

Sigara Kullanımının Plazma Viskozitesi ve İlgili Biyokimyasal Parametreler Üzerindeki Etkileri

The Effects of Smoking on Plasma Viscosity and Related Biochemical Parameters

Yasemin Arı Yılmaz¹, Atilla Güven Atıcı¹, Servet Kayhan¹, Ahmet Tevfik Sünter², Suna Türkeli¹

¹ Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Samsun

² Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi, Halk Sağlığı Ana Bilim Dalı, Samsun

ÖZET

Amaç: Bu çalışmanın amacı tromboemboli ve vasküler dolaşım bozukluğu için bir risk faktörü olduğu bilinen sigara kullanımının, mikrosirkülasyonu düzenleyen plazma viskozitesi ve diğer hemoreolojik faktörler üzerindeki etkilerini araştırmaktır.

Gereç ve Yöntem: Tanımlayıcı tipte yapılan çalışmaya Haziran 2010-Haziran 2011 tarihleri arasında polikliniğimize başvuranlar arasından sağlıklı olduğu belirlenen ve çalışmaya katılmayı kabul eden ardışık 60 kişi alındı. Çalışma grubu sigara kullanma özelliklerine göre sigara içen, sigarayı bırakmış olan ve sigara içmeyen olarak üçe ayrıldı. Çalışmaya alınanların fizik muayeneleri, akciğer grafileri ve solunum fonksiyon testleriyle birlikte hemogram, sedimentasyon hızı, kolesterol, trigliserid, protein ve plazma viskozite düzeyleri ölçüldü. Plazma viskozite ölçümü için Brookfield LVDV II viskometre cihazı kullanıldı.

Bulgular: Çalışma gruplarının ortalama plazma viskozite düzeyleri, sigara içen grupta $1,29 \pm 0,26$ cP, sigarayı bırakmış olan grupta $1,33 \pm 0,25$ cP, hiç sigara içmeyen grupta $1,31 \pm 0,24$ cP ve tümünde $1,31 \pm 0,25$ cP olarak bulundu. Gruplar arasında bu değerler açısından anlamlı bir fark yoktu. Sigara kullanma düzeyi (paket/yıl) ile total protein ve albümin düzeyleri arasında pozitif; total kolesterol, trigliserid ve yüksek dansiteli lipoprotein düzeyleri arasında negatif bir ilişki saptandı ($p < 0,05$). Fibrinojen düzeyi bu çalışmada plazma viskozitesini etkileyen tek faktör olarak belirlendi. Fibrinojen düzeyi ile yaş, kilo ve vücut kitle indeksi değişkenleri arasında pozitif korelasyon saptandı ($p < 0,05$).

Sonuç: Sağlıklı kişilerde sigara kullanımı ile plazma viskozitesi arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır. Ancak sigara kullanımı, diğer bazı hemoreolojik faktörleri etkileyebilir.

Anahtar Kelimeler: Plazma viskozitesi, fibrinojen, sigara

ABSTRACT

Objective: The aim of the study was to investigate the effects of smoking, which is known as a risk factor for thromboembolism and circulatory disorders, on plasma viscosity and the other hemorheologic factors determining the microcirculation in healthy individuals.

Materials and Methods: After their acceptance sixty apparently healthy individuals attending our outpatient clinic between June 2010 and June 2011 were enrolled in this descriptive type of investigation. The study groups were classified as smokers, non-smokers, and ex-smokers according to smoking habits. After taking medical history of the volunteers; physical examination, chest radiography, pulmonary function tests were carried out. After 8 hours of fasting, blood samples were taken to determine the hemogram, sedimentation rate, cholesterol, triglyceride, protein and plasma viscosity levels. Plasma viscosity levels were measured by Brookfield LVDV II viscometer.

Results: Plasma viscosity values were found in the smokers, ex-smokers, and the non-smokers to be 1.29 ± 0.26 cP, 1.33 ± 0.25 cP, 1.31 ± 0.24 cP respectively. The average value in all participants being 1.31 ± 0.25 cP. Although these levels did not differ between the groups, the intensity of smoking (estimated in packs per year) was found to show a positive relationship with serum total protein and albumin levels; and a negative relationship with the total cholesterol, triglyceride and high density lipoprotein levels ($p < 0.05$). In this study, fibrinogen was found to be the single parameter affecting the plasma viscosity levels; and there was a positive correlation between fibrinogen levels and the variables of age, weight and body mass index ($p < 0.05$).

Conclusion: A statistically significant relationship was not demonstrated in this study between smoking intensity and plasma viscosity levels. But smoking may affect some of the other hemorheologic factors.

Keywords: Plasma viscosity, fibrinogen, smoking

Alındığı tarih: 18 Temmuz 2012; **Revizyon sonrası alınma:** 27 Ağustos 2012; **Kabul tarihi:** 3 Kasım 2012

Yazışma adresi (Address for correspondence): Servet Kayhan, Ondokuz Mayıs Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı Samsun; E-posta: drskayhan@yahoo.com

© 2012 Türkiye Solunum Araştırmaları Derneği (TÜSAD)

Solunum 2012;14(3):158-163 doi: 10.5505/solunum.2012.34392

Solunum Dergisi'ne www.solunum.org.tr adresinden ulaşabilirsiniz.

GİRİŞ

Günümüzde bütün dünyadaki sigara içenlerin sayısı yaklaşık 1,3 milyardır. Ülkemizde de genel yetişkin popülasyonunun %31'inin, erkeklerin %51,6'sının ve kadınların %19,2'sinin sigara kullandığı tahmin edilmektedir.¹ Sigara, başta ateroskleroz ve kronik obstrüktif akciğer hastalığı olmak üzere, önemli bir mortalite ve morbidite nedeni olup çeşitli mekanizmalarla birçok organda kan akımının azalmasına yol açabilmektedir. Kan akışkanlığı plazma viskozitesi ve hemogloblin düzeyleri tarafından tayin edilmekte olup, kardiyovasküler risk faktörleri ile yakın ilişkilidir ve akım hacmini de etkileyebilir. Plazma viskozitesi, plazmanın ana maddesi olan suyun ve onun içinde erimiş halde bulunan makromoleküllerin özelliklerine bağlıdır. Makromoleküllerin varlığı sıvıların akım direncini, yani viskozitesini artırır. İçerdiği makromoleküller nedeniyle plazma viskozitesi suyla karşılaştırılarak ifade edilir. Normal şartlarda ortalama plazma viskozite değeri 37°C'de 1,25 cP (centipose veya mPa.sn) ve 1,15-1,35 cP aralığındadır Bu değer aynı sıcaklıktaki suyun viskozite değeri olan 0,69 mPa.sn'nin yaklaşık 1,8 katıdır.²⁻⁴ Sıcaklıkla birlikte sıvıların viskozitesi azalır.⁵ Sigara içenlerde fibrinojen düzeylerinin ve plazma viskozitesinin arttığını ve bu durumun koagülasyon eğilimini, koroner arter hastalığı ile venöz tromboemboli riskini artırdığını bildiren çalışmalar vardır.⁶⁻⁸ Venöz tromboembolili hastaların büyük çoğunluğunda risk faktörleri tespit edilememekte ve bunların bir kısmında hastalık tekrarlayabilmektedir.

Plazma viskozitesi ve diğer hemoreolojik faktörler mikrosirkülasyonu düzenler. Plazma viskozitesi ve fibrinojen gibi parametreler inflamatuvar ve neoplastik olaylarda da birer akut faz reaktanı olarak yükselebildiğinden, uluslararası rehberlere göre hemoreolojik faktörlerle ilgili çalışmalarda sağlıklı kontrol gruplarına ihtiyaç duyulmaktadır.⁹ Öte yandan plazma viskozite düzeylerini cinsiyet, yaş, vücut kitle indeksinin (VKİ) yanı sıra hematolojik ve biyokimyasal parametreler de etkileyebildiğinden, bu parametreler ile plazma viskozitesinin ilişkisini araştıran multivaryant analiz çalışmalarına ihtiyaç duyulmaktadır.

Bu çalışma, dolaşım bozukluğunun ve tromboembolinin bilinen en önemli risk faktörlerinden birisi olan sigaranın, plazma viskozitesi başta olmak üzere hemoreolojik faktörler üzerindeki olası etkilerini araştırmak üzere planlanmıştır. Öte yandan plazma viskozite düzeyini dolaylı olarak etkileyebilecek olan yaş, cinsiyet, VKİ, sedimentasyon hızı, kan sayımı, fibrinojen, kolesterol, trigliserid, protein gibi biyokimyasal değişkenlerin de sonuçlar üzerindeki etkileri araştırılmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Prospektif ve tanımlayıcı tipte planlanan çalışma, yerel etik kurul onayı alındıktan sonra, kriterlere uyan ve bilgilendirilmiş onam formunu imzalayan ardışık 60 kişi ile Haziran 2010 - Haziran 2011 tarihleri arasında yapıldı. Çalışmaya, on sekiz yaş üzeri yetişkin olup herhangi bir aktif akut veya kronik hastalığı bulunmayan, antikoagülan ve antiagregan tedavi almayan, gebe ve emzirme döneminde olmayan, tansiyonu ve eritrosit sedi-

mentasyon hızı normal aralıkta olanlar dahil edildi. Çalışmaya eşit sayıda ve eşit cinsiyet dağılımında sigara içen, sigara içmeyen ve sigarayı bırakmış olan sağlıklı 20'şer kişiden oluşan üç grup alındı. Katılımcıların ayrıntılı anamnezleri alındı, fizik muayeneleri yapıldı ve vücut kitle indeksleri (VKİ) hesaplandı. Sekiz saat açlık sonrası rutin tam kan sayımı, biyokimya, sedimentasyon, akciğer grafisi, solunum fonksiyon testi incelendi. Herhangi bir hastalık bulgusu olanlar çalışmadan çıkarıldı. Yaşamı boyunca en az 100 adet sigara içmiş olup halen sigara içen kişiler "sigara içen" olarak tanımlandı. Yaşamı boyunca hiç sigara içmemiş olanlar "sigara içmeyen" ve daha öncesinde sigara içen ama en az 6 aydır sigara içmeyen kişiler "sigarayı bırakmış" olarak sınıflandırıldı.^{10,11} Çalışma gruplarının sayısının eşit olması için ardışık olarak çalışmaya alınan kişiler uygun gruplara alınarak grup sayıları yirmiyeye tamamlandı. Kan alınması işlemi sekiz saat açlık sonrasında oturur pozisyondayken, ante-kübital venden hemoreolojik ölçümler için 4 cc venöz kan, 2 adet EDTA'lı kan sayımı tüpüne alındı. Hemogram, sedimentasyon hızı, biyokimyasal parametreler ve plazma viskozitesi ölçümleri numuneler bekletilmeksizin yapıldı. Hemogram, sedimentasyon hızı, total kolesterol, HDL, trigliserid ve total protein ölçümleri Ondokuz Mayıs Üniversitesi, Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi, Biyokimya Laboratuvarı'nda ölçüldü. Plazma viskozitesi ölçümleri, 5000 devirde 10 dakikalık santrifüj sonrasında elde edilen plazmanın 0,5 cc'lik kısmı Brookfield LVDV II viskometre cihazına konularak 37°C'de yapıldı.

İstatistiksel Analiz

Veriler "SPSS 15.0 for Windows" istatistik paket programıyla analiz edildi. Ortalama \pm standart sapma, sayı ve yüzde olarak ifade edildi. Sigara kullanma durumuna göre oluşturulan 3 grubun hematolojik parametrelerinin ortalama değerleri, gruplar normal dağılım gösterdiğinden One-way ANOVA analizi (Post-Hoc Tukey testi) ile karşılaştırıldı. Hematolojik değerlerin cinsiyet, yaş ve vücut kitle indekslerine göre istatistiksel olarak karşılaştırılması için Student's t testi ve Pearson korelasyon analizleri kullanıldı. Test sonuçları $p < 0,05$ ise anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Çalışmaya alınan 60 hastanın 30'u (%50) erkek, 30'u (%50) kadın olup üç grubun cinsiyet, ortalama yaş ve vücut kitle indeks değerlerini içeren genel özellikleri **Tablo I**'de gösterilmiştir. Yaş ortalaması tüm çalışma grubunda $38 \pm 11,8$ (18- 69 arasında) idi. Sigara içen grupta $37 \pm 11,0$ (21-61 arasında), sigarayı bırakmış grupta $42 \pm 10,3$ (20-64 arasında), hiç sigara içmemiş olan grupta $34 \pm 13,6$ (18-69 arasında) idi. Yaş grubu dağılımları gruplar arasında istatistiksel olarak farklılık göstermiyordu ($p > 0,05$).

Sigara içen, sigara içmeyen ve sigarayı içip bırakan 20'şer kişilik 3 ayrı grubun hematolojik parametrelerinin sonuçları istatistik yönünden (One-way ANOVA analizi, Post-Hoc Tukey testi) karşılaştırıldı (**Tablo II**). Buna göre grupların ortalama plazma viskozitesi düzeyleri arasında farklılık yoktu ($p = 0,818$) ve sigara içen grupta $1,29 \pm 0,26$ cP; sigarayı bırakmış olan grupta $1,33 \pm 0,25$ cP; hiç sigara içmemiş olan grupta ise $1,31 \pm 0,24$ cP

Tablo I. Çalışma gruplarının genel özellikleri

	Sigara içen	Sigarayı bırakmış	Hiç sigara içmemiş	Toplam
Katılımcı (n=)	20	20	20	60
Erkek/Kadın	10/10	10/10	10/10	30/30
Yaş (yıl)	37±11,0 (21-61)	42±10,3 (20-64)	34±13,6 (18-69)	38±11,8 (18-69)
VKİ (kg/m ²)	26,4±5,02 (18,6-35,1)	28,5±4,85 (21,8-37,6)	26,5±4,57 (21,1-39,2)	27,1±4,83 (18,6-39,2)

VKİ: vücut kitle indeksi.

Tablo II. Sigara içme özelliklerine göre grupların laboratuvar parametreleri değerleri (ortalama±standart sapma) ve istatistiksel sonuçları

Parametreler	Sigara içen	Sigarayı bırakmış	Hiç sigara içmemiş	p değeri
Hemoglobin (gr/dl)	14,5±1,0	13,9±1,5	14,1±1,8	0,473
Hematokrit (%)	42,8±2,4	40,7±3,6	41,0±4,7	0,170
Lökosit (/UL)	7114±1883	6730±1595	6954±1624	0,776
Nötrofil (/UL)	3847±1096	3813±1116	4062±1164	0,751
Trombosit (/UL)	266400±59101	266350±65686	253200±48369	0,712
ESH (mm/saat)	9±8	10±6	12±9	0,617
Fibrinojen (gr/L)	3,4±1,3	3,5±0,8	3,9±1,1	0,492
Total protein (gr/dl)	7,1±0,3	7,0±0,3	7,3±0,3	0,009*
Albümin (gr/dl)	4,7±0,2	4,5±0,4	4,9±0,4	0,009*
Total kolesterol (mg/dl)	189±44	188±32	185±31	0,955
Trigliserid (mg/dl)	162±110	184±116	128±113	0,304
HDL (mg/dl)	46±13	41±11	49±13	0,165
LDL (mg/dl)	107±40	109±28	114±35	0,825
Ortalama viskozite (cP)	1,29±0,26	1,33±0,25	1,31±0,24	0,818

*p<0,05 ise anlamlı (One-way ANOVA analizi, Post-Hoc Tukey testi); HDL: Yüksek dansiteli lipoprotein; LDL: Düşük dansiteli lipoprotein; ESH: eritrosit sedimentasyon hızı.

olarak saptandı. Gruplar arasında özellikle hiç sigara kullanmayan ve sigarayı bırakmış olanlar arasında albümin ve total protein sonuçları farklıydı. Diğer laboratuvar parametrelerinde gruplar arasında anlamlı bir fark görülmedi.

Sigara içen ve daha önce içmiş olup bırakan kişiler, sigara kullanım süre ve miktarları (paket/yıl) sorgulanarak 6 gruba ayrıldı. Çalışmaya alınanların 2'sinde (%3,4) 0-5 paket-yıl, 9'unda (%15,0) 6-10 paket-yıl, 15'inde (%25) 11-20 paket-yıl, 5'inde (%8,3) 21-30 paket-yıl, 5'inde (%8,3) 31-40 paket-yıl, 4'ünde (%6,7) 41 paket-yıl ve üzeri sigara kullanımı öyküsü mevcuttu. Son 6 aydır sigara içmeyenlerin sigarayı bırakmış olarak değerlendirildiği bu çalışmada, bireylerin sigara içme durumlarıyla, sigara kullanma düzeyleri ve sigara kullanma durumlarına göre plazma viskozite sonuçları arasında anlamlı bir ilişki bulunmadı (p>0,05). Sigara kullanma düzeyi (paket/yıl) ile total protein ve albümin düzeyleri arasında pozitif; total kolesterol, trigliserid ve yüksek dansiteli lipoprotein düzeyleri arasında negatif bir ilişki saptandı (p<0,05).

Hematolojik değerlerin cinsiyet ile karşılaştırması için Student's t testi; yaş ve vücut kitle indekslerine göre istatistiksel olarak karşılaştırılması için Pearson korelasyon analizleri kulla-

nıldı (**Tablo III**). Buna göre hemoglobin, hematokrit ve trigliserid düzeyleri erkeklerde daha yüksek; fibrinojen, sedimentasyon ve HDL düzeyleri ise kadınlarda daha yüksekti (p>0,05). Vücut kitle indeksiyle sedimentasyon, fibrinojen, total kolesterol arasında pozitif korelasyon, HDL ile ise negatif korelasyon saptandı. Yaş ile sedimentasyon, fibrinojen, total kolesterol ve trigliserid arasında pozitif korelasyon olmasına karşılık albümin ve hematokrit düzeyleri negatif korelasyon göstermekteydi. Plazma viskozitesi hematolojik parametrelerden sadece fibrinojenle pozitif korelasyon göstermekteydi (p<0,001 ve r=0,474). Çalışmaya alınan kadınların plazma viskozite ortalaması 1,30 cP, erkeklerin plazma viskozite ortalamaları 1,33 cP idi. Çalışmaya alınanlar yaşlarına göre incelendiğinde 30 yaş altındakilerin plazma viskozitesi 1,27 cP, 31-40 yaş arasındakilerin 1,29 cP, 41-50 yaş arasındakilerin 1,35 cP ve 50 yaş üzerindeki 1,38 cP idi. Fibrinojen düzeyleri 30 yaş altında 2,9 gr/L; 31-40 yaş arası 3,7 gr/L; 41-50 yaş arası 4,1 gr/L, 50 yaş üzeri ise 3,9 gr/L olarak bulundu ve korelasyon analizine göre yaşla birlikte artış saptandı. Plazma viskozitesi ile VKİ düzeyleri arasında anlamlı korelasyon saptanmadı ancak fibrinojen ile VKİ arasında korelasyon bulundu. VKİ'si 30 kg/m²'nin altında olan 43 kişinin

Tablo III. Hematolojik değerlerin (ortalama±standart sapma) cinsiyet, yaş ve vücut kitle indeksi değerlerine göre istatistiksel analizi

Parametre	Cinsiyet	Yaş	VKI
Hemoglobin (gr/dl)	0,000*	AD	AD
Hematokrit (%)	0,000*	p: 0,040* r: -0,266	AD
Lökosit (/UL)	0,288	AD	AD
Nötrofil (/UL)	0,876	AD	AD
Trombosit (/UL)	0,124	AD	AD
ESH (mm/saat)	0,000*	p: 0,007* r: 0,346	p: 0,010* r: 0,331
Fibrinojen (gr/L)	0,021*	p: 0,013* r: 0,320	p: 0,019* r: 0,301
Total protein (gr/dl)	0,567	AD	AD
Albumin (gr/dl)	0,169	p: 0,014* r: -0,316	AD
Total kolesterol (mg/dl)	0,866	p: 0,001* r: 0,427	p: 0,011* r: 0,326
Trigliserid (mg/dl)	0,039*	p: 0,021* r: 0,298	p: 0,001* r: 0,436
HDL (mg/dl)	0,002*	AD	p: 0,004* r: -0,367
LDL (mg/dl)	0,857	AD	AD
Plazma viskozitesi (cp)	0,663	AD	AD

Cinsiyet ile hematolojik parametrelerin istatistiksel analizi için t-testi, yaş ve VKİ ile karşılaştırmak için Pearson korelasyon analizi uygulandı. [(**p<0,05 anlamlı olarak kabul edildi.), (**r: korelasyonun güçlülük derecesi (0,00-0,24=zayıf; 0,25-0,49=orta; 0,50-0,74=güçlü; 0,75-1,00=çok güçlü);]; HDL: Yüksek dansiteli lipoprotein; LDL: Düşük dansiteli lipoprotein; ESH: eritrosit sedimantasyon hızı; VKİ: vücut kitle indeksi; AD: Anlamlı değil

(ortalama VKİ: 24,6 kg/m²) ortalama plazma viskozitesi 1,29 cP; fibrinojen düzeyi 3,5 gr/L iken, VKİ'yi 30 kg/m²'nin üzerinde olan 17 hastanın (ortalama VKİ: 33,7 kg/m²) ortalama plazma viskozite düzeyi 1,38 cP ve fibrinojen düzeyi 4,2 gr/L olarak yüksek bulundu.

TARTIŞMA

Plazma seyreltik bir elektrolit solüsyonu olup ağırlığının yaklaşık %8'ini dört temel protein olan fibrinojen, globülin, albumin, lipoprotein, % 90'ını ise su oluşturur.¹² Plazma viskozitesi, başlıca eritrosit agregasyonundan da sorumlu olan fibrinojen, gama globülin ve plazma lipid konsantrasyonundan etkilenir.¹³ Paraproteinemi gibi durumlarda plazma viskozitesinde artış ve hiperviskozite sendromu sıkça görülmektedir.¹⁴ Genel olarak plazma viskozite düzeyi, hastalık süreçleri için spesifik olmayan iyi bir indikatördür ve akut faz reaksiyonlarıyla ilgili olarak artar. Bu artış plazma protein içeriğiyle ilişkilidir. Fibrinojen, immünoglobülin gibi akut faz reaktanları hastalık süreçlerinde plazma viskozitesinin spesifik olmayan artışına neden olur.¹⁵ Polistemi, hiperlipoproteinemi, hiperproteinemi, miyokard infarktüsü, diabetes mellitus, orak hücreli anemi, Reynaud hastalığı, Waldenström makroglobülinemisi, paraproteinemi ve

miyelositer lösemi gibi birçok hastalıkta plazma viskozitesinin arttığı tespit edilmiştir. Buna karşılık anemi ve afibrinojenemide plazma viskozitesi azalmaktadır.^{16,17}

Plazma viskozitesindeki artışın koroner arter hastalığı için bir risk faktörü olduğunu ileri süren ve sigaranın bırakılmasıyla plazma viskozite düzeyinin azaldığını bildiren çalışmalar vardır.⁶⁻⁸ Sağlıklı bireylerde plazma viskozitesini ve etkileyen faktörleri araştıran çalışmalar ise oldukça azdır. Sigara içenlerde peroksit düzeylerinde artış ve plazma antioksidanlarındaki azalma nedeniyle oksidatif yük artmıştır. İnflamatuar hücrelerin aktivasyonu ve dolaşıma salımı sonucu dolaşımda akut faz proteinleri ve proinflamatuar sitokinler artar ve kemik iliğini uyarak dolaşıma lökosit ile trombosit salımına neden olur.¹⁸ Nitekim Van Eeden ve arkadaşları da yaptıkları bir çalışmada IL-6 gibi dolaşımdaki inflammatuar sitokinlerin kemik iliğini stimüle ederek lökosit ve trombosit salımına neden olduğunu göstermişlerdir.¹⁹ Kardiyovasküler olay riskini artıran hemostatik parametreler ile sigara içimi arasında çok güçlü bir ilişki vardır. Sigara içimi koagülasyon-fibrinoliz kaskadını herhangi bir seviyede negatif olarak etkiler. Sigara içimi ile gelişen hemostatik faktör değişiklikleri özellikle oral kontraseptif kullanan kadınlarda daha belirgindir.²⁰ Kronik sigara içiminin koagülasyon sistemi üzerindeki etkilerinin araştırıldığı 2964 hastayı içeren bir çalışmada FVII aktivitesi, FVII antijen, protrombin

fragman 1+2, fibrinojen, aktive FVII, FIX aktivasyon peptid, FX aktivasyon peptid düzeyleri sigara içicilerinde içici olmayanlara göre farklı bulunmuştur.²¹ Kronik sigara içicilerde FVIII düzeyinin azaldığı ve Von-Willebrand antijen düzeyinin arttığı saptanmıştır.^{22,23} Trombosit bağımlı trombin düzeyi sigara içimi sonrası belirgin düzeyde artmaktadır.²⁴ Ayrıca sigara içiminin kan viskozitesinde doz bağımlı artışa neden olduğunu gösteren bir çalışma vardır.⁷

Sigaranın tromboembolik olaylara ve vasküler dolaşım bozukluğuna neden olduğu öteden beri bilinen bir gerçektir.^{8,25-27} Son yıllarda yapılan çalışmalarda plazma viskozitesinin diğer hemoreolojik faktörlerle de etkileşerek mikrosirkülasyonu düzenleyen çok önemli bir faktör olduğu ve trombotik olaylarda yükseldiği konusu üzerinde durulmaktadır.²⁸ Ayrıca sigaranın kan viskozitesi ve fibrinojen düzeyindeki yüksekliğe neden olabileceğine dair çalışmalar vardır. Woodward ve arkadaşlarının²⁹ yaptığı çalışmada, 25-74 yaş arası 821'i kadın ve 723'ü erkek olan toplam 1554 kişide viskozite düzeyleri araştırılmıştır. Sigara içen, sigara içmeyen, sigarayı bırakmış olan kişiler arasında kapiller viskozite ile ölçülen plazma viskoziteleri bizim çalışma sonuçlarımıza benzer şekilde farklı bulunmamış ama fibrinojen düzeyleri sigara içenlerde daha yüksek bulunmuştur. Lowe ve arkadaşlarının³⁰ yaptığı çalışmada plazma viskozitesi, fibrinojen, ortalama eritrosit volümü, lökosit ve trombosit sayısı sigara içenlerde (n=2907) sigarayı bırakmış olanlara göre (n=2265) istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek saptanmıştır. MONICA çalışmasında da benzer şekilde plazma viskozitesinin sigara içenlerde anlamlı düzeyde daha yüksek olduğu gösterilmiştir.³¹ Awodu ve arkadaşlarının³² çalışmasında da sigara içen (n=18) grupta plazma viskozitesi ve fibrinojen değerleri hiç sigara içmemiş gruba (n=15) göre anlamlı olarak yüksek saptanmıştır. Price ve arkadaşlarının³³ çalışmasında da 55-74 yaş arası 1592 kişi sigara içimine göre gruplandırılmış ve plazma viskozitesi ve fibrinojen ile sigara kullanımı arasında anlamlı ilişki saptanmıştır. Galea ve arkadaşları³⁴ yaptıkları çalışmada, sigara içenlerde plazma viskozitesini daha yüksek saptamışlardır. Bu çalışmada ise, sigarayı bıraktıktan 2 hafta sonraki viskozite değeri daha da yüksek saptanırken, 2 ay sonra bakılan viskozite değerlerinin azalmış olduğu görülmüştür.

Çalışmamızda plazma viskozitesi ile fibrinojen düzeyi arasında, kan fibrinojen düzeyi ise yaş, kilo, VKİ, sigara paket-yıl ve plazma viskozitesi ile pozitif korelasyon gösteriyordu. Dolayısıyla bu faktörler arasında doğrudan veya dolaylı olarak etkileşimler olduğundan söz edilebilir. Yaş ve cinsiyet dağılımı hematolojik değerler üzerinde etkili olan faktörlerdir. Çalışmamızda plazma viskozite değerleri daha önce yapılan çalışmalara benzer şekilde cinsiyete göre farklılık göstermemiştir.³⁵⁻³⁷ Carolla ve arkadaşlarının³⁸ yaptığı çalışmada, bizim sonuçlarımızla benzer bir şekilde, ilerleyen yaşla birlikte plazma viskozitesinin arttığı bildirilmektedir. Laboratuvar sonuçlarımızda ortalama hemoglobin ve hematokrit düzeyleri erkeklerde, fibrinojen değeri ise kadınlarda daha yüksek bulunmuştur. Fibrinojen düzeyinin kadınlarda daha yüksek olduğunu gösteren başka çalışmalar da vardır.^{35,39} Çalışmamızda fibrinojen düzeyi ile yaş arasında Onat ve arkadaşlarının çalışmasına benzer şekilde pozitif bir

korelasyon saptandı.³⁹ Yine yaş ve VKİ artışı ile fibrinojen, total kolesterol ve trigliserid düzeylerinde önceki çalışmalara benzer şekilde istatistiksel olarak anlamlı bir artış bulundu.^{40,41}

Obezite kan akışkanlığını etkileyen önemli faktörler arasında yer alır. Craveri ve arkadaşları VKİ >30 kg/m² olan 70 obez kişi ve VKİ <25 kg/m² olan 50 kişinin incelendiği çalışmada, plazma viskozitesi ve fibrinojen değerlerini obezite olan grupta daha yüksek olarak bildirmişlerdir.⁴² Bizim sonuçlarımızda plazma viskozitesi ile VKİ, total kolesterol ve trigliserid düzeyleri arasında anlamlı korelasyon saptanmamıştır. Ancak VKİ 30 kg/m²'nin altında olan 43 hastanın (ortalama VKİ=24,6 kg/m²) plazma viskozitesi 1,29; VKİ 30 kg/m²'nin üzerinde olan 17 hastanın (ortalama VKİ=33,7 kg/m²) plazma viskozitesi 1,38 olarak bulunmuştur. Bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı olmasa da obezite ile birlikte plazma viskozitesinde görülen artış literatürle uyumluluk göstermektedir.⁴¹

Çalışmamızın kısıtlılıkları arasında sigara kullanma düzeylerinin katılımcıların sözlü beyanı dikkate alınarak belirlenmesi ve çalışmanın sınırlı sayıdaki bir gönüllü grupla yapılabilmesi yer almaktadır. Sigara kullanma düzeyleri belirlenirken kotinin düzeyleri veya karbonmonoksit düzeyleri ölçülerek sınıflandırma yapmak daha objektif bir değerlendirme olacaktır. Öte yandan, hemoreolojik parametreleri etkileyen olası durumlara bağlı olarak plazma viskozitesindeki değişimler çok küçük düzeylerde olmaktadır ve istatistiksel olarak anlamlı sonuçlar elde edebilmek için çok daha fazla sayıda katılımcı ile yapılacak çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır. Plazma viskozitesinin ve fibrinojenin akut faz reaktanı olarak yükselbileceği neoplastik ve inflamatuvar hastalıklar dışında kalan diğer patolojik durumlarda da sigara kullanımının plazma viskozitesi üzerine etkileri araştırılmalıdır.

Sonuç olarak, sağlıklı kişiler üzerinde yapılan bu çalışmada sigara kullanma durumu ve sigara içme düzeyine (paket/yıl) göre plazma viskozite değerlerinde anlamlı bir farklılık bulunmamış ama plazma viskozitesini etkileyebilen biyokimyasal ve hematolojik parametrelerde bazı değişiklikler ortaya konmuştur.

KAYNAKLAR

1. Erten B, Aslan D. Patterns and dynamics of female tobacco use: A comparative perspective of Turkey and the United States. *Turkish Journal of Cancer* 2008;38:99-112.
2. Lowe GDO, Pearson TC, Stuart J, Thomas DJ, Walker CHM. *Clinical Blood Rheology*, Volume I, CRC Press, Florida, 1998;1-85.
3. Klabunde RE. *Cardiovascular Physiology Concepts*. Lippincott Williams & Wilkins, 2010;141-169.
4. Baskurt OK, Meiselman HJ. Blood rheology and hemodynamics, Seminars in thrombosis and hemostasis. 2003;29:435-450.
5. Seeton CJ. Viscosity-temperature correlation for liquids; *Tribology Letters* 2006;22:67-78.
6. de Simone G, Devereux RB, Chien S, Alderman MH, Atlas SA, Laragh JH. Relation of blood viscosity to demographic and physiologic variables and to cardiovascular risk factors in apparently normal adults. *Circulation* 1990;81:107-117.
7. Shimada S, Hasegawa K, Wada H, Terashima S, Satoh-Asahara N, Yamakage H, et al. High blood viscosity is closely associated with cigarette smoking and markedly reduced by smoking cessation. *Circ J* 2011;75:185-189.

8. Wannamethee SG, Lowe GD, Shaper AG, Rumley A, Lennon L, Whincup PH. Associations between cigarette smoking, pipe/cigar smoking, and smoking cessation, and haemostatic and inflammatory markers for cardiovascular disease. *Eur Heart J* 2005;26:1765-1773.
9. Baskurt OK, Boynard M, Cokelet GC, Connes P, Cooke BM, Forconi S, et al. New guidelines for hemorheological laboratory techniques. *Clin Hemorheol Microcirc* 2009;42:75-97.
10. Dube SR, McClave A, James C. Vital signs: current cigarette smoking among adults aged >or=18 years – United States, 2009. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2010;59:1135-1140.
11. Ayo-Yusuf OA, Szymanski B. Epidemiological profile of non-daily smokers in South Africa: implications for practice. *SA Fam Pract* 2009;51:244-248.
12. Pehlivan F. Biyofizik, Hacettepe-Taş Kitapçılık Kurtasiye, Elektronik Ticaret Ltd. Şti. Ankara, 1997;223-250.
13. Gapinska AM, Jaroszyk F, Elikowski W, Kubisz L. The effect of acetylsalicylic acid and acenocoumarin on rheological properties of blood studied on patients after myocardial infarction. *Current Topics in Biophysics* 2004;28:3-8.
14. Reinhart WH. Hemorheology: Blood flow hematology. *Schweiz Med Wochenschr* 1995;125:387-395.
15. Baskurt OK. Rheologic properties of blood. *Doğa Tr J Med Sciences* 1990;14:433-437.
16. Ernst E, Schmid WM, Baumann M, Matrai A. Cardiovascular risk factors and hemoreology. *Atherosclerosis* 1986;59:263-269.
17. Solerto SB, Fioravanti M, Patti AL, Fedele P, Ferrari E. Increased plasma apolipoprotein B levels and blood hyperviscosity in noninsulin dependent diabetic patients: role in the occurrence of arterial hypertension. *Acta Diabetol Lal* 1987;24:341-349.
18. Moriarty SE, Shah JH, Lynn M, Jiang S, Openo K, Jones DP, et al. Oxidation of glutathione and cysteine in human plasma associated with smoking. *Free Radic Biol Med* 2003;35:1582-1588.
19. van Eeden SF, Yeung A, Quinlan K, Hogg JC. Systemic response to ambient particulate matter: relevance to chronic obstructive pulmonary disease. *Proc Am Thorac Soc* 2005;2:61-67.
20. Leone A. Smoking, haemostatic factors, and cardiovascular risk. *Curr Pharm Des* 2007;13:1661-1667.
21. Miller GJ, Bauer KA, Cooper JA, Rosenberg RD. Activation of the coagulant pathway in cigarette smokers. *Thromb Haemost* 1998;79:549-553.
22. Conlan MG, Folsom AR, Finch A, Davis CE, Sorlie P, Marcucci G, et al. Association of FVIII and von Willebrand factor with age, race, sex and risk factors for atherosclerosis. The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *Thromb Haemost* 1993;70:380-383.
23. Blann AD, McCollum CN. Adverse influence of cigarette smoking on the endothelium. *Thromb Haemost* 1993;70:707-711.
24. Hioki H, Aoki N, Kawano K, Homori M, Hasumura Y, Yasumura T, et al. Acute effects of cigarette smoking on platelet dependant thrombin generation. *Eur Heart J* 2001;22:56-61.
25. Newby DE, Wright RA, Labinjoh C, Ludlam CA, Fox KA, et al. Endothelial dysfunction, impaired endogenous fibrinolysis, and cigarette smoking: a mechanism for arterial thrombosis and myocardial infarction. *Circulation* 1999;99:1411-1415.
26. Yarnell JW, Sweetnam PM, Rumley A, Lowe GD. Lifestyle and hemostatic risk factors for ischemic heart disease: the caerphilly study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000;20:271-279.
27. Eliasson M, Asplund K, Evrin PE, Lundblad D. Relationship of cigarette smoking and snuff dipping to plasma fibrinogen, fibrinolytic variables and serum insulin: the Northern Sweden MONICA Study. *Atherosclerosis* 1995;113:41-53.
28. Vayá A, Calvo J, Alcalá C, Micó L, Todolí J, Ricart JM. Rheological alterations and thrombotic events in patients with systemic lupus erythematosus. *Clin Hemorheol Microcirc* 2012;51:51-58.
29. Woodward M, Rumley A, Tunstall-Pedoe H and Lowe GDO. Associations of blood rheology and interleukin-6 with cardiovascular risk factors and prevalent cardiovascular disease. *Br J Haematol* 1999;104:246-257.
30. Lowe G, Rumley A, Norrie J, Ford L, Shepherd J, Cobbe S, et al. Blood Rheology, Cardiovascular Risk Factors, and Cardiovascular Disease: The West of Scotland Coronary Prevention Study; *Thromb Haemost* 2000;84:553-558.
31. Ernst E, Koenig W, Sund M, Filipiak B, Döring A, Hannelore L. Plasma Viscosity and the Risk of Coronary Heart Disease: Results From the MONICA-Augsburg Cohort Study, 1984 to 1992. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1998;18:768-72.
32. Awodu OA, Famodu AA. Effects of Exercise on Hemorheological Parameters of Young Nigerian Smokers. *Turk J Med Sci* 2007;37:11-16.
33. Price JF, Mowbray PI, Lee AJ. Relationship between smoking and cardiovascular risk factors in the development of peripheral arterial disease and coronary artery disease. *Eur Heart J* 1999;20:344-353.
34. Galea G, Davidson RJL. Haematological and Haemorheological Changes Associated With Cigarette Smoking. *J Clin Pathol* 1985;38:978-84.
35. Fowkes FG, Pell JP, Donnan PT, Housley E, Lowe GD, Riemersma RA, et al. Sex differences in susceptibility to etiologic factors for peripheral atherosclerosis. Importance of plasma fibrinogen and blood viscosity. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1994;14:862-868.
36. Kameneva MV, Garrett KO, Watacha MJ, Borovetza HS. Red blood cell aging and risk of cardiovascular diseases. *Clin Hemorheol Microcirc* 1998;18:67-74.
37. Jung F, Roggenkamp HG, Ringelstein EB. Effect of sex, age, body weight, and smoking on plasma viscosity. *Klin Wochenschr* 1986;64:1076-1081.
38. Carallo C, Irace C, De Franceschi MS, Coppoletta F, Tiriolo R, Scicchitano C, et al. The effect of aging on blood and plasma viscosity. An 11.6 years follow-up study. *Clin Hemorheol Microcirc* 2011;47:67-74.
39. Onat A, Hergenç G, Yıldırım B, Uysal Ö, Keleş İ, Çetinkaya A, ve ark. Türk erişkinlerde kanda fibrinojen düzeyleri ve bazı risk parametreleri ile ilişkileri. *Türk Kardiyol Dern Arş* 2000;28:115-120.
40. Khan TM, Marwat MA, Rehman H. Comparison of plasma viscosity and fibrinogen concentration in hypertensive and normotensive diabetics. *J Ayub Med Col Abbottabad* 2005;17:45-47.
41. İslamoğlu Y, Koplay M, Sunay S, Açikel M. Obezite ve metabolik sendrom. *Tip Araştırmaları Dergisi* 2008;6:168-174.
42. Craveri A, Tornaghi G, Paganardi L, Ranieri R, Leonardi G, Di Bella M. Hemorrheologic disorders in obese patients. Study of the viscosity of the blood, erythrocytes, plasma, fibrinogen and the erythrocyte filtration index. *Minerva Med* 1987;78:899-906.