olarak güçlü floresan veren molekülleri yoktur. Bu yüzden hücre yüzeyindeki antijenler etkili floresan yayan kimyasal boyalarla etiketlenir (84). Lazer ışığı, akan örnek üzerinde hücreleri aydınlatmak üzere odaklanır. Hücrelere bağlı boya etiketler optik olarak uyarılır ve floresan yayar. Üretilen floresan ışığı her yere yayılır. Bu ışınlar mümkün olduğunca çok miktarda bir yerde toplanır, saçılan lazer ışınları filtre edilir (84). İyi dizayn edilmiş ekipmanlarla dakikada 100 bin hücre analiz edilebilir (84).

Veri analizinde, işaretlemeye her laboratuvar kendine özgü yöntemi seçmekte özgür olsa da, genel geçer kurallara uyulması gereklidir. FS/SS (Forward Scatter/Side Scatter), CD45/SS, CD3, CD19 vb işaretli bölgelerden analiz yapılabilmesi mümkündür. Örnek analizinin doğrulaması için sık kullanılan öğelerden birisi “Lymphosum” hesaplanmasıdır (84). “Lymphosum” = T hücre + B hücre + NK hücre = %100 ± 5 formülü ile hesaplanmaktadır. Son olarak verilerin raporlanmasında laboratuvar için hazırlanan raporda teknik bilgilerin yer alması; doktor raporlarında ise elde edilen sonuçların, hücre

gruplarının ve bu hücre gruplarında normal/matür eş değerlerine göre görülen sapmaların özetlenmesi gerekir (85).



Şekil 2.6. CD45/SS ve FS/SS grafiklerinde lenfosit popülasyonlarının işaretlenmesi.



Şekil 2.7. Lenfosit alt grupları için grafiklerle antikor pozitiflikleri

Akım sitometrisinin en çok kullanıldığı alanlar arasında: lösemik hücrelerin immünofenotiplendirilmesi, hücrenin DNA içeriğinin ve hücre döngüsünün analizi, hematopoietik kök hücrelerin sayılması ve alt gruplarının belirlenmesi, hücre canlılığının tespit edilmesi, apoptoz ile ilgili araştırmalar, çoklu ilaç direncinin (MDR) tespit edilmesi, hücrel immün yanıtın belirlenmesi, trombosit çalışmaları sayılabilir (83).

İmmünofenotiplendirme sonuçları her ne kadar çok gelişmiş akan hücre ölçer sistemleri ile elde ediliyor olsa da, hasta sonucu yorumlanarak verilen testler olması nedeni ile kullanıcı ve raporlama yapan doktorun bilgi birikimi ve deneyimi test sonucunu etkilemektedir (82).



### 2.3. Kronik Böbrek Yetmezliği

Kronik böbrek yetmezliği (KBY) birçok hastalığa bağlı olarak gelişebilen, nefronların ilerleyici ve geri dönüşümü mümkün olmayan kaybı ile karakterize patofizyolojik bir süreçtir. Glomerüler filtrasyon hızı (GFR) genellikle aylar ve/veya yıllar içinde giderek azalmaktadır. Azalma hızı, altta yatan nedenlere göre büyük değişkenlik göstermektedir. Bu azalmanın sonucu olarak böbrek, sıvı-solüt ve metabolik-endokrin dengeleri ayarlama fonksiyonunu kaybetmektedir (86, 87).

Kronik böbrek yetmezliği, medikal yönünün yanı sıra hastaların sosyal, ekonomik ve psikolojik durumlarını da etkilemektedir. Türkiye'de kronik böbrek yetmezliği sıklığı kesin olarak bilinmemektedir. Türk Nefroloji Derneği (TND) verilerine göre 2007 yılı sonu itibariyle ülkemizde hemodiyaliz tedavisi gören hasta sayısı 39267, kronik periton diyalizi tedavisi gören hasta sayısı ise 5307'dir (89). Kronik böbrek hastalığı, tedavi maliyeti nedeniyle de önemli bir halk sağlığı sorunu olmaktadır. Tip 2 diyabet ve hipertansiyonun artmasına paralel olarak KBY insidans ve prevalansının artması beklenmektedir (89).

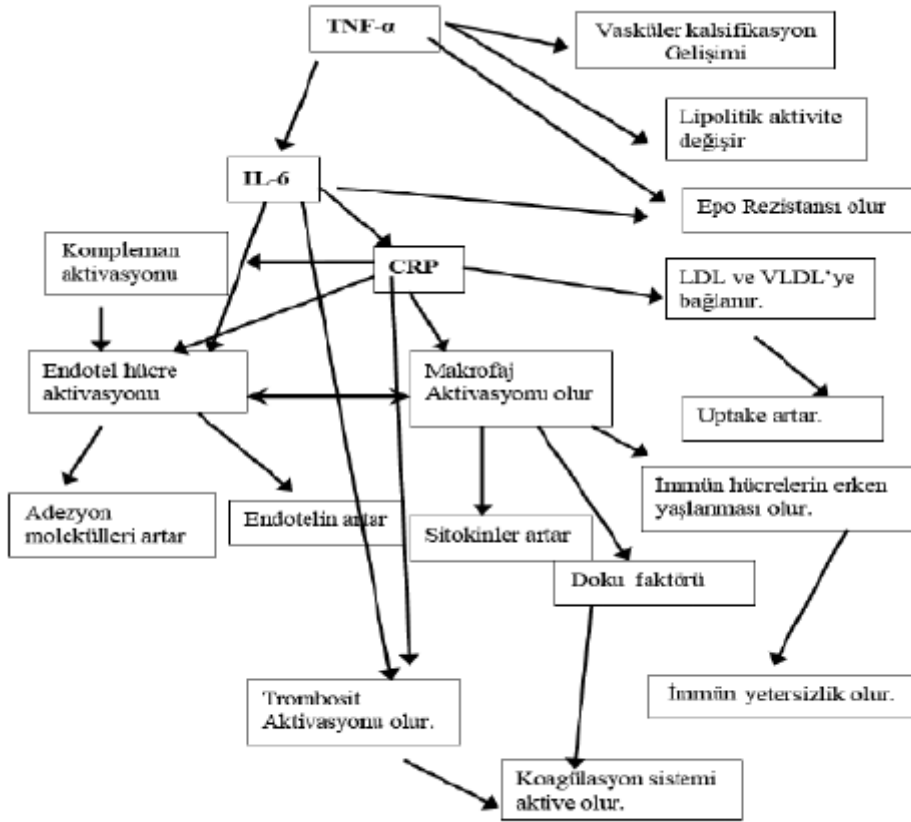
Ülkeler arası farklılıklar olmakla birlikte en sık KBY sebepleri diyabet, hipertansiyon, kronik glomerülonefrit, kronik interstisyel nefrit, herediter/konjenital hastalıklar ve malignitelerdir (90). TND verilerine göre 2007 yılı sonu itibariyle hemodiyaliz tedavisi gören hastalardan %26.1 'inde diyabet, %24.4'ünde hipertansiyon ve %9.4'ünde kronik glomerülonefrit son dönem böbrek yetersizliği nedenleri arasında ilk üç sırayı almaktadır (89).

**Tablo 2.8.** Kronik böbrek yetmezliği tanı kriterleri (2013) (88)

<b>KBY tanı kriterleri (herhangi birinin &gt;3 ay varlığı)</b>	
<b>Böbrek hasar belirteçleri (bir ya da daha fazla)</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>✓ Albuminüri (AER <math>\geq</math> 30 mg/24 saat ; ACR <math>\geq</math> 30 mg/g)</li><li>✓ İdrar sediment patolojileri</li><li>✓ Tübüler hasara bağlı elektrolit ve diğer bozukluklar</li><li>✓ Histopatolojik değişiklikler</li><li>✓ Görüntüleme ile saptanan yapısal bozukluklar</li><li>✓ Böbrek nakli hikayesi</li></ul>
<b>Azalmış GFR</b>	GFR $<$ 60 ml/dk/1.73 m <sup>2</sup>

AER: Albumin atılım oranı ACR: Albumin kreatinin oranı GFR: Glomerüler filtrasyon hızı

Kronik böbrek yetersizliğine neden olan hastalıkların hepsinde böbrek dokusunun yerini fibröz dokunun almasıyla nefron sayısı giderek azalır. Altta yatan hastalığın progresyon hızına göre değişen bir sürenin sonunda böbrekler vücudun ihtiyaçlarını karşılayamaz ve üremik sendrom ortaya çıkar. Kronik böbrek hastalığı bulunanların uzun süreli takiplerinde, böbrekler belli bir ölçüde hasara uğradıktan ve parankiminin kritik bir miktarı kaybedildikten sonra, primer hastalık tamamen iyileşse bile son dönem böbrek yetmezliğine (SDBY) gidişin önlenemediği gösterilmiştir. Bu sonuç, böbrek fonksiyonlarının geriye dönüşümsüz şekilde kritik bir düzeyin altına inmesinden sonra SDBY'nin kaçınılmaz olduğunu kanıtlamıştır. Bu düzey çoğu kez GFR'nin <30-35 ml/dak olmasıdır. Bu döneme gelmiş böbreklerin histopatolojik incelemesinde primer olaya bağlı olmaksızın birçok ortak bulgu saptanır. Bu bulgular; glomerüllerde skleroz, renal interstisyumda ise fibroz doku varlığı ile lenfosit ve makrofajlardan oluşan inflamasyon gelişimidir (89).



Şekil 2.8. Kronik inflamasyonun sistemik etkileri (91)

Kronik böbrek yetmezliği olan hastalar kronik inflamatuvar bir süreçtedirler (91). İnflamasyon, renal hasarın ilerlemesine ve bununla ilişkili olarak anemi, kas kaybı, malnütrisyon, kardiyovasküler sistem hastalıkları gibi komplikasyonların gelişmesine neden olmaktadır (91, 92).

### **2.3.1. Sigara ve Böbrek**

Sigara, sistemik ve intrarenal hemodinamikler üzerine belirgin etkiye sahiptir. İlk defa 1907'de Hesse ve ark. sigaranın kan basıncını ve nabız sayısını artırdığını bildirmişlerdir (93, 94, 96). 1979'da Tip 1 DM (diabetes mellitus) ve sigara ile renal hasar arasındaki birlikteliğin gösterilmesi ile 1997'de nefrologlar, sigaranın belirgin renal risk faktörlerinden biri olduğunu listelemişlerdir (93,95).

Sigaranın kan basıncı üzerine etkisi 1980'lerde tartışma konusu olmuştur. Geniş epidemiyolojik çalışmalarda, sigara içenlerin kan basınçlarının fazla yüksek olmadığı görülmüştür (96). Ambulatuvar kan basıncı ölçümlerinde sigara içenlerin ortalama arter basınçları, içmeyenlere göre yaklaşık 3 ila 12 mmHg yüksek saptanmıştır. Sağlıklı, hipertansif, Tip 1 ve Tip 2 DM'li, primer böbrek hastalığı olan hastalar ayrı ayrı incelenmiş, primer böbrek hastalığı olan grubun sigaranın tetiklediği hipertansiyona daha yatkın olduğu sonucuna varılmıştır (96).

Halimi ve ark. yaptığı çalışmada, sigara içen ve içmeyen kişilere nikotin sakızı çiğneterek glomerül filtrasyon oranı (GFR) ve efektif renal plazma akımı değerleri araştırmıştır (99). Sigara içmeyenlerde, nikotin sakızı çiğnenmesi sonrası GFR ve efektif renal plazma akımı değerleri düşerken, sigara içenlerde değişmemiştir. Bu bulgular, nikotine alışık olmayan kişilerde nikotine bağlı renal vasküler rezistansın çok daha belirgin olduğu şeklinde açıklanmıştır (97,98).

Sigara içimi idrar albümin atılımını normal sınırlar içerisinde de olsa artırır. Hillege ve ark. diyabetik ve hipertansif olmayan bireylerde, sigara içiminin bağımsız olarak albümin atılımı ile ilişkili olduğunu göstermişlerdir (101). Diyabetik olmayan 7476 bireylik kesitsel başka bir çalışmada, idrar albümin oranı ile içilen sigara sayısının ilişkisi gösterilmiştir (100).

İdrar albümin /protein oranının artışı sigaranın ilerleyici renal fonksiyon bozukluğuna yol açtığına güçlü kanıttır. Halimi ve ark. sigara içenlerde kreatinin klirensinin içmeyenlerden daha yüksek olduğunu bildirmişlerdir. Sigara içenlerin kreatinin

klirensleri, sigarayı bırakmış veya hiç içmemiş bireylerin değerlerinden daha yüksek bulunmuştur (99). Bu farklılık erkeklerde kadınlara göre daha belirgindir ve günlük içilen sigara sayısı ile ilişkili bulunmuştur. Aktif sigara içiminin kreatinin klirensi üzerine olan etkisinin, sigaranın bırakılması ile gerilediği saptanmıştır (99). “Prospektif Multiple Risk Factor Intervention Trial” çalışmasında, sigara içiminin erkek popülasyonunda böbrek yetmezliği riskini artırdığı gösterilmiştir (102).

Christiansen JS. yaptığı çalışmasında, tip 1 DM olan ve sigara içen hastalarda diyabetik nefropati gelişme riskinin yükseldiğini kanıtlamıştır (105). Çalışmada sigaranın, mikroalbüminüri gelişme riskini artırdığı ve aşikar proteinüriye ilerleme sürecini hızlandırdığı, renal yetmezliğe gidişi hızlandırdığı gösterilmiştir. Diyabet tipinin sigaranın etkisini değiştirmediği sonucuna varılmıştır (105).

Primer glomerüler hastalığı olanlarda, sigara içiminin böbrek fonksiyonlarına olan etkisi araştırılmıştır. Polikistik böbrek hastalığı ve immunoglobulin A nefropatisi olan hastalarda, sigara içen ve angiotensin dönüştürücü enzim inhibitörü kullanmayan grupta, son dönem böbrek yetmezliği gelişme riskinin yüksek olduğu gösterilmiştir (104). Ayrıca yaşla arttığı bilinen tek taraflı ve/veya çift taraflı aterosklerotik renal arter stenozunun sigara içenlerde daha fazla geliştiği saptanmıştır (103, 105). Sigara içiminin bu grup hastalarda, renal yetmezliğe gidiş sürecini hızlandırdığı tespit edilmiştir (105).

Histopatolojik olarak organların arterioller duvarlarında kalınlaşma, tüm organlarda olduğu gibi böbrekte de saptanabilir. Duvar kalınlaşmasının nedeni intimala hüyalen kalınlaşması ve fibroelastik intimal proliferasyondur (106-107). Sigara içenlerde miyo-intimal kalınlaşma daha hızlı gelişmektedir (108). Tip 2 diyabeti olan sigara içenlerde, glomerüller bazal membran kalınlığının daha fazla arttığı gösterilmiştir (109-111).

### **2.3.2. KBY ve İmmün Sistem**

Kronik böbrek yetmezliği olan hastalarda immün sistemde bazı bozukluklar olduğu ilk kez 1957 yılında G.J Dammin ve ark.’nın bu hastalarda, cilt homograflarının uzun ömürlü olduğuna dikkat çekmeleri ile anlaşılmıştır (113). Terminal dönem kronik böbrek hastalarının anejrik olduğu, özellikle başta mikobakteri ve virüs enfeksiyonları olmak üzere çeşitli enfeksiyonlara duyarlı oldukları bilinmektedir (112). KBY’li hastaların,

influenza ya da hepatit B gibi timusa bağımlı antijenler ile olan aşılamalara yeterli yanıt vermediği de gösterilmiştir (112).

KBY hastalarındaki hücrel immünite bozukluğunun, lenfositlerdeki sayısal azalma sonucu geliştiği düşünülmektedir. Çünkü üremik hastaların belirgin lenfopenileri olduğu saptanmıştır (113). Bununla birlikte yapılan çalışmalarda, üremik hasta lenfositlerinin çeşitli antijen ve mitojenlere invitro olarak daha düşük proliferatif cevap verdiği de gösterilmiştir (114, 115).

Raksa ve ark. yaptığı çalışmada; kronik böbrek yetmezliği olan ve bir yıldan fazla hemodiyalize giren hastalarda, mutlak T lenfosit sayısının düştüğü, özellikle CD4+ (T helper) grubunun azaldığı, bu azalmanın hasta yaşı ile bağlantılı olduğu bildirilmiştir (118). Otuz yaşın altında olan hastalarda CD4+ (T helper) lenfositleri azalırken, 30-60 yaş arası her iki lenfosit grubunun azaldığı, 60 yaş üzerinde ise sadece CD4+ lenfositlerinin azaldığı gösterilmiştir (118).

Kronik böbrek hastalarında hücrel immünitede önemli rol oynadığı bilinen lenfokin yapımı da bozuktur. Interlökin-2 (IL-2), antijenik veya mitojenik uyarı sonrası T lenfositleri tarafından üretilen glikolize bir proteindir (116, 117). Langhoff ve ark.'nın üremik hastalardan elde edilen T lenfositleri in-vitro olarak incelediği çalışmada, çeşitli antijenik ve mitojenik uyarılara proliferasyon yanıtı vermediği saptanmıştır. Alta yatan mekanizma bilinmemekle beraber bu hastalarda lenfositlerin defektif proliferasyonunun ortamda düşük düzeyde IL-2 bulunması ile ilişkili olduğu düşünülmüştür (120). Kronik böbrek yetmezliği olan 24 hasta ile 16 sağlıklı kişiden oluşan kontrol grubunun karşılaştırıldığı bir çalışmada, KBY' li hasta grubunda lenfopeni ile birlikte CD4+ ve CD8+ lenfositlerinde azalma, CD4/CD8 oranında ise değişiklik olmadığı saptanmıştır. IL-2 salınımının ise kontrol grubuna göre daha düşük bulunduğu gösterilmiştir (119, 121).

## **2.4. Solunum Fonksiyon Testleri**

### **2.4.1. Spirometri**

Spirometri solunum fonksiyonlarının değerlendirilmesinde temel testtir. Solunum fonksiyon testleri özellikle son 30 yılda fizyoloji çalışmalarında kullanılan araçlar olmaktan çıkıp solunum sistemi hastalıklarının klinik değerlendirilmelerinde yaygın olarak kullanılmaya başlanmıştır. Günümüzde akciğer hastalıklarının tanı, tedavi ve izlenmesinde,

klirik muayene ve akciğer grafisinden sonra solunum fonksiyon testleri de temel inceleme yöntemlerinden biri haline gelmiştir (122).

Spirometreler volüm ve akım duyarlı olmak üzere iki tiptir. Volüm spirometreleri ilk geliştirilen spirometrelerdir. Akım spirometreleri direk olarak akımı ölçer. Volüm ise akımın zamanla çarpımından hesaplanır (123).

Standart spirometri manevrası maksimum ve derin bir inspirasyondan sonra yapılan maksimum zorlu ve hızlı bir ekspirasyondur. Bu manevra ile çeşitli spirometrik parametreler ölçülür. Günümüzde kullanılan spirometrelerin çoğu volüm zaman grafisi yanında akım-volüm halkasını da çizebilmektedir. Elde edilen spirometrik ölçümler bilgisayarda otomatik olarak BTPS'ye (BT:vucut ısısı, P:basınç, S:satüre olmuş su buharı) göre düzeltilir (124).

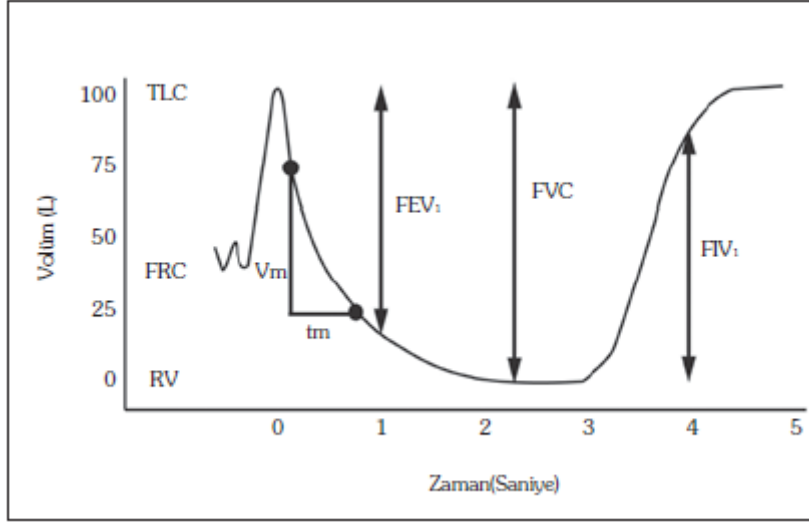
Spirometri invaziv olmayan bir yöntem olduğu için pek çok endikasyona sahiptir. Solunum sistemi hastalıklarının tanısında, akciğer fonksiyonlarına etkisinin saptanmasında, bronkodilatör etkinliğinin belirlenmesinde ve mesleki maruziyetin değerlendirilmesinde rutinde kullanılır (122).

#### **2.4.1.1. Spirometrik Parametreler**

**Zorlu Vital Kapasite (Forced Vital Capacity-FVC):** Derin ve maksimum bir inspirasyondan sonra maksimum zorlu ve hızlı bir ekspirasyonla akciğerden dışarı atılan hava hacmidir (125).

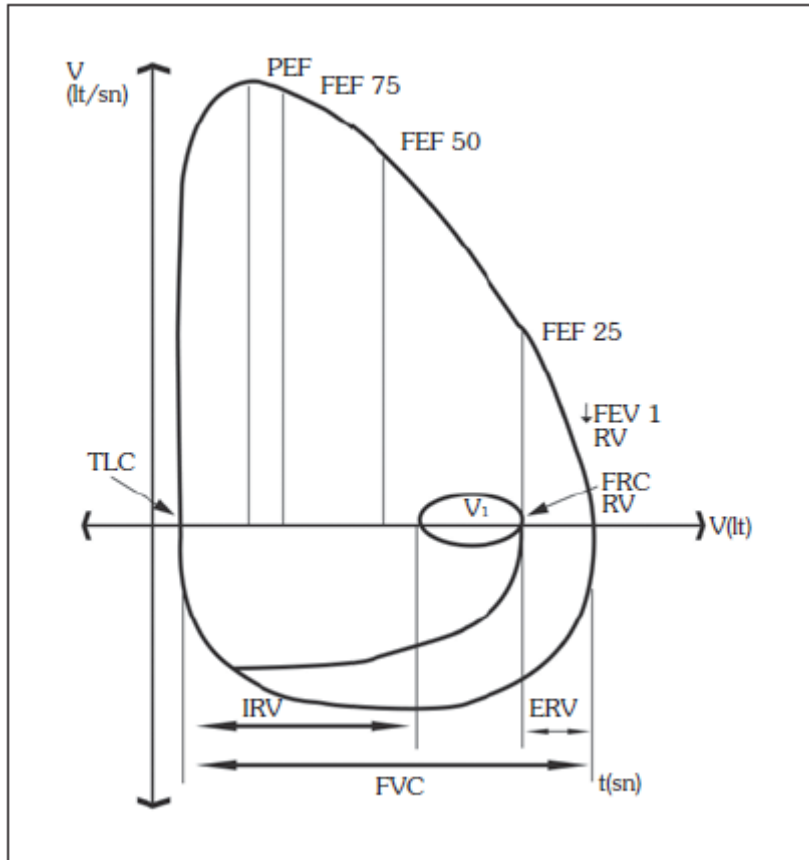
**Birinci saniyedeki zorlu ekspiratuar volüm (Forced Expiratory Volume in one second-FEV1):** Maksimum inspirasyonun ardından yapılan zorlu ve hızlı ekspirasyonun birinci saniyesinde dışarı atılan hava hacmidir (126, 127).

**FEV1/FVC (Tiffeneau oranı):** Obstrüksiyonla restriksiyonu ayırmada kullanılan bir parametredir. Sağlıklı kişilerde FEV1/FVC oranı %70-80'dir ve yaşla birlikte bu değer azalır (yaş ilerledikçe FEV1, FVC'ye göre daha hızlı azaldığı için). Bu nedenle yaşlılarda (>70 yaş) FEV1/FVC oranı için normal değer %65 alınmalıdır. Obstrüksiyonda FEV1/FVC oranı <%70 dir. Hem obstrüksiyonun hem de restriksiyonun birlikte olduğu durumlarda da bu oran azalır. Restriksiyonda ise hem FEV1 hem de FVC aynı oranlarda azaldığından, oran normal kalır (128).



Şekil 2.9. Volüm-zaman grafiği (125)

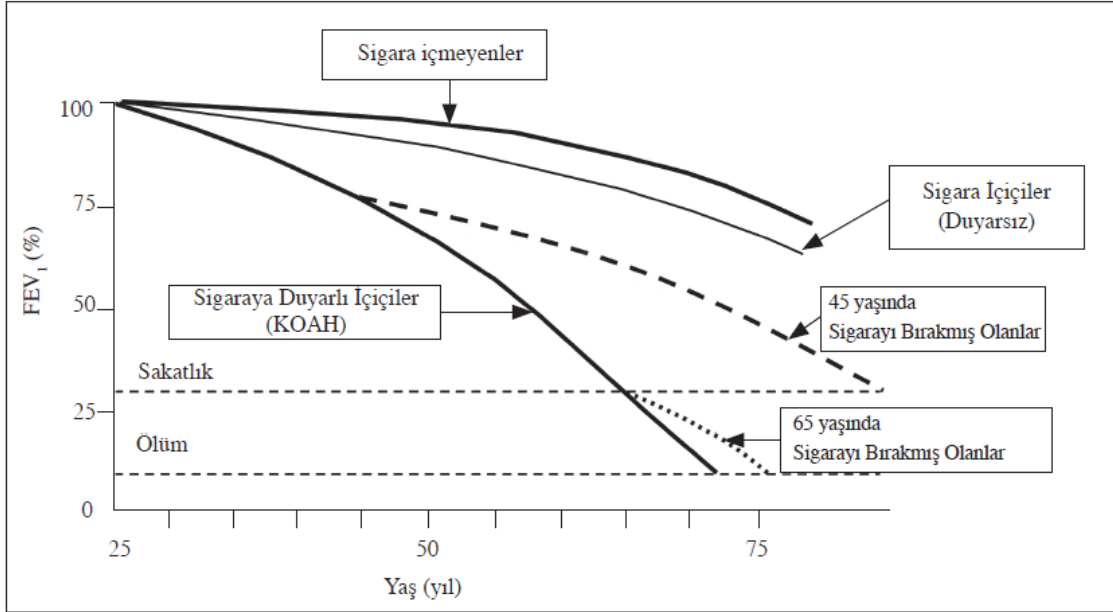
**Maksimal Ekspirasyon Ortası Akım Hızı (FEF25-75%):** FVC manevrasının %25 ile %75'i arasındaki (FVC'nin orta yarısındaki) ortalama akım hızıdır (126, 127), lt/sn cinsinden ifade edilir. Zorlu ekspirasyonun efora bağlı olmayan kısmında ölçüldüğü için küçük hava yollarındaki obstrüksiyonu göstermede FEV1'e göre daha duyarlıdır.



Şekil 2.10. Akım-volüm halkası (125)

#### 2.4.2. Sigara ve SFT

Fletcher ve ark.'nın 1977 yılında yayınlanan çalışması, sigarayı içme veya bırakma durumunun birinci saniye zorlu ekspiratuvar volümdeki (FEV1) yıllık azalmaya etkileri konusunda önemli bilgiler sağlamıştır (Şekil 2.12.). Normalde 35 yaşından sonra, sigara içmeyenlerin FEV1 değerlerinde 18-30 ml/yıl azalma gözlenir. Bu çalışmada, sigara içenlerin FEV1 değerlerinde azalma miktarının sigara içmeyenlerin iki katı olduğu gösterilmiştir. Sigara içenlerin %15-20'sinde (sigaraya duyarlı içiciler) yıllık FEV1 azalmasının 120-150 ml'e çıktığı saptanmıştır. Aynı çalışmada kişi sigarayı bırakırsa, mevcut solunum fonksiyonlarında bozulma düzelmekle birlikte, yıllık FEV1 azalma hızlarının düştüğü gösterilmiştir (129). Bu sonuçlar, daha sonra yapılan Akciğer Sağlığı Çalışmasıyla da doğrulanmıştır (130). Sigaranın, erken erişkin dönemde FEV1'deki azalmanın başlangıç yaşını öne çektiği, orta ve ileri yaşlarda gözlenen FEV1 azalmasını daha da hızlandırdığı, içilen sigara miktarı ile FEV1 azalma hızı arasında doz-yanıt ilişkisi olduğu kanıtlanmıştır (131,132).



Şekil 2.11. Sigara içme / bırakma durumunun solunum fonksiyon testlerindeki yıllık azalmaya etkisi (129)



### 2.4.3. Kronik Böbrek Yetmezliği ve SFT

Kronik böbrek yetmezliği (KBY), yalnızca böbrek fonksiyonlarının kaybı değil, aynı zamanda neredeyse tüm diğer organların ve organ sistemlerinin etkilendiği karmaşık bir klinik sendromdur. Bu hastalarda sık gözlenen akciğer problemleri pulmoner ödem ve plevral efüzyondur (133, 134). Bütün bu sayılan akciğer problemleri; akciğerlerin mekanik ve gaz değişim fizyolojisinin değerlendirildiği solunum fonksiyon testlerinde (SFT) ve kardiyopulmoner egzersiz testlerinde (KPET) bozukluğa neden olabilir (125).

Spirometrik değerlendirmede saptanan restriktif tipteki bozukluk KBY olgularında sık gözlenen SFT bozukluklarından (135-138). Genellikle FEV1/FVC normalken, VC veya FVC değerlerinde azalma saptanır. Çalışmalarla, hemodiyaliz (HD) ile restriktif paternde iyileşme gösterilmekte, bunun akciğerlerde bulunan fazla sıvının çekilmesine bağlı olabileceği düşünülmektedir (138). Hemodiyaliz tedavisinin başlandığı yıllarda, HD ile restriktif paternde genel olarak düzelme gözlenirken, tedavinin beşinci yılında HD sonrasında bile bu bozukluğun devam ettiği gösterilmiştir (138).

KBY'li hastalarda obstruktif tipte ventilatuar bozukluklar, hafif düzeyde ve nadiren bildirilmiştir (135, 138). Genellikle FEV1/FVC değeri korunurken FEV1'de azalma gözlenmiştir, bu da KBY'de büyük hava yollarının korunduğunu ve FEV1'deki bu azalmanın esas olarak FVC'deki düşüklüğe bağlı olduğunu düşündürmüştür (134, 139). Buna karşın, KBY olan hastalarda küçük hava yolu hastalığı oldukça sıktır. Bu durum, FEF25-75'te azalma veya RV (Rezidüel volüm) 'de artışla gösterilmektedir (136, 139-141). HD veya renal transplantasyon (RT) sonrasında bu değerlerde gözlenen düzelme, akciğerlerdeki küçük hava yoluna baskı yapan fazla sıvının çekilmesine ikincil olabileceği şeklinde yorumlanmıştır (136, 140, 141).

Son dönem böbrek hastalarında SFT'de en sık gözlenen bozukluklardan biri de difüzyon kapasitesindeki azalmadır (143-145). Moinard ve ark. difüzyon kapasitesindeki (DLCO) bu azalmanın, membran difüzyon faktöründeki (DmCO) azalmaya bağlı olabileceğini öne sürmüşlerdir (143). Difüzyon kapasitesinin normalin üst sınırında veya artmış olduğunu gösteren yayınlar da vardır (135, 140, 142). Chan ve ark. HD hastalarında DLCO'da artış olduğunu ve bunun renal transplantasyon (RT) sonrasında belirgin olarak azalarak normale döndüğünü bildirmişlerdir (142). Bu artışın kronik vasküler konjesyona ikincil olduğu belirtilmiştir (142).

### **3.GEREÇ VE YÖNTEM**

Çalışma, Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma Kurulu ve Etik Kurul onayları alınarak, KA14/189 no'lu araştırma projesi kapsamında yürütüldü. Ekim 2014-Ocak 2015 tarihleri arasında kronik böbrek yetmezliği (KBY) nedeni ile Başkent Üniversitesi Ankara Hastanesi'nde diyaliz programında olan hastalardan çalışma şartlarına uyan 126 gönüllü çalışmaya dahil edildi. Çalışmaya dahil edilen gönüllü hastalardan diyaliz öncesinde, immünoloji laboratuvarına ulaştırılmak üzere K-EDTA (potasyum etilendiaminetetraasetik asit)'lı tüplere 3 ml periferik venöz kan örnekleri alındı. Gönüllü KBY hastalarının, rutin diyaliz öncesi alınan tam kan sayımı sonuçları 'Nucleus Bilgi İşletim Sistemi' üzerinden kayıt edildi. Sigara içen KBY'li hastalara 6 soruluk "Fagerström Nikotin Bağımlılık Anketi" yüz yüze hasta beyanına dayanarak uygulandı. Çalışma şartlarına uyan tüm gönüllü KBY hastaları, solunum fonksiyon testi yaptırmak üzere Başkent Üniversitesi Göğüs Hastalıkları polikliniğine çağırıldı.

#### **3.1. Hasta Seçimi**

Çalışmaya dahil edilen hastalar, Başkent Üniversitesi Ankara Hastanesinde en az 6 aydır diyaliz programına kayıtlı KBY tanısı olan hastalar arasından seçildi. 18-85 yaş arası, dışlama kriterlerini içermeyen 126 gönüllü hastanın yaşı, KBY etyolojisi, KBY nedeni ile takip süresi, diyaliz türü, diyaliz süresi, sigara içme durumları, sigara içen hastaların paket-yıl süreleri kaydedildi. Hastalar sigara içen ve sigara içmeyen olmak üzere 2 gruba ayrıldı. Sigara içim davranışları hastanın beyanından yararlanılarak belirlendi. Sigara içen grupta en az 10 paket-yıl sigara içen olgular çalışmaya alındı. Sigara içmeyen grup seçiminde, hastaların hiç sigara içmemiş veya en az 5 yıldır sigara içmiyor olması şartı göz önünde bulunduruldu.

#### **3.2. Hasta Dışlama Kriterleri**

Sigara ilişkili KOAH, astım varlığı, son 6 haftada geçirilmiş enfeksiyon öyküsü, immünsüpresif ilaç kullanım öyküsü, geçirilmiş tüberküloz hastalığı öyküsü olan ve çalışmaya katılmaya gönüllü olmayan hastalar çalışma dışında bırakıldı.

### 3.3. Laboratuvar İnceleme

Çalışmada incelenmek üzere 126 gönüllüden alınan kan örneklerinden, Başkent Üniversitesi Ankara Hastanesi Doku Tiplendirme Laboratuvarında ‘Akım Sitometri (Flow Cytometry)’ yöntemi kullanılarak lenfosit alt grupları (CD4, CD8, CD3, CD19, CD16, CD56, HLA DR, CD45, %lenfosit düzeyi) çalışıldı. İmmünofenotiplendirme için ‘BECTON DICKINSON’ marka flow sitometri cihazının ‘FACS CANTO II’ modeli kullanıldı. Lazer ışık kaynağı olarak 488 nm boyutundaki Argon ion kullanıldı. Lenfosit alt grupları işlem öncesi yüzey antijenlerine göre ‘Beckman Coulter’ yöntemi kullanılarak florokrom boyalar ile boyandı. CD4 yüzey antijeni Phycoerythrin Cyanin 7 (PE-Cy7), CD8 yüzey antijeni Allophycocyanin Cyanin 7 (APC-Cy7), CD3 yüzey antijeni Fluorescein Isothiocyanate (FITC), CD19 yüzey antijeni Allophycocyanin (APC), CD16-56 yüzey antijeni Phycoerythrin (PE), HLA-DR yüzey antijeni APC, CD45 yüzey antijeni FITC florokrom boyası ile işaretlendi. Tablo 3.1. de lenfosit yüzey antijenlerinin florokrom boyanma özellikleri gösterilmiştir. İşaretlenmiş lenfosit yüzey antijenleri akım hücre ölçer (AHÖ) cihazından geçirildi. Hücreler saçılan floresan yoğunluğuna göre gruplara ayrıldı. Lenfosit alt grup yüzdeleri elde edildi. Sonuçlar logaritmik ve lineer olarak histogramda gösterildi.

**Tablo 3.1.** Lenfosit yüzey antijenlerinin florokrom boyanma özellikleri

<b>LENFOSİT YÜZEY ANTİJENİ</b>	<b>FLOROKROM BOYANMA ÖZELLİĞİ</b>
<b>CD4</b>	Phycoerythrin Cyanin 7 (PE-Cy7)
<b>CD8</b>	Allophycocyanin Cyanin 7 (APC-Cy7)
<b>CD3</b>	Fluorescein Isothiocyanate (FITC)
<b>CD19</b>	Allophycocyanin (APC)
<b>CD16-56</b>	Phycoerythrin (PE)
<b>HLA DR</b>	Allophycocyanin (APC)
<b>CD45</b>	Fluorescein Isothiocyanate (FITC)

Çalışmaya dahil edilen hastalardan rutin olarak bakılan tam kan sayımı için Abbott Cell-Dyne® 3700 System (Abbott Diagnostics, Santa Clara, USA) hücre sayım cihazı kullanıldı. Alınan periferik kan örnekleri Başkent Üniversitesi Ankara Hastanesi Biyokimya Laboratuvarında çalışıldı. ‘Nucleus Bilgi İşletim Sistemi’ kullanılarak sonuçlara ulaşıldı.

### 3.4. Solunum Fonksiyon Testi

Hastalara Amerikan Toraks Derneği kriterlerine (146) uygun olarak ‘Vmax Sensormedics 229’ marka spirometri cihazı ile Başkent Üniversitesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı polikliniğine ait spirometri laboratuvarında, üç kez kabul edilebilir manevra yapıldıktan sonra en iyi solunum fonksiyon testi sonucu kaydedildi. Test öncesinde hasta teknisyen tarafından işlem hakkında kısaca bilgilendirildi. Hastanın adı soyadı, protokol numarası, yaşı, boyu ve kilosu cihaza kaydedilerek işleme başlandı. Gönüllüler önce sakin bir şekilde nefes alıp verirken nefes vermenin sonunda teknisyenin kontrolüyle zorlu, derin ve hızlı bir nefes aldılar. Teknisyenin hızlı, zorlu ve sonuna kadar nefes ver komutu ile de nefes verdiler. Nefes verme işleminin en az 6 saniye sürmesine dikkat edildi. İşlem sonunda hastaların FEV1, FVC, FEV1/FVC, FEF 25-75 değerleri ölçülüp kayıt edildi.

### 3.5. İstatistiksel Yöntem

Analizlere başlamadan önce verilerin birtakım varsayımlara uygunluğu araştırıldı. Normal dağılıma uygunluğun analizi için “Kolmogorov Smirnov Normallik Testi”, homojen varyans varsayımının uygunluğu için ise “Levene Test İstatistiği” kullanıldı. İlgili verilerin analizinde varsayımların sağlanıp sağlanmadığı ve verilerin yapısı göz önünde bulundurularak uygulanacak teste karar verildi. Sürekli değişkenlerin tanımlayıcı istatistikleri ortalama  $\pm$  standart sapma şeklinde gösterildi.

Değişkenlerin sigara içen ve içmeyen gruplar arasında karşılaştırılmasında; bağımsız gruplar için t Testi, Fagerström grupları arasında karşılaştırılmasında ise tek yönlü ANOVA testi kullanıldı. Fagerström Nikotin Bağımlılık Test grupları analizlere 3 grup olarak dahil edildi (Çok Az ve Az Bağımlılık, Orta Bağımlılık, Yüksek ve Çok Yüksek Bağımlılık). Değişkenler ile yaş ve paket/yıl arasındaki ilişkinin araştırılmasında Pearson Korelasyon Katsayısı’ndan yararlanıldı.

Çalışmamızda istatistiksel analizler SPSS Statistics 20.0 istatistiksel paket programı kullanılarak yapıldı. Test sonuçlarında elde edilen p değerleri %95 güven düzeyinde ve  $\alpha=0,05$  anlamlılık düzeyinde değerlendirildi.

## 4. BULGULAR

Çalışmaya Başkent Üniversitesi Ankara Hastanesi'nde KBY nedeni ile takipli 45 kadın, 81 erkek toplam 126 hasta dahil edildi. Sigara içen 12 kadın, 41 erkek toplam 53 hastanın yaş ortalaması  $53.2 \pm 1.5$ , sigara içmeyen 33 kadın, 40 erkek toplam 73 hastanın yaş ortalaması  $59.2 \pm 2.2$  olarak hesaplandı. Sigara içen hastaların sigara kullanım öyküsü ortalama  $30.7 \pm 2.7$  paket-yıldı. Sigara içmeyen 73 hastadan 44 hasta hiç sigara içmemişti, 29 hasta ise en az 5 yıldır sigara içmeyi bırakmıştı. Şekil 4.1. de çalışmaya katılan hastaların sigara içme durumları görülmektedir. Sigara içmeyi bırakmış hastalar ortalama  $15.5 \pm 1.5$  yıldır sigara içmiyordu. Sigara daha önce içip bırakmış hastaların sigara kullanım öyküsü ortalama  $9.07 \pm 0.7$  paket-yıldı. Sigara içen hastalar ortalama  $8.2 \pm 1.1$  yıldır KBY nedeni ile takipliydi, sigara içmeyen hastalar ise ortalama  $9.6 \pm 1.0$  yıldır KBY nedeni ile takip edilmekteydi. Tablo 4.1. de hastaların sigara içme durumlarına göre yaş ortalaması, sigara içilen paket-yıl ortalaması, KBY nedeni ile takip edildikleri sürenin ortalaması verilmiştir.

**Tablo 4.1.** Hastaların sigara içme ve içmeme durumlarına göre yaş ortalaması, sigara içilen paket-yıl ortalaması, KBY nedeni ile takip edildikleri süre

Değişkenler	Sigara İçen Grup (n=53)	Sigara İçmeyen Grup (hiç içmemiş veya bırakmış ) (n=73)
Yaş (yıl)	$53.2 \pm 1.5$	$59.2 \pm 2.2$
Cinsiyet		
Kadın	12	33
Erkek	41	40
Sigara kullanımı (paket-yıl)	$30.7 \pm 2.7$	$9.07 \pm 0.7$ (bırakan grup)
Sigara içiminin bırakıldığı süre	-	$15.5 \pm 1.5$ (bırakan grup)
KBY nedeni ile takip süresi (yıl)	$8.2 \pm 1.1$	$9.6 \pm 1.0$



**Şekil 4.1.** Çalışmaya katılan hastaların sigara içme durumları

Çalışmaya dahil edilen 126 hastanın KBY nedeni ile takip süresi ortalama  $9.07 \pm 0.7$  yıldır. 121 hasta hemodiyaliz, 5 hasta periton diyaliz programında takip edilmekteydi. KBY etyolojileri değerlendirildiğinde; 1 hasta kalp yetmezliği, 1 hasta Fabry sendromu, 1 hasta spina bifida, 1 hasta renal arter stenozu, 1 hasta ailevi Akdeniz ateşi (FMF), 1 hasta renal agenezi, 2 hasta Alport sendromu, 34 hasta diyabetes mellitus (DM), 29 hasta hipertansiyon (HT), 7 hasta nefrit, 8 hasta nefrolitiazis, 2 hasta nefrotik sendrom, 5 hasta polikistik böbrek hastalığı (PKBH), 4 hasta ilaç toksisitesi, 3 hasta vezikoüretal reflü (VUR), 2 hasta travmaya sekonder son dönem böbrek yetmezliği tanısı almıştı. 24 hastanın ise KBY etyolojisi bilinmiyordu. Tablo 4.2. de çalışmaya dahil edilen hastaların KBY etyolojileri, diyaliz türleri, KBY nedeni ile ortalama takip edildikleri süre belirtilmiştir.

**Tablo 4.2.** Hastaların KBY etyolojileri, takip süreleri, diyaliz türü

<b>KBY etyoloji</b>	<b>n=126</b>
<b>Renal agenezi</b>	1
<b>Kalp yetmezliği</b>	1
<b>Fabry sendromu</b>	1
<b>FMF</b>	1
<b>Renal arter stenozu</b>	1
<b>Spina bifida</b>	1
<b>Alport sendromu</b>	2
<b>DM</b>	34
<b>HT</b>	29
<b>Nefrit</b>	7
<b>Nefrolitiazis</b>	8
<b>Nefrotik sendrom</b>	2
<b>PKBH</b>	5
<b>Toksisite</b>	2
<b>VUR</b>	3
<b>Travma</b>	2
<b>Bilinmiyor</b>	24
<b>Diyaliz türü</b>	
Hemodiyaliz	121
Periton	5
<b>KBY nedeni ile takip süresi (yıl)</b>	<b>9.07±0.7</b>

Hastaların lenfosit alt grup paneli (CD4%, CD8%, HLA-DR%, CD19%, CD3%, CD4/CD8, CD16-56%, LENFOSİT%) sonuçları değerlendirildiğinde; bağımsız gruplar için t testleri sonucunda, sigara içen ve içmeyen grup arasında CD4%, CD8%, HLA-DR%, CD19%, CD3%, CD4/CD8 bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ( $p>0.05$ ). Gruplar arasında CD16-56%, LENFOSİT% bakımından yapılan karşılaştırmada ise istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu saptandı ( $p<0.05$ ). CD 16-56% ve LENFOSİT% değerlerinin sigara içenlerde sigara içmeyenlere göre istatistiksel olarak anlamlı daha düşük olduğu saptandı ( $p<0.05$ ). Tablo 4.3. de lenfosit alt grup panelinin sigara içen ve içmeyen grupta karşılaştırılması görülmektedir.

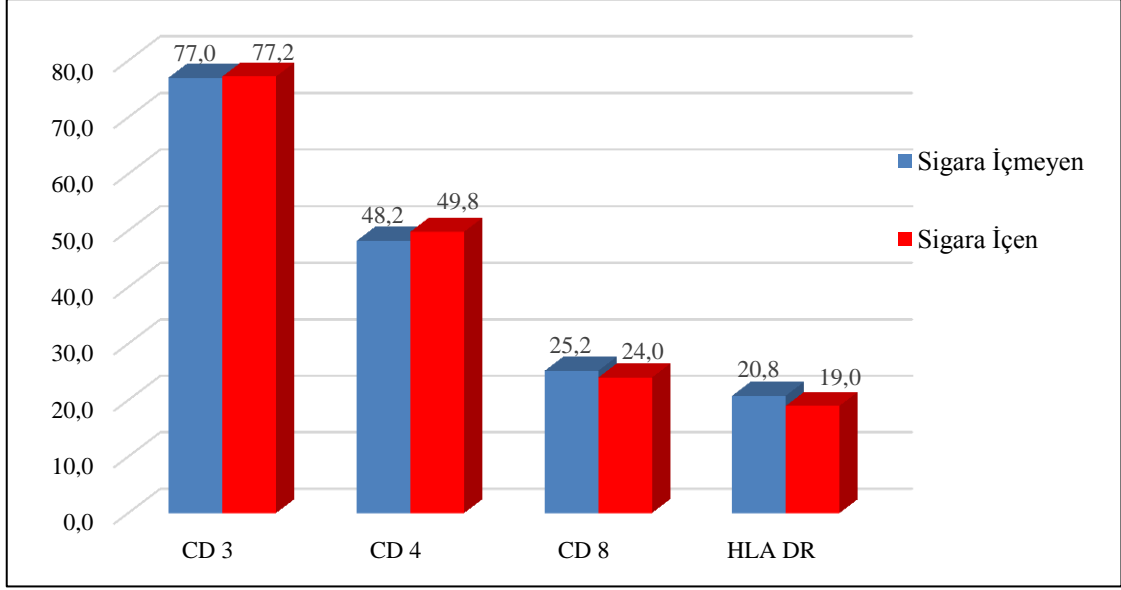
**Tablo 4.3.** Bağımsız gruplar için t testi sonuç tablosu (lenfosit alt grupları)

	<i>Sigara İçmeyen</i> (N=73)	<i>Sigara İçen</i> (N=53)	<b>p değeri</b>
<b>CD4 (%)</b>	48.2 ± 8.4	49.8 ± 11.2	0.349
<b>CD8 (%)</b>	25.2 ± 8.4	24.0 ± 7.8	0.409
<b>HLA-DR (%)</b>	20.8 ± 8.2	19.0 ± 10.5	0.289
<b>CD19 (%)</b>	8.1 ± 5.1	10.2 ± 8.7	0.089
<b>CD16-56 (%)</b>	14.5 ± 7.2	11.8 ± 6.4	<b>0.029*</b>
<b>CD3 (%)</b>	77.0 ± 7.9	77.2 ± 9.8	0.896
<b>CD4/CD8</b>	2.2 ± 1.2	2.4 ± 1.2	0.448
<b>LENFOSİT (%)</b>	17.1 ± 5.4	14.9 ± 5.4	<b>0.032*</b>

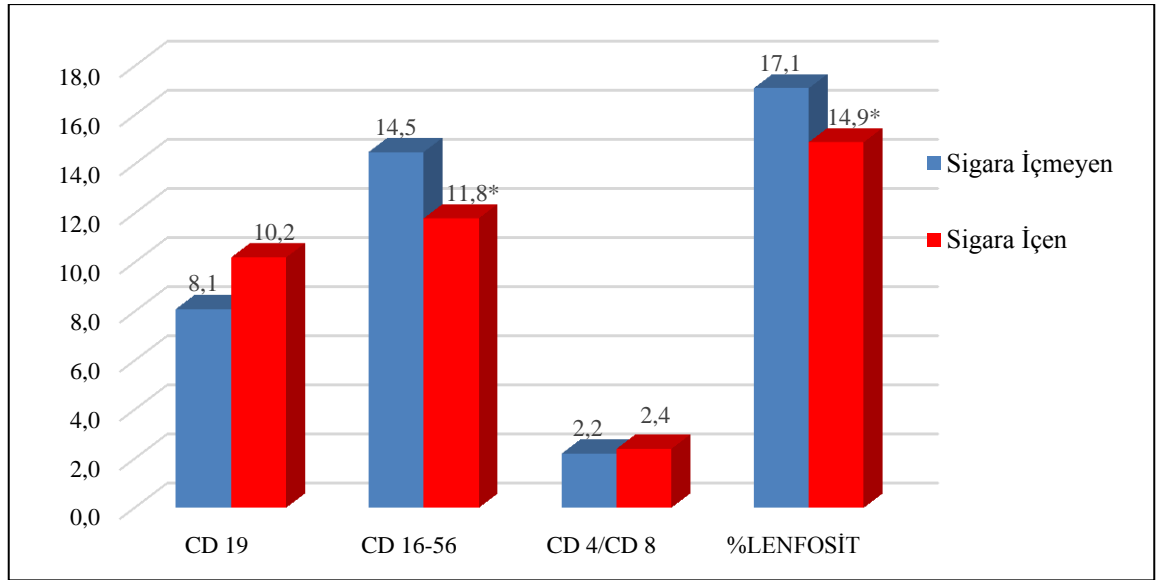
\*  $p<0.05$

Sigara içmeyen 73 hastanın periferik venöz kan örneğinde CD4 düzeyi ortalama %48.2 ± 8.4, CD8 düzeyi ortalama %25.2 ± 8.4, HLA-DR düzeyi ortalama %20.8 ± 8.2, CD19 düzeyi ortalama %8.1 ± 5.1, CD16-56 düzeyi ortalama %14.5 ± 7.2, CD3 düzeyi ortalama %77.0 ± 7.9, CD4/CD8 oranı ortalama 2.2 ± 1.2, LENFOSİT oranı %7.1 ± 5.4 olarak hesaplandı. Sigara içen 53 hastanın periferik venöz kan örneğinde CD4 düzeyi ortalama %49.8 ± 11.2, CD8 düzeyi ortalama %24.0 ± 7.8, HLA-DR düzeyi ortalama %19.0 ± 10.5, CD19 düzeyi ortalama %10.2 ± 8.7, CD16-56 düzeyi ortalama %11.8 ± 6.4, CD3 düzeyi ortalama %77.2 ± 9.8, CD4/CD8 oranı ortalama 2.4 ± 1.2, LENFOSİT oranı %14.9 ± 5.4 olarak hesaplandı (Şekil 4.2.-Şekil 4.3.).





**Şekil 4.2.** Sigara içen ve içmeyen grupta CD3, CD4, CD8 VE HLA-DR ortalamaları



**Şekil 4.3.** Sigara içen ve içmeyen grupta CD19, CD16-56, CD4/CD8 ve %LENFOSİT ortalamaları (\*p<0.05)

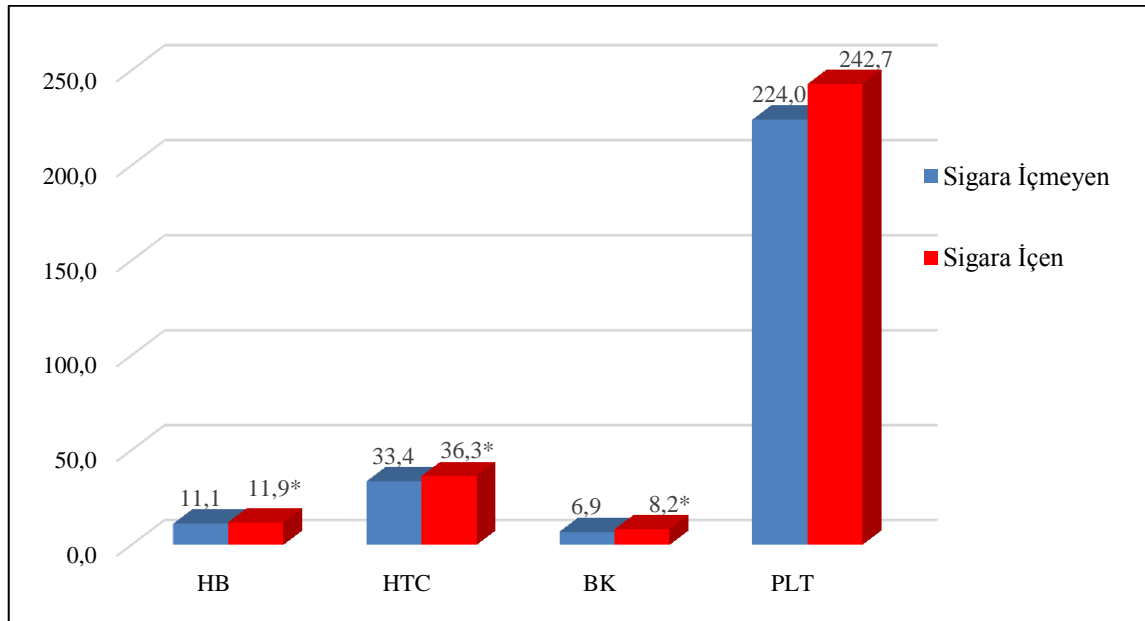
Çalışmaya dahil edilen hasta gruplarının tam kan sayımı sonuçları bağımsız t gruplar arasında karşılaştırıldığında; sigara içen ve içmeyen grup arasında trombosit sayısı (PLT) bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ( $p>0.05$ ). Ancak gruplar arasında hemoglobulin (HB) ( $p<0.05$ ), hematokrit (HTC) ( $p<0.05$ ) ve beyaz küre (BK) düzeyleri ( $p<0.05$ ) bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı. HB, HTC ve BK değerlerinin sigara içenlerde sigara içmeyenlere göre daha yüksek olduğu saptandı (Tablo 4.4.).

**Tablo 4.4.** Bağımsız gruplar için t testi sonuç tablosu (tam kan sayımı)

	<i>Sigara İçmeyen</i> (N=73)	<i>Sigara İçen</i> (N=53)	<b>p değeri</b>
<b>HB (g/dk)</b>	11.1 ± 1.6	11.9 ± 1.7	0.007*
<b>HTC (%)</b>	33.4 ± 6.0	36.3 ± 5.6	0.007*
<b>BK (bin/uL )</b>	6.9 ± 2.1	8.2 ± 2.0	0.001*
<b>PLT (K/mm3)</b>	224.0 ± 62.7	242.7 ± 65.7	0.108

\* p<0.05

Sigara içmeyen 73 hastanın tam kan sayımı örneğine bakıldığında HB düzeyi ortalama 11.1 ± 1.6 g/dk, HTC% düzeyi ortalama 33.4 ± 6.0, BK düzeyi ortalama 6.9 ± 2.1 bin/uL , PLT düzeyi ortalama 224.0 ± 62.7 olarak hesaplandı. Sigara içen 53 hastanın tam kan sayımı ortalamaları; HB 11.9 ± 1.7, HTC 36.3 ± 5.6, BK 8.2 ± 2.0, PLT 242.7 ± 65.7 K/mm3 olarak hesaplandı (Şekil 4.4.)



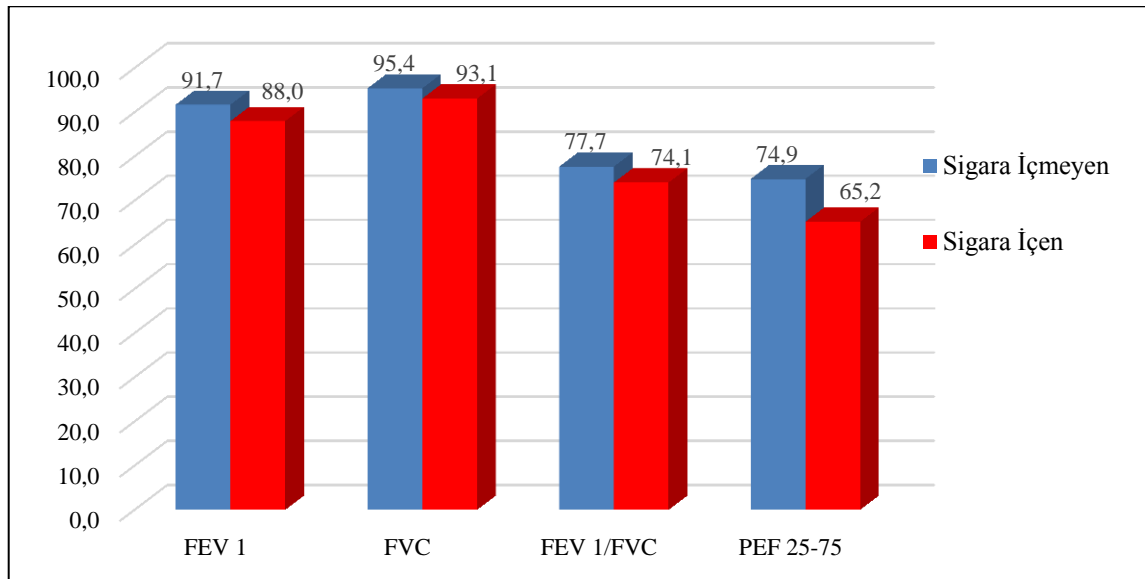
**Şekil 4.4.** Sigara içen ve içmeyen grupta HB, HTC, BK ve PLT ortalamaları (\*p<0.05)

Sigara içen ve içmeyen hastalar SFT elde etmek üzere Başkent Üniversitesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı Polikliniğine çağırıldı. Çalışmaya katılan 126 hastadan toplam 80 hasta SFT yaptırdı. 80 hastanın 36'sı sigara içen, 44'ü sigara içmeyen hasta grubundan oluşuyordu. 34 hastaya SFT randevusu verildiği halde, spirometri uygulanması için polikliniğe gelmedi. 12 hastaya ulaşamadı. Sigara içen ve içmeyen hastaların SFT sonuçları karşılaştırıldı. Yapılan bağımsız gruplar için t testleri sonucunda: sigara içen ve içmeyen grup arasında FEV1, FVC, FEV1/FVC ve FEF25-75 bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p>0.05) (Tablo 4.5.)

**Tablo 4.5.** Bağımsız gruplar için t testi sonuç tablosu (SFT)

	<i>Sigara İçmeyen</i> (N=44)	<i>Sigara İçen</i> (N=36)	<b>p değeri</b>
<b>FEV1 %</b>	91.7 ± 22.6	88.0 ± 22.9	0.468
<b>FVC %</b>	95.4 ± 24.9	93.1 ± 23.1	0.672
<b>FEV1/FVC</b>	77.7 ± 10.3	74.1 ± 11.3	0.139
<b>FEF25-75 %</b>	74.9 ± 28.6	65.2 ± 29.3	0.141

Sigara içen ve içmeyen grupta FEV1, FVC, FEV1/FVC ve FEF25-75 ortalamaları alındı. Sigara içmeyen hastalarda FEV1 ortalama beklenenin %91.7 ± 22.6'sı, FVC ortalama beklenenin % 95.4 ± 24.9'u, FEV1/FVC oranı 77.7 ± 10.3, FEF25-75 % oranı ise beklenenin ortalama %74.9 ± 28.6'sı olarak hesaplandı. Sigara içen hastalarda FEV1 ortalama % 88.0 ± 22.9, FVC % 93.1 ± 23.1, FEV1/FVC oranı 74.1 ± 11.3, FEF25-75 oranı % 65.2 ± 29.3 olarak hesaplandı. Hesaplanan ortalama sonuçlarına göre FEV1, FVC, FEV1/FVC ve FEF25-75 sigara içenlerde daha düşük olarak bulundu. Ancak bu düşüklük istatistiksel olarak anlamlı değildi. Şekil 4.5.'te sigara içen ve içmeyen grupta FEV1, FVC, FEV1/FVC ve FEF25-75 ortalamaları verilmektedir.



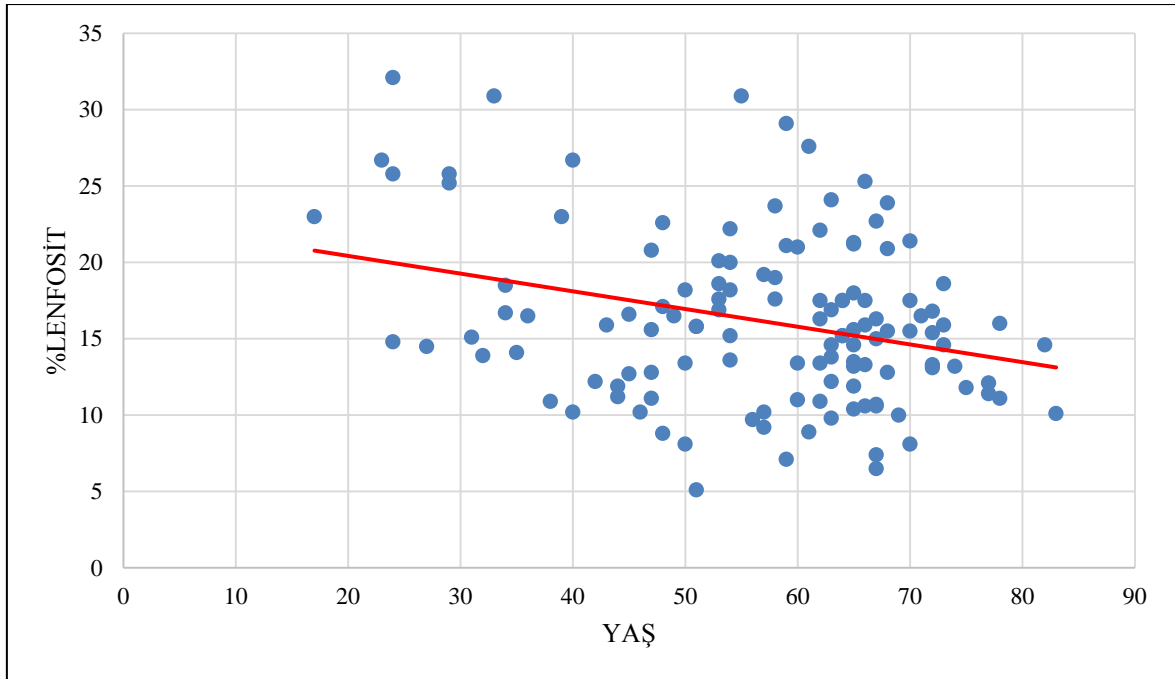
**Şekil 4.5.** Sigara içen ve içmeyen grupta FEV1, FVC, FEV1/FVC ve FEF25-75 ortalamaları (p>0.05)

Çalışmaya dahil edilen 126 hastanın lenfosit alt grup paneli Pearson Korelasyon Katsayısı kullanılarak yaş ile karşılaştırıldı. Hesaplanan sonuçta; yaş ile CD4 ( $r=0.114$ ), CD8 ( $r=-0.046$ ), HLA-DR ( $r=0.080$ ), CD19 ( $r=-0.099$ ), CD16-56 ( $r=0.171$ ), CD3 ( $r=-0.052$ ) ve CD4/CD8 ( $r=0.112$ ) arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı ( $p>0.05$ ). Ancak yaş ile %LENFOSİT ( $r=-0.299$ ;  $p<0.01$ ) arasında ters yönlü anlamlı bir ilişki saptandı. Yaş arttıkça %LENFOSİT değerinin düşmekte olduğu sonucuna varıldı. Olguların yaşa göre lenfosit alt grup değerleri Tablo 4.6'da görülmektedir. Yaş ile % LENFOSİT değeri arasındaki korelasyon şekil 4.6. de gösterilmiştir.

**Tablo 4.6.** Pearson Korelasyon Katsayısı sonuç tablosu (lenfosit alt grup ile yaş)

Yaş		r	p değeri
	<b>CD4</b>	0.114 <sup>a</sup>	0.202
	<b>CD8</b>	-0.046 <sup>a</sup>	0.611
	<b>HLA-DR</b>	0.080 <sup>a</sup>	0.376
	<b>CD19</b>	-0.099 <sup>a</sup>	0.271
	<b>CD16-56</b>	0.171 <sup>a</sup>	0.055
	<b>CD3</b>	-0.052 <sup>a</sup>	0.564
	<b>CD4/CD8</b>	0.112 <sup>a</sup>	0.210
	<b>%LENFOSİT</b>	-0.299 <sup>b</sup>	0.001*

<sup>a</sup>  $p<0.05$ ; <sup>b</sup>  $p<0.01$ 'e göre değerlendirilmiştir; \* $p<0.01$



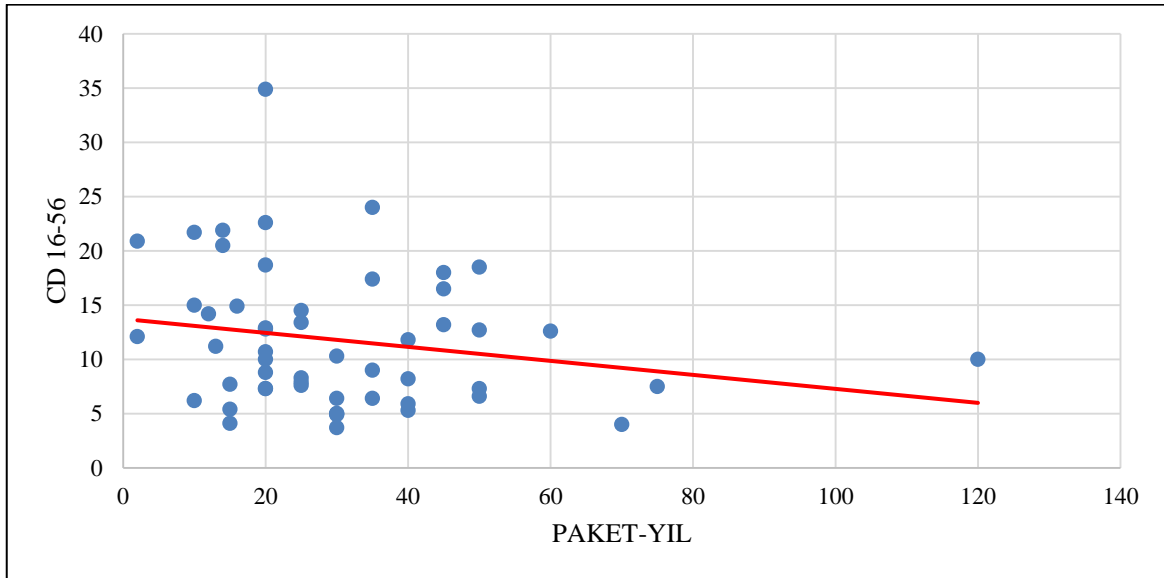
**Şekil 4.6.** Yaş ile % lenfosit değeri arasındaki korelasyon

Hastaların lenfosit alt grup paneli ile sigara içilen süre (paket-yıl) arasındaki ilişki araştırıldı. Hesaplanan Pearson korelasyon katsayıları sonucunda; paket-yıl ile CD4 ( $r=0.161$ ;  $p>0.05$ ), CD8 ( $r=-0.071$ ;  $p>0.05$ ), HLA-DR ( $r=-0.129$ ;  $p>0.05$ ), CD19 ( $r=0.094$ ;  $p>0.05$ ), CD3 ( $r=0.084$ ;  $p>0.05$ ), CD4/CD8 ( $r=0.105$ ;  $p>0.05$ ) ve %LENFOSİT ( $r=-0.152$ ;  $p>0.05$ ) arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı. Ancak paket-yıl ile CD16-56 ( $r=-0.226$ ;  $p>0.05$ ) arasında ters yönlü zayıf bir ilişki saptandı. Hastaların sigara içtiği süre (paket-yıl) arttıkça CD16-56 değerinin düştüğü gözlemlendi (Tablo 4.7.). Şekil 4.7. de sigara içilen süre ile CD16-56 arasındaki korelasyon gösterilmiştir.

**Tablo 4.7.** Pearson Korelasyon Katsayısı sonuç tablosu (lenfosit alt grup ile paket-yıl)

		<b>r</b>	<b>p değeri</b>
<b>Paket-Yıl</b>	<b>CD4</b>	0.161 <sup>a</sup>	0.071
	<b>CD8</b>	-0.071 <sup>a</sup>	0.432
	<b>HLA DR</b>	-0.129 <sup>a</sup>	0.151
	<b>CD19</b>	0.094 <sup>a</sup>	0.297
	<b>CD16-56</b>	-0.226 <sup>a</sup>	0.011**
	<b>CD3</b>	0.084 <sup>a</sup>	0.350
	<b>CD4/CD8</b>	0.105 <sup>a</sup>	0.240
	<b>%LENFOSİT</b>	-0.152 <sup>a</sup>	0.089

<sup>a</sup>  $p<0.05$ ; <sup>b</sup>  $p<0.01$ 'e göre değerlendirilmiştir; \*\* $p<0.05$



**Şekil 4.7.** Sigara içilen süre ile CD16-56 arasındaki korelasyon

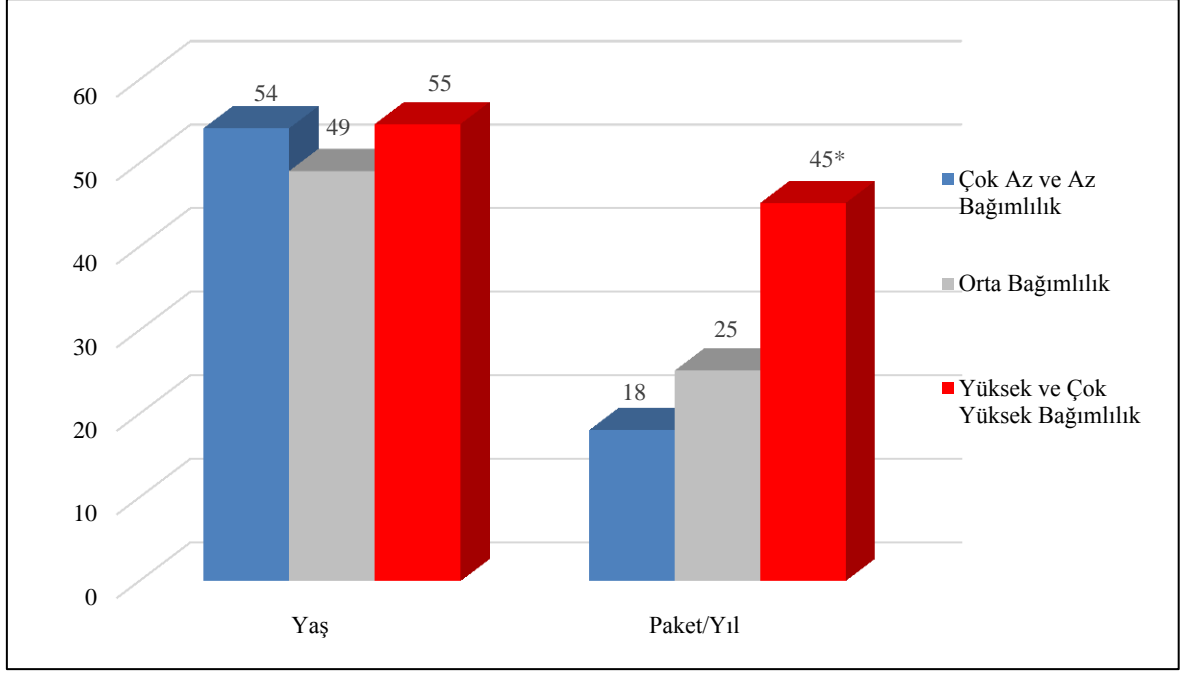
Çalışmaya katılan hastaların yaş ve sigara kullanım süreleri Fagerström nikotin bağımlılık düzeyi ile karşılaştırıldı. Fagerström grupları arasındaki karşılaştırmada tek yönlü ANOVA testi kullanıldı. Fagerström grupları analizlere 3 grup olarak dahil edildi (çok az ve az bağımlılık, orta bağımlılık, yüksek ve çok yüksek bağımlılık). Sigara içen 73 hastanın 20'sinde çok az ve az düzeyde bağımlılık, 12 sinde orta düzeyde bağımlılık, 21 hastada yüksek ve çok yüksek düzeyde bağımlılık tespit edildi. Yapılan ANOVA Testleri sonucunda: Fagerström grupları arasında, yaş ile istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığı tespit edildi ( $p>0.05$ ). Ancak Fagerström grupları arasında paket-yıl bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ( $p<0.05$ ). Yapılan Tukey Testleri sonucuna göre, bağımlılık arttıkça sigara içme süresinin de arttığı gözlemlendi. Tablo 4.8 de Fagerström bağımlılık düzeyi ile yaş ve sigara içilen süre arasındaki ilişki gösterilmiştir.

**Tablo 4.8.** Yaş ve paket-yıl ile Fagerström NBT karşılaştırılması

<i>Fagerström NBT</i>				
	<i>Çok Az ve Az Bağımlılık (N=20)</i>	<i>Orta Bağımlılık (N=12)</i>	<i>Yüksek ve Çok Yüksek Bağımlılık (N=21)</i>	<b>p değeri</b>
<b>Yaş</b>	54.2 ± 10.5	49.1 ± 15.0	54.7 ± 10.2	0.368
<b>Paket/Yıl</b>	18.1 ± 7.5	25.2 ± 10.0	45.2 ± 23.6	0*

\*  $p<0.05$

Çok az ve az sigara bağımlılığı olanların yaş ortalaması  $54.2 \pm 10.5$ , orta düzeyde bağımlılığı olan hastaların yaş ortalaması  $49.1 \pm 15.0$ , yüksek ve çok yüksek düzeyde bağımlılığı olan hastaların yaş ortalaması  $54.7 \pm 10.2$  olarak hesaplandı. Çok az ve az sigara bağımlılığı olanların sigara içme süresi ortalama 18 paket-yıl, orta düzeyde bağımlılığı olan hastaların sigara içme süresi 25 paket-yıl, yüksek ve çok yüksek düzeyde bağımlılığı olan hastaların sigara içme süresi 45 paket-yıl olarak hesaplandı. Şekil 4.8.'de Fagerström NBT ile yaş ve paket-yıl ortalamaları gösterilmiştir.



**Şekil 4.8.** Fagerström NBT ile yaş ve paket-yıl ortalamaları (\* $p < 0.05$ )

Çalışmamızda araştırdığımız diğer bir parametre, Fagerström nikotin bağımlılık düzeyi ile lenfosit alt gruplarının karşılaştırılmasıydı. Yapılan ANOVA Testleri sonucunda: Fagerström NBT ile CD4, CD8, HLA-DR, CD19, CD16-56, CD3, CD4/CD8 ve %LENFOSİT bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ( $p > 0.05$ ). Tablo 4.9. da Fagerström nikotin bağımlılık düzeyi ile lenfosit alt gruplarının karşılaştırılması gösterilmiştir.

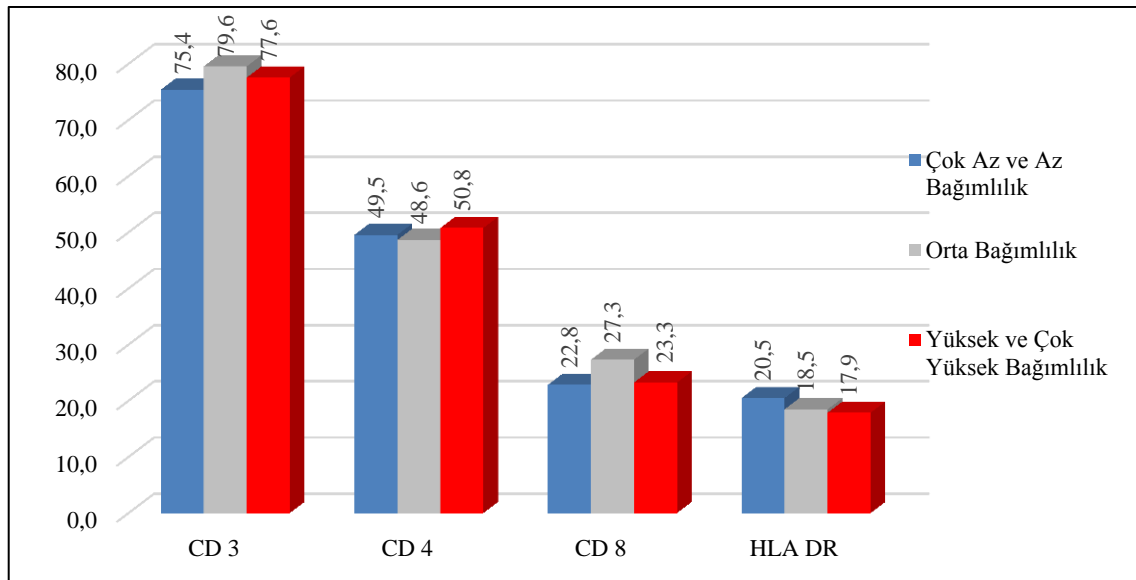
**Tablo 4.9.** Lenfosit alt grupları ile Fagerström NBT karşılaştırılması

<i>Fagerström NBT</i>				
	<i>Çok Az ve Az Bağımlılık (N=20)</i>	<i>Orta Bağımlılık (N=12)</i>	<i>Yüksek ve Çok Yüksek Bağımlılık (N=21)</i>	<i>p değeri</i>
<b>CD4 (%)</b>	49.5 ± 12.8	48.6 ± 11.6	50.8 ± 9.6	0.864
<b>CD8 (%)</b>	22.8 ± 7.1	27.3 ± 10.7	23.3 ± 6.2	0.251
<b>HLA-DR (%)</b>	20.5 ± 15.1	18.5 ± 6.5	17.9 ± 6.3	0.721
<b>CD19 (%)</b>	10.7 ± 12.5	9.7 ± 4.6	10.1 ± 6.2	0.952
<b>CD16-56 (%)</b>	13.3 ± 7.3	9.7 ± 5.7	11.5 ± 5.7	0.307
<b>CD3 (%)</b>	75.4 ± 13.0	79.6 ± 6.2	77.6 ± 7.6	0.501
<b>CD4/CD8</b>	2.4 ± 1.2	2.2 ± 1.3	2.5 ± 1.3	0.815
<b>LENFOSİT (%)</b>	13.9 ± 4.0	17.4 ± 8.9	14.6 ± 3.6	0.195

Bağımlılık düzeyi çok az ve az olan grupta lenfosit alt grupları ortalama olarak; CD4 düzeyi  $49.5 \pm 12.8$ , CD8 düzeyi  $22.8 \pm 7.1$ , HLA-DR düzeyi  $20.5 \pm 15.1$ , CD19 düzeyi  $10.7 \pm 12.5$ , CD16-56 düzeyi  $13.3 \pm 7.3$ , CD3 düzeyi  $75.4 \pm 13.0$ , CD4/CD8 oranı  $2.4 \pm 1.2$ , % LENFOSİT oranı  $13.9 \pm 4.0$  olarak saptandı ( $p>0.05$ ) (Şekil 4.9.-Şekil 4.10).

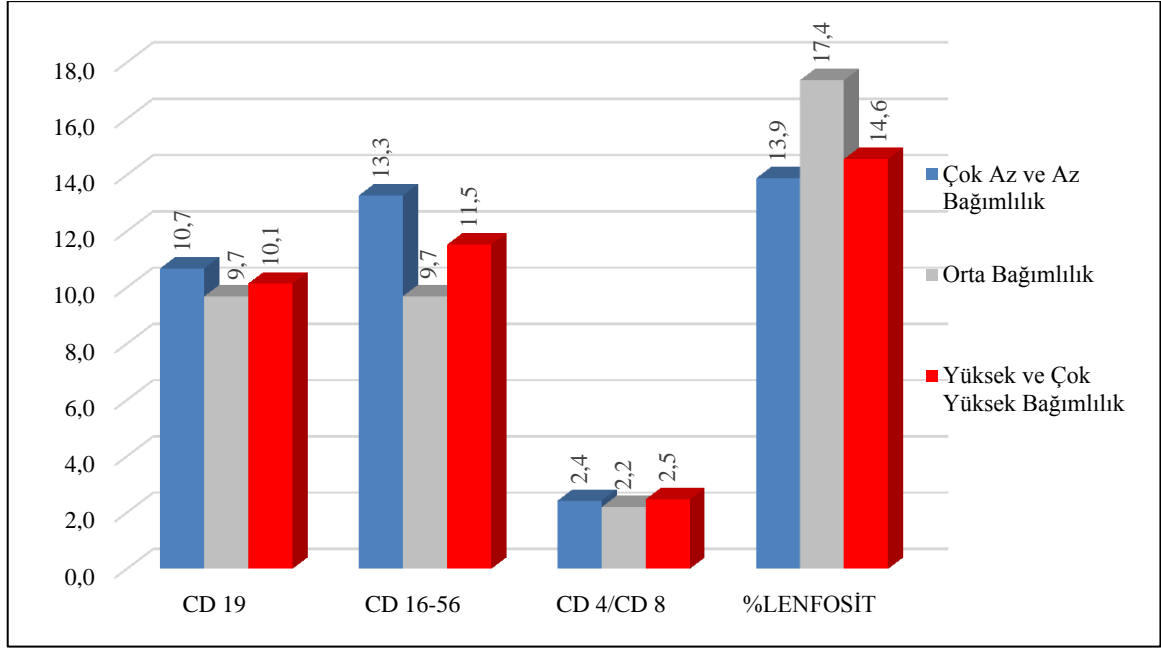
Bağımlılık düzeyi orta olan grupta lenfosit alt grupları ortalama olarak; CD4 düzeyi  $48.6 \pm 11.6$ , CD8 düzeyi  $27.3 \pm 10.7$ , HLA-DR düzeyi  $18.5 \pm 6.5$ , CD19 düzeyi  $9.7 \pm 4.6$ , CD16-56 düzeyi  $9.7 \pm 5.7$ , CD3 düzeyi  $79.6 \pm 6.2$ , CD4/CD8 oranı  $2.2 \pm 1.3$ , % LENFOSİT oranı  $17.4 \pm 8.9$  olarak hesaplandı ( $p>0.05$ ) (Şekil 4.9.-Şekil 4.10).

Bağımlılık düzeyi yüksek ve çok yüksek olan grupta lenfosit alt grupları ortalama olarak; CD4 düzeyi  $50.8 \pm 9.6$ , CD8 düzeyi  $23.3 \pm 6.2$ , HLA-DR düzeyi  $17.9 \pm 6.3$ , CD19 düzeyi  $10.1 \pm 6.2$ , CD16-56 düzeyi  $11.5 \pm 5.7$ , CD3 düzeyi  $77.6 \pm 7.6$ , CD4/CD8 oranı  $2.5 \pm 1.3$ , % LENFOSİT oranı  $14.6 \pm 3.6$  olarak ölçüldü ( $p>0.05$ ) (Şekil 4.9.- Şekil 4.10).



Şekil 4.9. Fagerström NBT gruplarında CD3, CD4, CD8 ve HLA-DR ortalamaları





**Şekil 4.10.** Fagerström NBT gruplarında CD19, CD16-56, CD4/CD8 ve %LENFOSİT ortalamaları

## 5. TARTIŞMA

Enfeksiyonlara karşı savunmayı sağlayan hücre, doku ve moleküllerin toplamına immün sistem adı verilir (1). İmmün sistemin aynı zamanda tümör hücrelerini kontrol altında tutup, neoplazi gelişimine engel olduğu da bilinmektedir (2). Sigaranın immün sistem üzerinde yaptığı olumsuz etkiler, sadece enfeksiyonlar değildir. Başta akciğer kanseri olmak üzere çok sayıda malignitenin, allerjik hastalıkların ve ateroskleroz gelişiminin de sigaranın immün sistem üzerindeki etkilerine ikincil olarak ortaya çıktığı düşünülmektedir (3).

Kronik böbrek yetmezliği (KBY) hastalığının da immün sistemi etkilediği bilinmektedir. KBY'li hastalarda hem humoral hem de hücrel immün sistemde defektler oluşmakla birlikte asıl sorunun T lenfositlerin rol oynadığı hücrel immünitede azalma olduğu yapılan çalışmalarla gösterilmiştir (111-114). Ancak KBY ve sigara içiminin birlikte immün sistem üzerine olan etkisinin araştırıldığı çalışmalar kısıtlı sayıdadır.

Çalışmamızda; sigara içen ve içmeyen KBY'li hasta gruplarının periferik kan lenfosit alt gruplarını karşılaştırdık. Bu çalışma ile KBY'li hastalarda azalmış olan immün yanıtın, sigara içiminden olumsuz etkilenip etkilenmediğini araştırmayı hedefledik. Başka bir deyişle; her iki patolojinin ( KBY ve sigara içimi ) bir arada iken hücrel immünitede baskılayıcı etkisi olup olmadığını saptamayı amaçladık. Sigara bağımlısı olan hastalara ayrıca Fagerström bağımlılık testi uygulanarak bağımlılık düzeyi ile lenfosit alt grupları sayısının korelasyonunun değerlendirilmesini hedefledik.

Çalışmamız; KBY nedeni ile takipli 126 hastadan oluşuyordu. Hastalar sigara içme durumlarına göre sigara içen ve içmeyen olarak 2 gruba ayrıldı. Sigara içen 53 hastanın yaş ortalaması  $53.2 \pm 1.5$  yıl, sigara içmeyen 73 hastanın ise yaş ortalaması  $59.2 \pm 2.2$  yıl olarak hesaplandı. Sigara içen grubun sigara içme süresi ortalama  $30.7 \pm 2.7$  paket-yıldı. Çalışmamızın sonucunda, sigara içen grupta içmeyen gruba göre CD16-56 (NK hücreleri) ve % lenfosit oranı anlamlı olarak düşük saptandı ( $p < 0.05$ ). CD4, CD8, CD3, CD4/CD8, CD19, CD45 oranları arasında ise her iki grup karşılaştırıldığında anlamlı fark saptanmadı. Çalışmaya dahil edilen 126 hastanın lenfosit alt grup paneli paket-yıl ile karşılaştırıldığında, sigara içilen süre arttığında CD16-56 oranının anlamlı olarak daha da düştüğü gözlemlendi. Bu sonuç bize sağlıklı içicilerde olduğu gibi, sigara içiminin KBY grubunda da lenfosit alt grupları ile ölçülen immüniteyi baskıladığını kanıtladı. Literatürde sağlıklı içicilerde lenfosit alt gruplarının etkilenme derecesini irdeleyen çok sayıda çalışma

bulunmaktadır. Örneğin, Moszczynski ve ark.'nın çalışmasında, sağlıklı 116 olgu sigara içme durumlarına göre 3 gruba ayrılmış ve lenfosit alt grupları incelenmiştir. 1.grup 10 yıldan az sigara içen 37 bağımlıdan, 2. grup 10 yıldan fazla sigara içen 39 bağımlıdan, 3.grup ise sigara içmeyen 40 sağlıklı erişkinden oluşmuştur. Çalışmanın sonucunda CD3, CD4, CD8, CD16 seviyesinin 10 paket-yıldan fazla sigara içen grupta diğer 2 gruba göre daha düşük olduğu gösterilmiştir (5).

Benzer bir çalışma Şahin ve ark. (6) tarafından yapılmış olup, sigara içen 15 erkek olgu ile sigara içmeyen 12 erkek olgunun lenfosit alt grupları akım sitometri ile karşılaştırılmıştır. Sigara içen grupta CD4/CD8 oranının anlamlı olarak düşük olduğu belirlenmiştir ( $p<0.009$ ). Bu çalışmalara dahil edilen olgular, bizim çalışmamıza aldığımız olgulardan farklı olmakla birlikte, konuyla ilgili yazılan tüm makaleler sigaranın immünsüpresyona neden olduğunu düşündürecek yeterliliktedir.

CD16-56 NK hücrelerinin yüzey belirtecidir. Literatürde sigara içiminin NK hücrelerini azalttığına yönelik çalışmalar mevcuttur. Sopori ve ark.'nın 14 deney maymunu ile yaptığı çalışmada deney hayvanları sigara dumanı maruziyetine göre 3 gruba ayrılmıştır. Yüksek doz sigara dumanına maruz bırakılan, düşük doz sigara dumanına maruz bırakılan ve kontrol grubunun 4 yıl sonundaki dalak biyopsileri incelenmiştir. Biyopsi sonuçları karşılaştırıldığında yüksek doz sigara dumanına maruz bırakılan grupta, dalak dokusunda NK hücrelerinin azaldığı tespit edilmiştir (149). Çalışmamızda literatürle uyumlu olarak sigara içen grupta CD16-56 oranı düşük saptanmış, ayrıca sigara içilen süre arttıkça CD16-56 seviyesinin anlamlı olarak daha da düştüğü gözlenmiştir. NK hücrelerinin azalmasının sadece enfeksiyon yatkınlığını arttırmakla kalmayıp, aynı zamanda tümör gelişimine katkı sağlayabileceği bilinmektedir. Çalışmamızın kesitsel özelliği nedeniyle, periferik kan örneklerinde NK hücrelerinin anlamlı düşük saptandığı sigara içen KBY grubumuzda, enfeksiyon ve/veya tümör gelişim yatkınlıklarını ölçmek ve tartışmak için yeterli veriye sahip değiliz. Ancak bu yüksek riskli gruba, daha sonra gelişecek komplikasyonlar yönünden, sigara içmeyi sürdürdükleri takdirde, özel ve dikkatli bir izlem gerektiği de yadsınamaz.

Ling-Min Lu ve ark.'nın yaptığı çalışmada, deney fareleri sigara dumanına maruz bırakılan ve bırakılmayan olarak 2 gruba ayrılmış, her 2 gruba da melanom hücreleri enjekte edilmiş ve sonuç olarak sigara dumanına maruz bırakılan grupta, flow sitometri sonucunda NK hücreleri anlamlı düşük saptanmış ve metastatik akciğer nodüllerinin, sigara dumanına maruz bırakılmayan gruba göre daha fazla olduğu gözlenmiştir. Aynı çalışmada sigara dumanına maruz bırakılan gruptaki farelerin bir kısmında, metastaz

gelişiminden sonra sigara dumanı maruziyeti kesilmiş ve maruziyetin devam ettiği gruba göre tümör yükünün ve metastatik nodüllerin azaldığı gösterilmiştir (150). CD16 NK hücrelerinde etkilenme bu çalışmada da ortaya konmuş, çalışılan grupta, çalışmamızla paralel olarak, NK hücresi dışındaki lenfosit alt gruplarının sigara içimine bağlı etkilenmemesi sonucu da dikkati çekmiştir.

Akım sitometri ile lenfosit alt grup çalışmaları, sigara içiminin gebeler üzerindeki etkilerini araştırmak için de kullanılmıştır. Luppi ve ark. 14-20 haftalık 198 gebede akım sitometri yöntemi kullanarak yaptıkları çalışmanın sonucunda; sigara içiminin CD3 oranında artışa, CD16 oranında azalmaya yol açtığı gösterilmiştir. Çalışmamızdan farklı olarak hastaların sigara içme durumları hasta beyanına göre değil, plazma kotinin düzeyi sonucuna göre belirlenmiştir (147). Çalışmamızın kısıtlılıklarından biri çalışmaya dahil edilen olguların bağımlılık düzeyinin FNBT sonucuna göre gruplandırılmış olmasıdır. Çalışmaya dahil edilen hastalar KBY olmalarına sekonder idrar veremedikleri ve maliyet yüksekliği nedeniyle idrar kotinin düzeyleri çalışılmamıştır. Böylece sigara kullanan grubun beyan doğrulukları ve bağımlılık düzeyi laboratuvar olarak objektif verilerle desteklenememiştir.

Sigara içen gebelerde yapılan başka bir çalışmada Herberth ve ark. kord kanında ve annenin periferik venöz kan örneğinde miR-223 düzeyinin idrar kotinin düzeyi ile korele olduğunu, artmış miR-223 düzeyinin azalmış T lenfosit düzeyi ile ilişkili olduğunu göstermiştir (148). Gebelik, KBY gibi bağımsızlık sisteminin baskılandığı bir durum olması nedeniyle kendi çalışmamızı da göz önünde bulundurarak sigara içiminin, immünsüpresyon yaratan durumlarda immün yanıtta daha da fazla azalmaya yol açacağı düşünülebilir.

Sigaranın immün sistem üzerindeki etkilerini araştırmak için sadece periferik kan örnekleri değil, bronş lavaj örnekleri de incelenmiştir. Bronş lavajında lenfosit alt grupları sayılarak sigara içiminin lokal etkileri çok sayıda çalışma ile araştırılmıştır. Maeno ve ark. deneysel olarak yaptıkları çalışmada sigara içiminin bronş lavajında CD8 hücrelerinde artışa yol açtığını kanıtlamış, CD8 hücreleri yüksek olmayan deney hayvanlarında sigaraya bağlı amfizem gelişmediği saptanmıştır (77). Bizim çalışmamızda KBY'li hastalarda periferik kanda sigara içen ve içmeyen grupta CD8 oranları açısından anlamlı fark saptanmamıştır. Çalışma grubumuzda aynı zamanda SFT parametrelerini de elde ettik. SFT yaptığımız olguların (% 63,5 olgu) hiçbirinde spirometri sonucu KOAH ile uyumlu bulunmadı. Bu olgu grubunda CD8 sayılarında değişme olmayışını, olgularımızın KOAH geliştirmemiş oluşuyla açıklayabiliriz. Olgularımızda bronş lavajı ile lokal yanıtların ölçülmemiş olmasını kısıtlayıcı bir faktör olarak görmüyoruz. Çünkü solunumsal

semptomu olmayan sigara içicilerinde bronkoskopi endikasyonu olmayıp, bu tür invazif tetkiklerin çalışma amaçlı olsa bile, sadece seçilmiş endikasyonlarla uygulanması gerektiği görüşündeyiz.

Sigara içiminin immün sistem üzerindeki etkilerinin yanı sıra KBY progresyonundaki rolü de araştırılmıştır. Çeşitli çalışmalarda sigara içiminin KBY gelişiminde önemli bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir. Sawicki ve ark.'nın çalışmasında diyabetik nefropatiye bağlı KBY'li 34 sigara içen, 35 sigara içmeyen, 24 sigara içmeyi bırakmış hasta incelenmiştir (153). Nefropati progresyonunun sigara içmeyen grupta %11, sigara içmeyi bırakan grupta %33, sigara içen grupta %53 olduğu saptanmış, sigara içen grupta nefropati progresyonunun daha hızlı olduğu gözlenmiştir.

Shankar ve ark. 1993-1995 yılları arasında GFR < 60 ml/dk olan ve 5 yıl içinde KBY gelişen 3392 olguyu sigara içme durumlarına göre incelemiştir. BFT bozuk olan olgular arasında hiç sigara içmeyen gruba kıyasla, sigarayı bırakmış hastalarda 1.12 kat, aktif sigara içen hastalarda 1.97 kat daha fazla KBY geliştiği gözlenmiştir (8). Böbrek fonksiyon testleri (BFT) bozuk olan bireylerde sigara içiminin KBY gelişimini hızlandırdığını kanıtlayan çalışmaları göz önünde bulundurduk. Çalışmamızda sigara içen KBY'lilerde NK hücrelerinde anlamlı düşüklük saptadık. Çalışmamızdan elde ettiğimiz sonuçlar ışığında, sigara içicilerinde böbrek fonksiyonlarının bozulmasının NK hücreleri aracılığıyla oluşabileceği düşünülmüştür. Bu sonuç KBY olgularının, aynen KOAH olgularında olduğu gibi sigara bırakma tedavilerinin hedef grubu olması gerektiğini desteklemektedir.

Sigara içiminin hem immün sistemi baskıladığı hem de böbrek fonksiyon testi bozulan hastalarda KBY gelişimini hızlandırdığına ilişkin kanıtlar olduğuna göre, nefroloji polikliniğine başvuran hastalarda sigara içimi mutlaka sorgulanmalıdır. Sigaranın bırakılması, KBY'li hastalarda enfeksiyon gelişimini önlemeye katkı sağlayacağından, hastaneye yatış oranını, ileri tanısal tetkik ihtiyacını, hastaların anksiyetelerini, tedavi ve hastaneye yatış maliyetlerini düşüreceğinden yaşamsal öneme sahiptir. Bu nedenle çalışmamızda sigara içtiğini saptadığımız KBY olgularını da, sigara bırakma desteği almak üzere polikliniğimize çağırdık.

Kurz ve ark.'nın kronik böbrek yetmezliği olan 24 hasta ile 16 sağlıklı kontrol grubunu karşılaştırdığı bir çalışmada, KBY'li hasta grubunda lenfopeni ile birlikte CD4+ ve CD8+ lenfositlerinde azalma, CD4/CD8 oranında ise değişiklik olmadığı saptanmıştır. IL-2 salınımının ise kontrol grubuna göre daha düşük bulunduğu gösterilmiştir (121).

Çalışmamızda KBY'li hastaların lenfosit alt grupları ile sağlıklı bireylerin beklenen değerleri karşılaştırılarak incelendiğinde, CD4 ve CD19 değerlerinin daha düşük olduğu gözlenmiştir. Türk İmmunoloji Derneği Akan Hücre Ölçer Alt Grubu Kılavuz Bilgiler kitapçığına göre sağlıklı bireylerde CD4 oranı %50-60, CD19 oranı %10-15 olarak belirlenmiştir (152). Elde ettiğimiz verilere göre hasta grubumuzda CD4 oranı sigara içenlerde %49.8, sigara içmeyenlerde %48.2, CD19 oranı sigara içenlerde 10.2, sigara içmeyenlerde % 8.1 olarak hesaplanmıştır. Bu sonuçlarla KBY olgularında sigara içim davranışından bağımsız olarak periferik kan CD4 ve CD19 düzeylerinde düşme olduğunu saptadık. Bu nedenle sigara içiminin KBY'de başlangıçta düşük seviyede olan immün hücreler üzerinde, daha da baskılayıcı etkisinin olmayacağı düşünülmüştür. Ancak çalışmamıza dahil edilen tüm olguların KBY'li hastalar arasından seçilmesi nedeniyle, çalışmamızda sağlıklı kontrol grubu olmamasının kısıtlayıcı bir faktör olduğunu düşünüyoruz. Çalışmamızda referans kaynaklardaki sağlıklı bireylerin lenfosit alt grupları için belirlenen değerleri ölçüt olarak kullandık. Bu referans değerlerin kullanılması kararı, çalışma yöntemimizi oluştururken alınmıştır. Zira çok sayıda çalışma olgusunu almak için, mevcut haliyle bile lenfosit alt grup çalışması yüksek maliyetli olmuştur ve daha doyurucu sonuçlar tartışmak hedefindeydik. Sağlıklı bireylerin zaten varolan referans değerleri, hasta grubu ile karşılaştırmak amacıyla da yeterli bulunmuştur.

KBY'li hastaların immün yanıtlarının periferik kan lenfosit alt grupların sayıları ile incelendiği çalışmalarda (Meuer, Kurz, Raska), çalışmaya dahil edilen hemodiyaliz hastalarının toplam sayısının en fazla 50 olduğu görülmektedir. Çalışmamız toplam 126 KBY hastasının incelenmesi yönüyle nispeten geniş bir seridir. Bu anlamda çalışma sonuçlarımızın konuyla ilgili mevcut literatüre önemli katkı sağlayacağı görüşündeyiz.

Yapılan çalışmalarda yaş ile toplam lenfosit yüzdesi arasında anlamlı bir ilişkinin olduğu saptanmıştır. Raska ve ark.'nın çalışmasında 50 hemodiyalize giren KBY hastasının ve sağlıklı kontrol grubunun lenfosit alt grupları karşılaştırılmıştır. 1 yıldan fazla diyalize giren olgularda total T hücre sayısının ( $p < 0.005$ ) ve özellikle CD4+ (T helper) lenfosit grubunun azaldığı ( $p < 0.001$ ), bu azalmanın hasta yaşındaki artışla orantılı olduğu bildirilmiştir (118). Çalışmamızda da total lenfosit yüzdesi ile yaş arasında anlamlı ilişki saptanmıştır ( $p < 0.05$ ). Yaş arttıkça lenfosit yüzdesinin düştüğü gözlenmiştir. Hastanemiz ileri yaş hastaların sıklıkla izlendiği ve yüksek sayıda diyaliz hastasının referans merkezi özelliğinde takip edildiği bir kurumdur. Bu anlamda KBY, sigara içimi ve ileri yaş faktörleri birlikte bulunduğu hastalarımızın daha komplike klinik sorunlarla karşılaşma riski yüksektir. Bu özel gruba özel bir önem verilmesi gereği de açıktır.

Sigaranın hematolojik sisteme olan etkileri akut ve kroniktir. Sigara içiminin periferik kanda hemoglobin, lökosit, hematokrit ve trombosit sayısında artışa neden olduğu, sayıları bini aşan hastalar üzerinde yapılan çalışmalar sonucunda gösterilmiştir (151). Nowak ve ark. sigara içenlerde trombosit yaşam süresinin azaldığını, agregasyonunda artış olduğunu ve tromboksan-prostasiklin metabolizmasında bozukluklar oluştuğunu saptamıştır (42). Yine çalışmalarda sigaranın bırakılmasından 5 yıl sonra kan değerlerinin normale döndüğü gösterilmiştir (41).

Çalışmamızda hematolojik parametreler değerlendirildiğinde, sigara içen grupta hemoglobin, hematokrit, beyaz küre sayısının içmeyen gruba göre anlamlı olarak yüksek olduğu saptandı ( $p<0.05$ ). Çalışmamızda sigara içmeyen grup olarak hiç içmemiş veya en az 5 yıl süre ile sigarayı bırakmış hastalar alınmıştır. Bu hastaların tam kan sayımı değerlerinin ortalaması normal limitlerde bulunmuştur. Sigara bırakmış grubun, sigara içerken taşıdıkları kan değerlerini bilmemekle birlikte, yine de bu sonucun sigara bırakmanın olumlu etkisini yansıttığı görüşündeyiz. Bu veriler Bain ve ark.'nın yaptığı çalışmaya benzer sonuçlar göstermektedir (41). Çalışmamızda sigara içen ve içmeyen grup arasında trombosit düzeyleri arasında anlamlı fark olmadığı saptanmıştır. Trombosit seviyeleri açısından gruplar arasında anlamlı fark olmaması, tüm olguların KBY olması ve hemodiyaliz trombosit fonksiyonlarına olan etkisi ile ilişkilendirilebilir.

Solunum fonksiyonlarının değerlendirilmesinde kullanılan temel test yöntemi spirometridir. Spirometri sonuçları hem sigara içiminden hem de KBY'den etkilenir. Spirometride sigara içimine bağlı en sık görülen bozukluk obstruksiyon, KBY'ye bağlı en sık gözlenen spirometrik bozukluk ise restriksiyondur (131, 135). Fletcher ve ark. yaptığı çalışma sonucunda, sigara içenlerin FEV1 değerlerindeki yıllık azalma miktarının sigara içmeyenlerin iki katı olduğunu göstermiştir. Aynı çalışmada kişi sigarayı bırakırsa, mevcut solunum fonksiyonlar testlerindeki bozulma düzelmemekle birlikte, yıllık FEV1 azalma hızlarının düştüğü gösterilmiştir (129). Kovaçeviç ve ark. 21 KBY hastası üzerinde yaptığı çalışma sonucunda, hemodiyaliz öncesi SFT'de görülen restriktif paternde 5 yıl süren hemodiyaliz programı sonrasında düzelme olduğunu gözlemişlerdir (138). Çalışmamızda da sigara içen ve içmeyen KBY hastalarına solunum fonksiyon testi uygulanarak FEV1, FVC, FEV1/FVC, FEF25-75 değerleri karşılaştırılmıştır. Spirometri sonuçları incelendiğinde, sigara içen grupta FEV1, FVC, FEV1/FVC, FEF25-75 değerlerinin sigara içmeyen gruba göre daha düşük olduğu gözlemlendi. Ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi. Olgularımızın hiçbirinde KOAH tanısı konmamıştır. Bu anlamda çalışma grupları arasında SFT farkı saptanmaması da sürpriz değildir.

Çalışmamızda son dönem böbrek yetmezliği olan sigara içen hastalara Fagerström nikotin bağımlılık testi (FNBT) uygulanarak bağımlılık düzeyi ile tam kan sayımı, lenfosit alt grupları, yaş, sigara içilen süre arasında ilişki de araştırılmıştır. Sonuçlar tek yönlü ANOVA testi kullanılarak karşılaştırıldığında, bağımlılık düzeyi ile bakılan parametreler arasında, sigara içilen süre dışında ilişki saptanmadı. Yüksek ve çok yüksek düzeyde bağımlılığı olan grupta, sigara içilen sürenin (paket-yıl) anlamlı olarak yüksek olduğu görüldü ( $p<0.05$ ). Zira FNBT'nin nikotin bağımlılık düzeyinin gösterme konusundaki etkinliği literatür bilgisi olmaktan çıkmıştır. Bu durum klasik kaynaklarda yer almakta ve iyi bilinmektedir. Çalışmamızın da buna paralel sonuç vermesi beklenen bir bulgudur.

Literatürde sigaranın hematolojik ve immünolojik sisteme etkileri, kardiyopulmoner etkilerine kıyasla daha az işlenmektedir. Yine de günümüzde sigara içiminin immün sistemi baskıladığına ilişkin yeterli kanıt bulunmaktadır. Benzer şekilde KBY'li hastalarda da lenfosit alt grupları sıklıkla incelenmiştir. KBY'nin tek başına immün sistemi baskılayan bir hastalık olduğu bilinmektedir. Ancak her iki patolojinin (KBY ve sigara içimi) bir arada lenfosit alt gruplarına olan etkisinin araştırıldığı geniş serili bir çalışma taradığımız İngilizce literatürde bulunamamıştır. Nispeten geniş seri ile yapılan çalışmamızdan elde edilen sonuçların bu açıdan yönlendirici nitelikte olacağı görüşündeyiz.

Sonuç olarak; çalışmamızda sigara içen KBY hastalarında sigara içmeyenlere göre CD16-56 ve % lenfosit düzeyini anlamlı olarak düşük bulduk. Sigara içilen süre arttıkça CD16-56 düzeyinin daha da azaldığını saptadık. CD16-56 vücutta NK hücrelerinin yüzey belirteçidir ve bu hücreler özellikle viral immünitede ve neoplazi gelişiminin önlenmesinde etkili olan hücrelerdir. Sigara içiminin KBY'li hastalarda özellikle NK hücrelerini azalttığı, bu durumun sigara içilen süre arttıkça kümülatif olarak arttığı sonucuna vardık. Olguların longitudinal çalışmalar ile izlenerek, bu hücresel azalmanın uzun dönem sonuçlarının da saptanması sonraki çalışmaların konusu olabilir. Bu veriler göz önüne alındığında mortalite ve morbiditenin en önemli nedeni enfeksiyon hastalıkları olan KBY'li hastalar, sigara kullanımı açısından mutlaka sorgulanmalı, sigara kullanan hastalar sigara bırakma polikliniğine yönlendirilmelidir. Sigaranın bırakılmasının KBY'li hastalarda, mortalite ve morbiditeyi azaltacağı akılda tutulmalıdır. Sigara içimi ve KBY'nin birlikte immün sistem üzerindeki kümülatif etkilerinin bilinmesiyle, gelecekte yeni tedavi yaklaşımlarını belirlemede önemli gelişmeler sağlanabileceği görüşündeyiz.



## 7. SONUÇLAR

Çalışmamızın sonucunda;

1. KBY'li hastalarda sigara içenlerde sigara içmeyenlere göre periferik kan örneklerinde CD16-56, % lenfosit oranları anlamlı olarak düşük saptandı ( $p<0.05$ ). Bu sonuç sigara içiminin, KBY'li hastalarda bağışıklığı daha da baskılayabileceğini düşündürdü.
2. KBY'li hastalarda sigara içenlerde ve içmeyenlerde CD4, CD8, HLA-DR, CD19, CD3, CD4/CD8, CD45 oranları arasında anlamlı fark saptanmadı ( $p>0.05$ ).
3. Hastaların sigara içtiği süre (paket-yıl) arttıkça CD16-56 değerinin daha da düştüğü gözlemlendi.
4. Çalışmaya dahil edilen hasta gruplarının tam kan sayımı sonuçları karşılaştırıldığında; hemoglobin, hemotokrit ve beyaz küre değerlerinin sigara içenlerde sigara içmeyenlere göre anlamlı olarak daha yüksek olduğu gözlemlendi.
5. Sigara içen ve içmeyen KBY'li hastaların SFT sonuçları kıyaslandı. İki grup arasında hesaplanan ortalama spirometri sonuçlarına göre FEV1, FVC, FEV1/FVC ve FEF25-75 değerleri sigara içenlerde daha düşük olarak bulundu ancak bu düşüklük istatistiksel olarak anlamlı değildi ( $p>0.05$ ).
6. Çalışmaya dahil edilen hastaların yaşı arttıkça % lenfosit değerinin düşmekte olduğu tespit edildi.
7. FNBT'nin nikotin bağımlılık düzeyini belirlemede halen etkin bir yöntem olduğu konfirme edildi.
8. Mortalite ve morbiditenin en önemli nedeni enfeksiyon hastalıkları olan KBY'li hastaların sigara kullanımı açısından mutlaka sorgulanması, sigara kullanan hastaların sigara bırakma polikliniğine yönlendirilmesi gerektiği düşünüldü.

## KAYNAKLAR

1. Abbas AK., Lichtman A. Functions and disorders of the immun system. Basic Immunology. 2nd Edition. Saunders 2004:1-20.
2. Ertemur Z., Akçay Ş., Elbek O. Tütün-Tütün Kontrolü. Toraks Kitapları 2010, Sayı 10. Bölüm 2 s:289-305.
3. Mygind N., Dahl R., Pederson S., Pederson TK. Essential allergy. Basic Mechanism. Germany, Blackwell Scien-ce, 1996; pp:9-60.
4. Sun Z., Smyth K., Garcia K., Mattson E., Li L., Xiao Z. Nicotine Inhibits Memory CTL Programming, 2013.
5. Moszczynski P., Zabinski Z., Moszczynski P Jr., Rutowski J., Slowinski S., Tabarowski Z. Immunological findings in cigarette smokers. Toxicol Lett. 2001 Jan, 3: 118 (3) 121–127.
6. Füsün Ş., Funda S., Gülseren K., Firdevs A., Sezai Ö., Arman P. Sigara içicilerde periferik kan T-lenfosit sub populasyonları. Yedikule Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İstanbul 2008.
7. Ritz E., Schwenger V. Lifestyle modification and progressive renal failure. *Nephrology* 2005;10:387-392.
8. Shankar A., Klein R., Klein BE. The association among smoking, heavy drinking, and chronic kidney disease. *American Journal of Epidemiology* 2006;164:263-271.
9. Saryal SB., Ulubay G. Solunum Fonksiyon Testleri. Toraks Kitapları 2012, Sayı16.
10. Ertemur Z., Akçay Ş., Elbek O. Tütün-Tütün Kontrolü. Toraks Kitapları 2010, Sayı 10. Bölüm 3 s: 406-417.
11. Tütün Ekspertleri Yüksek Okulu. Tütüncülüğe giriş. TEYO yayını, İstanbul: 1978: 9-18.
12. İzzettin B. Sigara ve sağlık. MEB yayınları, Ankara: 1994: 1. baskı. 11-14.
13. Nafiz Z. Tütün ziraati ve hastalıkları. Cezri Matbaa, İstanbul: 1932: 1. Baskı, 3-10.
14. Yılmaz A. Türkiye’de tombeki üretimi ve nargile kullanımının incelenmesi. DoktoraTezi. TAPDK; Ankara: 2006.
15. Doğruel F., Doğruel A.S. Osmanlıdan günümüze TEKEL. Tekel Yayınları. İstanbul 2000: 1. Baskı, 218.
16. Aytemur ZA., Akçay Ş., Elbek O. Tütün ve tütün kontrolü epidemiyolojisi. Türk Toraks Derneği Yayını. 2010 sayfa 21

17. Seydioğulları M. Dünyada ve Türkiye’de tütünün tarihçesi, üretimi, ticareti ve temel politikaları, Tütün ve Tütün Kontrolü. Ed. Aytemur ZA., Akçay Ş., Elbek O. Türk Toraks Derneği Yayını 2010, sayfa 3-20.
18. Bilir N. ( Çev. Editör): D.S.Ö. Küresel Tütün Salgını Raporu, MPOWER – Kuvvet paketi. Dünya Sağlık Örgütü, Cenevre, 2008.
19. Bilir N., Çakır B., Dağlı E., Ergüder T., Önder Z. Tobacco Control in Turkey. WHO Europe, 2009.
20. Azkan N. Tütün yaprağının kimyasal bileşimi. Ozyardımcı N. (Ed.) Sigara ve Sağlık, Bursa, 2002; sh:10-7.
21. Demir T., İkitimur HD. Sigaranın içeriği. İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Göğüs Hst. ABD Dizisi-5, İstanbul 2005; sh:17-21.
22. Hymowitz N. Tobacco. Clinical textbook of addictive disorders. Frances RJ., Miller Sİ., Mack AH (eds). The Guilford Press, NewYork, 2005; sh:105-16.
23. Wonnacott S., Sidhpura N., Balfour DJ. "Nicotine: from molecular mechanisms to behaviour." Curr Opin Pharmacol 2005; 5:53-9.
24. Le Foll B., Werthiem C., Goldberg SR. High reinforcing efficiency of nicotine in non-human primates. PloS One 2007; e230:1-8.
25. Balfour DJK. The neurobiyoloji of tobacco dependence: a preclinical perspective on Role of Nucleus accumbens. Nic Tob Res 2004; 6:899-912.
26. Nisell M., Nomikos GG., Swennson TH. Sistemik nicotine-induced dopamine release in the rat nucleus accumbens is regulated by nicotinic receptors in the ventral tegmental area. Synapse 1994; 16:34-44.
27. Di Chiara G. Nucleus accumbens medial shell and core dopamin: differential role in behaviour and addiciton Behav. Brain Res 2002; 137:75-114.
28. Seth P., Cheeta S., Tucci S., File SE. Nicotinic-Seratonergic interaction in brain and behaviour. Pharmacol Biochem Behav 2002; 71:795-805.
29. Kaiser S., Wonnacott S. Alpha-bungarotoxin-sensitive nicotinic receptors indirectly modulate [(3)H] dopamine release in rat striatal slices via glutamate release. Mol Pharmacol 2000; 58:312-18.
30. Thomas JL., Ebbert JO., Patten CA. Measuring nicotine dependence among smokeless tobacco users. Addictive Behaviors 2006; 31: 1511-21.
31. Heatherton TF., Kozlowski LT., Frecker RC., Fagerström KO. The Fagerström Test for Nicotine Dependence: a revision of the Fagerström Tolerance Questionnaire. Br J Addict. 1991; 86: 1119-27.

32. Örsel O., Örsel S., Alpar S. Sigara bırakmada nikotin bağımlılık düzeylerinin tedavi sonuçlarına etkisi. *Solunum Hastalıkları* 2005; 16: 112-18.
33. Pamukoğlu, V. 31 Mayıs Dünya Sigarasız Günü. <http://www.saglik.gov.tr>. Erişim Tarihi: 31.05.2005.
34. <http://www.sigara.gen.tr>, 2005.
35. Njolstad I., Arnesen E., Lund-Larsen PG. Smoking, serum lipids, blood pressure and sex differences in myocardial infarction. *Circulation* 1996;93:450-6.
36. Price JF., Mowbray PI., Lee AJ., Rumley A., Lowe GD., Fowkes FG. Relationship between smoking and cardiovascular risk factors in the development of peripheral arterial disease and coronary artery disease. Edinburgh Artery Study. *Eur Heart J* 1999;20:344-53.
37. Heeringa J., Kors JA., Hofman A., Van Rooij FJ., Witteman JC. Cigarette smoking and risk of atrial fibrillation: The Rotterdam Study. *Am Heart J* 2008;156(6):1163-9.
38. Narkiewicz K., Van de Borne PJ., Hausberg M., Cooley RL., Winniford MD., Davison DE. Cigarette smoking increases sympathetic outflow in humans. *Circulation* 1998;98(6):528-34.
39. Okamura T., Toda N. Mechanisms underlying nicotine-induced relaxation in dog saphenous arteries. *Eur J Pharmacol* 1994;263(1-2):85-91.
40. Howard G., Wagenknecht LE., Burke GL., Diez-Roux A., Evans GW., McGovern P. Cigarette smoking and progression of atherosclerosis The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *JAMA* 1998;279(2):119-24.
41. Bain BJ., Rothwell M., Feher MD., Robinson R., Brown J., Sever PS. Acute changes in haematological parameters on cessation of smoking. *J R Soc Med* 1992; 85:80-2.
42. Nowak J., Murray JJ., Oates JA. Biochemical evidence of a chronic abnormality in platelet and vascular function in healthy individuals who smoke cigarettes. *Circulation* 1987; 76:6-14.
43. Mero N., Tol AV., Scheek LM. Decreased postprandial high density lipoprotein cholesterol and apolipoproteins A-1 and E in normolipidemic smoking men: relations with lipid transfer proteins and LCAT activities. *Journal of Lipid Research* 1988; 38:1493-502.
44. Sepkovic DW., Haley NJ., Wynder EL. Thyroid activity in cigarette smokers. *Arch Intern Med.* 1984;144(3):501-503.
45. Janzon L., Berntorp K., Hanson M., Lindell SE., Trelle E. Glucose tolerance test in middle-aged men. *Diabetologia* 1983;25:86-88.

46. Fitzpatrick TM., Blair EA. Upper airway complications of smoking. *Clin Chest Med* 2000;21:147-57.
47. Bosetti C., Gallus S., Peto R. Tobacco smoking, smoking cessation, and cumulative risk of upper aerodigestive tract cancers. *Am J Epidemiol* 2008; 167:468-73.
48. Pekcan S., Kiper N. Kronik öksürük. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi* 2006;49:247 55.
49. Etzel RA., Pattishall EN., Haley NJ. Passive smoking and middle ear effusion among children in day care. *Pediatrics* 1992; 90:228-32.
50. Pelucchi C., Gallus S., Garavello W. Alcohol and tobacco use, and cancer risk for upper aerodigestive tract and liver. *Eur J Cancer Prev* 2008; 17:340-4.
51. Thomson PJ. Field change and oral cancer: new evidence for widespread carcinogenesis? *Int J Oral Maxillofac Surg* 2002; 31:262-6.
52. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). Guidelines: workshop report. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. <http://www.goldcopd.com>. Updated 2006 and 2008. Accessed December 2006 and December, 2008.
53. T.C. Sağlık Bakanlığı, Refik Saydam Hıfzısıhha Merkezi Başkanlığı, Hıfzısıhha Mektebi Müdürlüğü, Başkent Üniversitesi. Ulusal Hastalık Yüğü ve Maliyet-Etkililik Projesi Final Rapor. Aralık 2004; 1-477.
54. Benowitz NL., Brunetta PG. Smoking hazards and cessation. Mason RJ., Broaddus C., Murray JF., Nadel JA. eds. *Murray and Nadel's Textbook of Respiratory Medicine*. 4th ed Philadelphia: Elsevier Saunders, 2005:2453-68.
55. Wise RA. Chronic obstructive pulmonary disease: Clinical Course and Management. Fishman AF. ed. *Fishman's Pulmonary Diseases and Disorders*. 4th ed. New York McGraw-Hill Companies, Inc. 2008:729-46.
56. Shapiro SD., Snider GL., Rennard SI. Chronic bronchitis and emphysema. Murray and Nadel's textbook of respiratory 2005.
57. Tonnesen P., Carrozzi L., Fagerstrom KO. Smoking cessation in patients with respiratory diseases: a high priority, integral component of therapy. *Eur Respir J* 2007; 29:390-417.
58. Alberg AA., Yung RC., Samet JM. Epidemiology of lung cancer. Mason RJ, Broaddus C., Murray JF., Nadel JA. eds. *Murray and Nadel's Textbook of Respiratory Medicine*. 4th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders, 2005:1328-56.

59. Turkish Thoracic Society, Lung and Pleural Malignancies Study Group. Pattern of lungcancer in Turkey, 1994-1998. *Respiration* 2002; 69:207-10.
60. Alberg AJ., Samet JM. Epidemiology of lung cancer. *Chest* 2003; 123: Suppl 1, 21S-49S.
61. Henschke CI., Miettinen OS. Women's susceptibility to tobacco carcinogens. *Lung Cancer* 2004; 43:1-5.
62. Turkkan GO. Sigara bırakmanın immun sistem üzerine Etkileri. *Uzmanlık Tezi* 2008.
63. Heine G., Drozdenko G., R. Grün J., Chang H., Radbruch A., Worm M. Autocrine IL-10 promotes human B-cell differentiation into IgM- or IgG-secreting plasmablasts. *European Journal of Immunology* Volume 44, Issue 6, pages 1615–1621, June 2014
64. Sopori M. Effects of cigarette smoke on the immune system. *Nat Rev Immunol* 2002; 2:372-7.
65. Oztuna F. Sigaranın hücresel etkileri. *Akciğer Arşivi* 2004; 2:111-6.
66. Mio T., Romberger DJ., Thompson AB. Cigarette smoke induces interleukin-8 release from human bronchial epithelial cells. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 155:1770-6.
67. Laan M., Bozinovski S., Anderson GP. Cigarette smoke inhibits lipopolysaccharide-induced production of inflammatory cytokines by suppressing the activation of activator protein-1 in bronchial epithelial cells. *J Immunol* 2004; 173:4164-70.
68. Stampfli MR., Anderson GP. How cigarette smoke skews immune responses to promote infection, lung disease and cancer. *Nat Rev Immunol* 2009; 9 (5): 377-84.
69. Sethi MJ., Rochester CL. Smoking and chronic obstructive pulmonary disease. *Clin ChestMed* 2000; 21:67-86.
70. Gaschler GJ., Skrtic M., Zavitz CC. Bacteria challenge in smoke-exposed mice exacerbates inflammation and skews the inflammatory profile. *Am J Respir Crit Care Med* 2009; 179:666-75.
71. Tollerud DJ., Brown LM., Blattner WA., Mann DL., Pankiw-Trost L., Hoover RN. T cell subsets in healthy black smokers and nonsmokers. Evidence for ethnic group as an important response modifier. *Am Rev Respir Dis.* 1991; 144, 612–616.
72. Mehta H., Nazzari K., Sadikot RT. Cigarette smoking and innate immunity. *Inflamm Res* 2008; 57:497-503.
73. Martin RJ., Wexler RB., Day BJ. Interaction between cigarette smoke and mycoplasma infection: a murine model. *COPD* 2006; 3:3-8.

74. Tollerud DJ., Clark JW., Brown LM. Association of cigarette smoking with decreased numbers of circulating natural killer cells. *Am Rev Respir Dis* 1989; 139:194-8.
75. Trimble NJ., Botelho FM., Bauer CM. Adjuvant and anti-inflammatory properties of cigarette smoke in murine allergic airway inflammation. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2009; 40:38-46.
76. Holt PG. Immune and inflammatory function in cigarette smokers. *Thorax* 1987;42:241-9.
77. Maeno T., Houghton AM., Quintero PA. CD8+ T Cells are required for inflammation and destruction in cigarette smoke-induced emphysema in mice. *J Immunol* 2007; 178:8090-6.
78. Sullivan AK., Simonian PL., Falta MT. Oligoclonal CD4+ T cells in the lungs of patients with severe emphysema. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 172:590-6.
79. McCue JM., Link KL., Eaton SS., Freed BM. Exposure to cigarette tar inhibits ribonucleotide reductase and blocks lymphocyte proliferation. *J Immunology* 2000; 165:6771-6775.
80. Laan M., Qvarfordt I., Riise GC., Anderson BA., Larsson S., Linden A. Increased levels of interleukin-16 in the airways of tobacco smokers: relationship with peripheral blood T lymphocytes. *Thorax* 1999; 54:911-6.
81. Mili F., Flanders W.D., Boring J.R., Annet J.L., Destefano F. The associations of race, cigarette smoking, and smoking cessation to measures of the immune system in middle-aged men. *Clin Immunol Immunopathol.* 1991 May;59(2):187-200.
82. Larramendy LM., Knuutila S. Increased frequency of micronuclei in B and T8 Lymphocytes from smokers. *Mutation Research*, 1991 Feb; 259(2): 189–195.
83. Bushkin Y., Radford F., Pine R., Lardizabal A., Mangura BT., Gennaro ML., Tyagi SJ Profiling T cell activation using single-molecule fluorescence in situ hybridization and flow cytometry. *J Immunol.* 2015 Jan 15;194(2):836-41.
84. Rich RR. The human immune response. Rich RR., Fleisher TA., Shearer WT., Schroeder HW., Frew AJ., Weyand CM. Mosby Elsevier eds. *Clinical Immunology, Principles and Practice.* ABD, 2008 say. 3 – 17.
85. Borowitz M., Bauer KD., Duque RE., Horton AF .Clinical applications of flow cytometry: Immunophenotyping of Leukemic Cells; Approved Guideline , NCCLS H43-A, 1998; Vol 13 No: 23.

86. Jaroszeski, M.J., Heller, R. Flow cytometry protocols. Humana Press Inc, Totowa, Nj. 1998, Volume 91.
87. Wayne PA. Enumeration of immunologically defined cell populations by flow cytometry; Approved Guideline, 2<sup>nd</sup>ed. CLSI document H42-A2. Clinical and Laboratory Standards Institute; 2007.
88. Akpolat T., UtaÇ C., Süleymanlar G. Kronik böbrek yetmezliği. Nefroloji El Kitabı, Akpolat T, YalÇın A. U ed. Güzel Sanatlar Matbaası, İstanbul 2011:273–305.
89. Clinical Practice Guidelines For Chronic Kidney Disease: Evaluation, classification and stratification, National Kidney Foundation Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (NKF/DOQI),2002:43-45
90. Stevens PE., Levin A. KDIGO 2012 Clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease, Annals of internal medicine - Am Coll Physicians 2013(3);1.
91. Erek E., Suleymanlar G., Serdengeçti K., Altıparmak MR., Seyahi N., Sifil A: Türkiye’de nefroloji-diyaliz ve transplantasyon. Türk Nefroloji Derneği Yayınları, İstanbul, 2008.
92. U.S. Renal Data System. USRDS 2001 Annual Data Report: Atlas of End Stage Renal Disease in the United States, Bethesda, MD: National Institutes of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases; 2001.
93. Lam W. K. C. Inflammation, cytokines and chemokines in chronic kidney disease. The Journal Of The International Federation Of Clinical Chemistry And Laboratory Medicine 2009;2007:11-19.
94. Aydın Z., Gürsu M., Uzun S., Karadağ S., Tatlı E., Gumnu A. Periton diyalizi hastalarında hepsidin ile anemi ve inflamasyon belirteçleri arasındaki ilişkinin incelenmesi: Kontrol Gruplu Çalışma Türk Nefroloji Diyaliz ve Transplantasyon Dergisi 2012; 21(1): 66-71.
95. Çakır H. Uzun süreli sigara kullanımının sistemik ve renal vasküler fonksiyonlara etkisi. Yandal Uzmanlık Tezi, 2011.
96. Hesse E: Der Einflu\_ des Rauchens auf den Kreislauf. Dtsch Arch Klin Med 1907;89:565- 75.
97. Orth SR., Ritz E., Schrier RW. The renal risks of smoking. Kidney Int 1997;51(6):1669-77.
98. Green MS., Jucha E., Luz Y. Blood pressure in smokers andnonsmokers: Epidemiologic findings. Am Heart J 1986;111(5):932-40.



99. Halimi JM., Philippon C., Mimran A. Contrasting renal effects of nicotine in smokers and nonsmokers. *Nephrol Dial Transplant* 1998;13(4):940-44.
100. Ritz E., Benck U., Orth SR. Acute effects of cigarette smoking on renal hemodynamics. *Contrib Nephrol* 2000;130:31-8.
101. Hillege HL., Janssen WM., Bak AA., Diercks GF., Grobbee DE., Crijs HJ. Microalbuminuria is common, also in a nondiabetic, nonhypertensive population, and an independent indicator of cardiovascular risk factors and cardiovascular morbidity. *J Intern Med* 2001;249(6):519-26.
102. Pinto-Sietsma SJ., Mulder J., Janssen WM., Hillege HL., de Zeeuw D., de Jong PE. Smoking is related to albuminuria and abnormal renal function in nondiabetic persons. *Ann Intern Med* 2000;133(8):585-91.
103. Halimi JM., Giraudeau B., Vol S., Caces E., Nivet H., Lebranchu Y. Effects of current smoking and smoking discontinuation on renal function and proteinuria in the general population. *Kidney Int* 2000;58(3):1285-92.
104. Whelton PK., Randall B., Neaton J., Stamler J., Brancati FL., Klag MJ: Cigarette smoking and ESRD incidence in men screened for the MRFIT. *J Am Soc Nephrol* 1995;6:408A.
105. Christiansen JS. Cigarette smoking and prevalence of microangiopathy in juvenile-onset insulin-dependent diabetes mellitus. *Diabetes Care* 1978;1(3):146-49.
106. Orth SR., Stöckmann A., Conradt C., Ritz E., Ferro M., Kreusser W. Smoking as a risk factor for end-stage renal failure in men with primary renal disease. *Kidney Int* 1998;54(3):926-31.
107. Orth SR: Smoking and the kidney. *J Am Soc Nephrol* 2002;13(6):1663-72.
108. Auerbach O., Hammond EC., Garfinkel L: Thickening of walls of arterioles and small arteries in relation to age and smoking habits. *N Engl J Med* 1968;278(18):980-4.
109. Auerbach O., Carter HW., Garfinkel L., Hammond EC. Cigarette smoking and coronary artery disease. A macroscopic and microscopic study. *Chest* 1976;70(6):697-705.
110. Lhotta K., Rumpelt JH., König P., Mayer G., Kronenberg F. Cigarette smoking and vascular pathology in renal biopsies. *Kidney Int* 2002;61(2):648-54.
111. Baggio B., Budakovic A., Vestra MD., Saller A., Bruseghin M., Fioretto P: Effects of cigarette smoking on glomerular structure and function in type 2 diabetic patients. *J Am Soc Nephrol* 2002;13(11):2730-6.

112. Çelik B. Hemodiyalize giren kronik böbrek yetmezlikli hastalarda booster fenomeni, Uzmanlık Tezi, 2005.
113. Damming G.J., Couch NP., Murray JE: Prolonged survival of skin homografts in Uremic patients Ann NY Acad. Sci 1957;64:967.
114. Goldblum E.Reed Wp: Host defenses and immunologic alterations associated with chronic hemodialysis. Ann Intern Med 1980;93:597.
115. Revillard J.P:Immunological alterations in chronic renal insufficiency. Adu Nephrol 1979;8:365.
116. Meuer SC., Hauer M.Kurz P: Selective blockade of the antigen receptor mediated pathway of T cell activation in patients with impaired primary immune responses. J Clin Invest 1987;80:743.
117. De Gast G.C., Ponds E., Arisz L., The T.H., Van Der Hem G.K. Impaired lymphocyte function and neutrophil damage during the first hours of hemodialysis. Clin Nephrol 1977;8:514-9.
118. Raksa K., Raskova J., Shea SM. T cell subsets and cellular immunity in end-stage renal disease. Am J Med 1983;75:734.
119. Watson J., Mochizuki D. Interleukin 2: A class of T cell growth factors. Immunol Rev 1980;51:257.
120. Langhoff E., Hoffman B., Odum N. Kinetic analysis of interleukin -2( IL - 2) production and expression of IL-2 receptors by uremic and normal lymphocytes. Scand T Immunol 1987;25:29.
121. Kurz P., Kohler H., Meuer S., Hutteroth T. Impaired cellular immune responses in chronic renal failure: evidence for a T cell defect Kidney Int 1986;29:1209-14.
122. Uçar Ö.Solunum fonksiyon testinde yerleşik hava akımı obstrüksiyonu yapan nedenler. Uzmanlık tezi 2012.
123. Özlü, Metintas, Karadağ, Kaya. *Solunum sistemi ve hastalıkları*. İstanbul Tıp Kitapevi, , İstanbul 1. Baskı:, 2010: 432
124. Ruppel GL. Manual of pulmonary function testing. Seventh edition. St. Louis, Mosby, 1998.
125. Sayral SB:, Ulubay G. Solunum fonksiyon testleri. Toraks kitapları, 2012 sayı 16.
126. Yıldırım N., Demir T. Klinik solunum fonksiyon testleri. Macenta Eğitim Yayıncılığı Ltd Şti İkinci baskı, İstanbul, 2011.
127. Miller MR., Hankinson J., Brusasco V. ATS-ERS taskforce: Standardisation of Lung Function Testing. Standardisation of spirometry. Eur Respir J 2005; 26: 319-38.

128. David PJ., Rob P. Pocket Guide to Spirometry. McGraw-Hill, Australia, 2007.
129. Fletcher C., Peto R. The natural history of chronic airflow obstruction. *BMJ* 1977; 1:1645-8.
130. Kocabaş A. KOAH'ta doğal gelişim. Umut S., Yıldırım N. eds. Kronik Obstruktif Akciğer Hastalığı (KOAH). İstanbul: Turgut Yayıncılık ve Ticaret A.Ş., 2005:10-27.
131. Tonnesen P., Carrozzi L., Fagerstrom KO. Smoking cessation in patients with respiratory diseases: a high priority, integral component of therapy. *Eur Respir J* 2007; 29:390-417.
132. Godtfredsen NS, Lam TH, Hansel TT, et al. COPD-related morbidity and mortality after smoking cessation: status of the evidence. *Eur Respir J* 2008; 32:844-53.
133. Bush A., Gabriel R. The lungs in uremia: a review. *J R Soc Med* 1985; 78: 849-55.
134. Markou NK., Athanasiou M., Hroni D., Myrianthefs PM. Disorders of respiration and sleepdisordered breathing in patients with chronic renal failure. *Current Respiratory Medicine Reviews* 2006; 2: 405-17.
135. Karacan O., Tatal E., Uyar M. Pulmonary function in uremic patients on long-term hemodialysis. *Ren Fail* 2004; 26: 273-8.
136. Sidhu J., Ahuja G., Aulakh B. Changes in pulmonary function in patients with chronic renal failure after successful renal transplantation. *Scand J Urol Nephrol*. 2007; 41: 155-60.
137. Kovelis D., Pitta F., Probst VS. Pulmonary function and respiratory muscle strength in chronic renal failure patients on hemodialysis. *J Bras Pneumol* 2008; 34: 907-12.
138. Kovacevic P., Stanetic M., Rajkovaca Z. Changes in spirometry over time in uraemic patients receiving longterm haemodialysis therapy. *Pneumologia* 2011; 60: 36-9.
139. Taskapan H., Ulu R., Gullu H. Interdialytic weight gain and pulmonary membrane diffusing capacity in patients on hemodialysis. *Int Urol Nephrol* 2004; 36: 583-6.
140. Karacan O., Tatal E., Colak T. Pulmonary function in renal transplant recipients and end-stage renal disease patients undergoing maintenance dialysis. *Transplant Proc* 2006; 38: 396-400.
141. Myers BD., Rubin AE., Schey G. Functional characteristics of the lung in chronic uremia treated by renal dialysis therapy. *Chest* 1975; 68: 191-4.
142. Chan CH., Lai CK., Li PK. Effect of renal transplantation on pulmonary function in patients with end-stage renal failure. *Am J Nephrol* 1996; 16: 144-8.
143. Moinard J., Guinard H. Membrane diffusion on the lungs in patients with chronic renal failure. *Eur Respir J* 1993; 6: 225-30.

144. Kalender B., Erk M., Pekpak M. The effect of renal transplantation on pulmonary function. *Nephron* 2002; 90: 72-7.
145. Herrero JA., Alvarez-Sala JL., Coronel F. Pulmonary diffusing capacity in chronic dialysis patients. *Respir Med* 2002; 96: 487-92.
146. American Thoracic Society. Standardization of spirometry. 1994 update. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;152(3):1107-36.
147. Luppi P., Lain KY., Jeyabalan A., DeLoia JA. The effects of cigarette smoking on circulating maternal leukocytes during pregnancy. *Clin Immunol.* 2007; 122(2): 214–9.
148. Herberth G., Bauer M., Gasch M., Hinz D., Röder S., Olek S., Kohajda T., Rolle-Kampczyk U., von Bergen M., Sack U., Borte M., Lehmann I. Lifestyle and environmental factors and their influence on newborns allergy Risk study group. *Journal of Allergy and Clinical Immunology.* 2014.
149. Sopor ML., Gairola CC., DeLucia AJ., Bryant LR., Cherian S. Immune responsiveness of monkeys exposed chronically to cigarette smoke *Clin Immunol Immunopathol.* 1985; 36(3): 338
150. Ling-Min Lu., Caleb C. J. Zavitz., Biao Chen., Sussan Kianpou.r, Yonghong Wan., Martin R. Staïmpfli Cigarette Smoke Impairs NK Cell-Dependent Tumor Immune Surveillance
151. Helman N., Rubenstein LS. The effects of age, sex, and smoking on erythrocytes and leukocytes. Springer US. 1986.
152. Demirel GY., Deniz G., Ekşioğlu E. D. Türk immunoloji derneği akan hücre ölçer alt grubu klavuz bilgiler 1. Lenfosit İmmunfenotiplemesi İçin Kılavuz Bilgiler, Eylül 2010.
153. Sawicki PT., Didjurgeit U., Mühlhauser I., Bender R., Heinemann L., Berger M. Smoking is associated with progression of diabetic nephropathy ,*Diabetes Care.* 1994 Feb;17(2):126-31.