

TÜTÜN VE ORTAK HAVAYOLU

Celal KARLIKAYA

Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, EDİRNE

GİRİŞ

Astım ve allerjik rinit ilişkisinden ortaya çıkan tek-ortak havayolu hastalığı kavramı aslında sigaraya bağlı hastalıklar için de geçerli olmalıdır. Zira zararlı etken aynıdır ve çoğu durumda patogeneze ortaktır. Hastalar ve hatta çoğu hekimler solunum yolu hastalıkları ile tütünün ilişkisini kavramamışlardır. Sigaranın ve tütünün solunum yollarına etkilerinin iyi anlaşılması hem üst havayolları ile uğraşan hekimlerin alt solunum yolları hastalıklarına hem de alt solunum yolları ile uğraşanların üst solunum yollarına dikkatlerini arttırabilir ve bu hastalıklara zamanında tanı konmasını ve hastaya zamanında sigaranın bırakılması için yardım edilmesini sağlayabilir. Sigara bırakma tüm sağlıkçılar tarafından önemsenmeli ve tavsiye edilmelidir. Tütün, tüm ülkeler için en önemli halk sağlığı problemidir. Ülkemizin de içinde bulunduğu coğrafya, dünya tütün tüketiminde birinci sırayı almaktadır. Dünyada yaşı 15'in üzerinde olan 1.2 milyar kişi (her üç erişkinden birisi) tütün bağımlısı olup bunların %80'ni gelişmekte olan ülkelerdedir⁽¹⁾. Ülkemizde 1988'de yapılan bir araştırmaya göre 15+ yaş nüfusta sigara içme prevalansı %43'tür (erkeklerin %63'ü, kadınların %24'ü)⁽²⁾. Yakın zamandaki bir başka çalışmada, ülkemizde 20+ yaş üzeri popülasyonda erkeklerde 50.9, kadınlarda %10.9 içicilik saptanmıştır⁽³⁾. Ülkemizin de içinde bulunduğu Doğu Avrupa bölgesi halen dünyada tütüne bağlı yıllık ölümlerin %25'inden sorumludur ve 2020 yılında bu bölgedeki erişkin erkekler dünyada erken ölüm riski en yüksek grup olarak öngörülmektedir⁽⁴⁾.

Dünya genelindeki 4.83 milyon insan her yıl tütün ürünleri nedeniyle ölmektedir⁽⁵⁾. 2020 yılında yıllık sigara ölümlerinin 10 milyonu bulacağı ve bunun da 7 milyonunun gelişmekte olan ülkelerde olacağı söylenmektedir. Avrupa genelindeki 51 ülkede ise 1.2 milyon insan tütün ürünleri yüzünden ölmektedir⁽⁶⁾. 1990'da 440,000 Amerikalının direkt olarak sigaraya bağlı hastalıklardan; kalp hastalıklarından 115.000, akciğer kanserinden 160.000,

diğer kanserlerden 32.000, KOAH'tan 115.000, inme nedeniyle 27.500 öldüğü tahmin edilmektedir. Bu her 5 ölümden birisinin sigaraya bağlı olduğu anlamına gelmektedir. Ülkemizde ise 70,000-100,000 kişiyi öldürdüğü hesaplanmaktadır. Bu tüm ölümlerin %14'üdür. Sigara dumanı bazıları farmakolojik olarak aktif, antijenik, sitotoksik, mutajenik ve karsinojenik olan 4,000'den fazla madde içerir. Ana akım dumanın %92-95'i gaz fazındadır ve 1 mL'de 0.3-3.3 milyar partikül içerir. Ortalama partikül çapı 0.2-0.5 µm.dir, yani solunabilir düzeydedir⁽⁷⁾. Uluslararası Kanser Araştırma Ajansı (IARC) sigara dumanını Grup 1 karsinojen olarak kabul etmiştir (IARC, 1985).

ÜST SOLUNUM YOLLARI VE TÜTÜN

En çok ölümlere yol açan tütüne bağlı hastalıklar kanserler, koroner arter hastalıkları ve KOAH olsa da tütünün zararlı etkilerini tanımlayan ilk tıbbi araştırma 1859'da oral tümörlü hastalarda bildirilmiştir⁽⁸⁾. Buna rağmen aktif ve pasif sigaranın zararlarının üst solunum yollarında yeterince araştırılmadığı sürpriz olarak tanımlanmaktadır⁽⁸⁾. Tablo I'de tütüne bağlı veya tütünün katkıda bulunduğu üst solunum yolu hastalıkları gösterilmiştir.

Tablo I: Tütüne bağlı veya tütünün etkilediği üst solunum yolu hastalıkları

Premalign lezyonlar	Lökoplaki
	Eritroplaki
Malign hastalıklar	Skvamöz hücreli kanser
	Warthin tümörü
Malign olmayan hastalıklar	Gastroözofageal reflü hastalığı
	Peridantal hastalık
	Rinit
	Sinuzit
	Soğuk algınlığı
	Grip
	Lenfoid hiperplazi
	Otitis media
	Reinke ödemi

Tütün ve Üst Solunum Yollarının Malign Hastalıkları

Her yıl dünya genelinde 500,000'den fazla baş-boyun kanseri ortaya çıktığı düşünülmektedir⁽⁹⁾. ABD'de 1998'de 40,000 yeni olgu 12,000 ölüm bildirilmiştir⁽⁸⁾. Skuamöz hücreli kanser üst solunum yolu kanserlerinin %90'ından sorumludur. Diğerleri tükrük bezi tümörleri, sarkomlar, lenfomalar ve melanomalardır. Mesleki, diyet ve viral faktörlerin de rolü olabilir. En önemli faktör tütün kullanımınıdır. Kulak-burun-boğaz malignitelerinden ölümler sigara içenlerde içmeyenlere göre 3-4 kat daha fazladır⁽¹⁰⁾. Neoplastik etki maruziyet doz ve süresi ile direkt ilişkilidir. Etanolün tütünün kanserojen etkisini arttırdığı kabul edilmektedir^(8,11).

Tüm aerodijestif sistemin mukozal yüzeyleri tütün dumanındaki birçok kanserojene eşzamanlı maruz kalmaktadır. Bu anatomik alandaki eş zamanlı veya ardışık displastik veya malign lezyonları açıklamak üzere "alan karsinogenezi" kavramı ortaya atılmıştır. Baş-boyun kanserli hastaların %5'inde diğer bir senkron tümör, %10-25'inde ise ilk hastalıktan 3 yıl içinde diğer bir ikinci primer aerodijestif kanser görülmektedir. Birinci malignite tanısından sonra sigarayı bırakmayanlar özellikle daha yüksek risk altındadır⁽⁸⁾. Son "Surgeon General" raporu sigara ile larinks, farinks ve oral kanser arasındaki nedensel ilişkiyi teyid etmektedir⁽¹²⁾.

Premalign lezyonlar

DSÖ, 1972'de premalign lezyonları "normaline göre kanser gelişme riskinin arttığı morfolojik olarak değişmiş doku" olarak tanımlamıştır⁽⁸⁾. En sık saptananlar lökoplaki ve eritroplakidir.

Lökoplaki

Keratin içermeyen bir mukozada başka bir spesifik hastalık olmaksızın ortaya çıkan beyaz plaklardır. Ağız boşluğunda en çok görülen ve direkt olarak tütüne bağlı premalign lezyondur. Özellikle dil ve ağız tabanında görülür. Lökoplakilerin %3-15'inde displazi bildirilir ve orta ağır displazi gösterenlerin 10-14'ü malignleşir. Lökoplakisi olan tüm hastalarda sigara bırakılmalıdır ve izlenmelidir⁽⁸⁾.

Eritroplaki

Parlak kırmızı ve kadifemsi lezyonlardır ve nodüler yapıda olabilirler; beyaz-sarı noktalanma gösterebilirler;

kolayca kanayabilirler. Daha az görülmekle birlikte malignleşme potansiyeli lokoplakiden 5-7 kez fazladır. Tüm şüpheli eritematöz lezyonlardan biyopsi yapılmalı, sigara bırakılmalı ve yakından izlenmelidir⁽⁸⁾.

Ağız kanserleri

Ağız boşluğu yapıları dudaklar, oral dilin ön üçte ikisi, ağız tabanı, yanak mukozası, sert damak, diş eti ve alveoler sırtlardır (ridges). Ağız kanserleri sık görülür ve baş-boyun kanserlerinin %30'unu, tüm malignitelerin %4-5'ini oluştururlar. Skuamöz hücreli kanser %90'dır ve büyük çoğunluğu 40 yaşından sonra görülür. Tütün dumanı %50-97 olgudan sorumlu bulunmaktadır. Alkol önemli bir ek faktördür. Sıklıkla ağrılı, iyileşmeyen ülser şeklinde kendini gösterir. İleri olgularda eksofitik ülser lezyonlar kanama, kötü koku ve konuşma bozukluğu görülebilir. Kolay görülebilir lezyonlar olmasına karşın tanı sıklıkla değişik nedenlerle gecikmektedir⁽⁸⁾.

Orofaringeal ve hipofaringeal kanser

Orofaringeal bölge kanserlerinin en önemli belirtisi uzamış boğaz ağrısıdır. Aynı taraf kulağa yayılan yabancı cisim hissi başlangıç yakınmalarından birisi olabilir. Trismus, ağrılı yutma ve dizatri ilerlemiş olgularda kilo kaybı, kanama, aspirasyon, hava yolu obstrüksiyonu, boyunda kitle görülebilir. Hipofarinks hyoid kemiğin alt tarafındaki farink kısmıdır ve özofagus girişini ve kısmen larinksin çevresini oluşturur. Tütün ve alkol bu bölge kanserlerinin başlıca sorumlusudur. Boğaz ağrısı, disfaji, yansıyan kulak ağrısı, ses kısıklığı, boyunda kitle, servikal adenopati görülebilir⁽⁸⁾.

Larinks kanseri

Larinks kanseri akciğer kanseri ile epidemiyolojik olarak ilişkilidir ve sigara öyküsü ile direkt ilişkilidir. Larinksin prekanseröz lezyonlarının kanserleştiğinin ilk kez Chevalier Jackson 1915'te farkına varmıştır. Hastalık sıklıkla ses değişikliği veya kısıklığı ile kendini gösterir. Erken tanı ve tedavi ile çok iyi sonuç alınabilmeye birlikte zamanında tanı ve tedavi edilmediğinde de tam havayolu obstrüksiyonuna kadar gidebilmektedir. Ses kısıklığı ve sigara öyküsü olan tüm hastalar dikkatle değerlendirilmelidir⁽⁸⁾.

Tükrük bezi tümörleri

Daha az görülürler. Radyasyon maruziyeti, saç boyası

kullanma öyküsü, ağır alkol kullanımı sigaradan daha ön plandadır⁽¹³⁾. Warthin tümörü, veya papiller kistadenoma lenfomatosum, bunun dışındadır ve olguların %89-98'u sigara ile ilişkilendirilmektedir⁽¹⁴⁾. Benign bir tümör olsa da yeri ve büyüklüğü yüz görünümünü önemli oranda bozabilir. Pleomorfik adenomlar ise % 45 hastada sigara ile ilişkilidir⁽⁸⁾.

Pipo ve puronun etkisi

Daha az inhalasyona bağlı akciğer ve larinks kanseri daha az olabilir ancak orofaringeal kanserler belirgin şekilde daha fazladır⁽¹⁵⁾. Havada kurutulmuş tütünün kullanıldığı puro, pipo ve çiğneme tütünü kullananlarda özofagus kanseri riskinin sigaraya göre 2-3 kat daha fazla olduğu bildirilmektedir. Ağızda biriken ve sonra yutulan duman konsantrasyonunun özofageal maruziyete yol açtığı düşünülmektedir.

Puro, pipo ve özellikle son yıllarda moda haline getirilen nargile kafelerin ve maraş otu gibi çiğneme tütünlerinin kullanımını ile değişik kanserlerin ilişkili olarak artabileceği öngörülebilmektedir.

Tütün ve Üst Solunum Yollarının Kanser Dışı Hastalıkları

Tütün dumanı benzo-alfa-piren, benz-alfa-antrasen, nikel, vinil klorid, kadmiyum, amonyak ve formaldehid gibi binlerce iritan ve mutajenik madde içerir. Bu bileşikler dolaylı olarak bazı fizyolojik yanıtlara veya direk olarak enflamasyona yol açabilirler. Kişinin veya hekimin bu iritan etkileri fark etmesi bu rahatsızlıkların azalmasını ve sigaranın zamanında bırakılmasını teşvik edecektir⁽⁸⁾.

Gastroözofageal reflü hastalığı

Gastroözofageal reflü (GÖR) hastalığı yaygın bir klinik sorundur. Normal fizyolojik antireflü savunmalar alt özofagus sfinkter tonusu, pilorik sfinkter, özofagus peristaltizmi, tükürük ve özofagus bikarbonat salgısıdır⁽¹⁶⁾. Sigara içenlerde alt özofagus sfinkter tonusu azalır⁽¹⁷⁾ ve tükürük ve özofagus bikarbonat salgısında azalma nedeniyle özofagus asit klirensi belirgin şekilde uzar⁽¹⁸⁾. Transdermal nikotin yamalarının da sigara bırakma tedavisi sırasında yanma yakınmalarını arttırdığı gösterilmiştir⁽¹⁹⁾. Gece uykuda yamaların çıkarılmasının yararlı olduğu bildirilmiştir. Asit reflüleri fazla kişilerin özofajit, dismotilite, striktür ve olasılıkla adenokanser riski fazladır. Bazı GÖR hastalarında larinks ve farinks

tutulumu da olabilmektedir. GÖR tedavisinde ilk basamak sigara bırakmayı da içeren davranış değişikliğidir.

Periodontal hastalık ve dental hastalıklar

Dişler ve destek dokularının hastalıkları başlıca halk sağlığı konularından birisidir. ABD'de 2000 yılında 60 milyar dolardan fazla sağlık harcamasına, 1.6 milyon gün okul devamsızlığına ve 2.4 milyon gün iş devamsızlığına yol açtığı saptanmıştır. Birçok gelişmeye karşın halen ABD'de 12-17 yaş grubun %66'sı, 18 yaş üstü nüfusun %94'ünün kalıcı dişlerinde en az bir çürüğü olduğu saptanmıştır⁽¹²⁾.

Sigara içenlerde gingival dental taş ve periodontal hastalık prevalansı artmıştır. Sigarayı bırakanlarda diş taşları ve periodontal hastalıklar azalır. Sigara ve periodontit arasında nedensel ilişki varlığı kabul edilmiştir⁽¹²⁾. Yüzeysel diş çürükleri ile sigaranın nedensel ilişkisinin varlığı veya yokluğu henüz kanıtlanamışken, kök çürüklerinde neden olabileceğine dair ipuçları vardır⁽¹²⁾.

Diş hekimlerinin sigara bırakma eğitiminde önemi büyüktür⁽⁸⁾.

Lenfoid hiperplazi

Ağır içicilerde sigaraya bağlı nazofaringeal lenfoid hiperplazi geliştiği bildirilmiştir⁽²⁰⁾. Bu olgularda yapılan biyopsi çalışmalarında lenfoid hiperplazinin normal lenfoid doku olduğu ancak elektron mikroskopik çalışmalar sitotoksik hasara bağlı olduğunu göstermiştir. Mekanizma tam bilinmemektedir ancak sigaranın bırakılması ve steroid tedavisi gerilemeyi sağlamaktadır⁽⁸⁾.

Sigara horlama ve obstrüktif uyku apne için bilinen bir risk faktörüdür^(21,22). Sigaraya bağlı üst solunum yolu lenfoid hiperplazi horlama ve uykuda solunum bozukluklarına yol açabilir. Bu tip hastalarda sigara bırakma sağlanmalıdır.

Vokal kord inflamasyonu, reinke's ödemi

Reinke ödemi vokal kordların Reinke boşluğunda sıvı birikmesi ile giden nispeten sık görülen bir durumdur. Bu genellikle kişisel imajı bozan daha derin, kaba ve monoton bir ses değişikliğine yol açar. Hastaların %80'i sigara içicisidir ve sigara içme süre ve miktarı ile ilişkilidir. Sigara bırakma tek başına Reinke ödemi ile ilişkili eritemi ve diffüz larenjiti düzeltebilir⁽²³⁾. Cerrahi dekortikasyon ve lazer mikrocerrahi ile tedavi

edilen olgularda da sigara bırakılmazsa problemler devam etmektedir. Larinks kanseri ile ilişkili olduğu gösterilememiştir⁽⁸⁾.

Sigara ve Üst Solunum Yolu Enfeksiyonları Rinit ve sinüzit

Halen sigara dumanının sinozal mukoza üzerindeki etkileri iyi belirlenmemiştir. Ancak olası mukosilyer klirens bozulma mekanizmaları mukusun özelliği (viskozite) ve miktarında değişiklikler, silier atım koordinasyonunda bozulma, silier hücrelerin harabiyetidir. Sülfür dioksid, formaldehid ve akrolein gibi birçok duman içeriğinin siliotoksik etkisi gösterilmiştir⁽⁸⁾. Sigaranın sinüzitte direkt etkisi net bir şekilde saptanamamış olmakla birlikte pasif sigaranın sinüziti kötüleştirdiği gösterilmiştir⁽²⁴⁾.

Otitis media

Çocukta en sık saptanan rahatsızlık, en sık bakteriyel enfeksiyon ve en sık antibiyotik kullanma nedenidir⁽¹⁷⁾. ABD’de yılda 24 milyon poliklinik vizitine yol açmaktadır. Effüzyonlu otitis media timpanostomi tüpü takılması ile tedavi edilir ki bu çocukta yapılan en sık cerrahi girişimdir⁽¹⁷⁾. Bu çocukların %33-50’sinin evinde en az bir sigara içen ebeveyn vardır⁽²⁵⁾. Pasif sigara maruziyeti goblet hücre hiperplazisi, mukus hipersekresyonunu, silioz, azalmış mukosilyer klirens ve immün savunmadaki değişikliklere yol açmaktadır. Kotinin ölçümleri ile ortaya konan pasif maruziyetin otitis media ile ilişkili olduğu gösterilmiştir⁽²⁶⁾.

Yaklaşık % 8-33 olgu direk olarak ebeveyn sigarasına bağlanmaktadır. Bunun ABD’ye yılda 500 milyon \$’a mal olduğu hesaplanmaktadır⁽²⁷⁾. Erişkinde etki çok net değildir: bir çalışmada effüzyonlu otitis media’ların %20’si nasopharyngeal lenfoid hiperplazi ve Östaki tüpü disfonksiyonu sigaraya bağlanmıştır⁽⁸⁾.

Soğuk algınlığı

Sigara içenlere içmeyenlere göre daha sık ve daha ağır soğuk algınlığına yakalanırlar. Kolej öğrencilerinde yapılan bir çalışmada doza bağlı olarak klinik semptomlara bağlı doktor başvurularının belirgin şekilde fazla olduğu saptanmıştır⁽²⁸⁾. Sigara ve solunumsal viral enfeksiyon riskinin daha direk araştırıldığı bir çalışmada sigaranın riski yaklaşık 2 kat arttırdığı gösterilmiştir⁽²⁹⁾.

Influenza

Sigara ve influenza ilişkisi bir takım çalışmalarla gösterilmiştir. 250,000 ABD askerinde yapılan bir çalışmada sigara içenlerde influenza mortalitesinin 1.78 kat daha fazla olduğu saptanmıştır⁽³⁰⁾. İsrail askerlerinde yapılan bir çalışmada sigara içenlerin daha sık ve daha ağır influenza geçirdikleri gösterilmiştir⁽³¹⁾. Erkek kolej öğrencilerinde klinik hastalık ve subklinik antikor yükselmesinin sigara içenlerde daha fazla olduğu gösterilmiştir⁽²⁸⁾.

Sigara içenlerde antikor yanıtının daha hızlı söndüğü, bunun da hastalığa duyarlılıktaki immün fonksiyonunun göstergesi olduğu bildirilmiştir⁽²⁸⁾. Dahası yüksek risk altındaki gruplarda sigara içen kişilerin grip aşısını daha az yaptırdığı gösterilmiştir⁽²⁸⁾.

PULMONER ETKİLER

Sigara içimi en önemli önlenilebilir hastalık nedenlerinden biridir. Birçok organı etkilemekle birlikte en önemli zararları akciğerlerde ortaya çıkmaktadır.

Sigara içimi akciğerlerde merkezi ve periferik havayollarını, alveolleri, kapillerleri ve akciğerin immün sistemini etkiler. Ayrıca birçok çalışmada yalancı çok katlı silialı epitelin skuamöz metaplazi, karsinoma in situ ve invaziv bronkojenik karsinomaya aşama aşama dönüştüğü gösterilmiştir (Tablo III).

Sigara içenlerde birçok solunum fonksiyon bozukluğu geliştiği saptanmıştır. Genel olarak sigara içenlerin FEV1 değerleri daha düşük, FEV1 azalma hızı daha fazladır (32). Bu her iki etki de doz-yanıt ilişkisi gösterir ve kadında erkeğe göre daha dramatiktir. Bu bulguların orta yaşlı bir bireyde gösterilmesi ciddi KOAH riskinin en önemli göstergelerinden birisi kabul edilmektedir. Solunumsal yakınmalar sigara içicilerinde belirgin şekilde artmıştır. Kronik öksürük, balgam, hırıltı ve dispne arasında doz-yanıt ilişkisi vardır. Havayolu epitelinde silier kayıp, müköz bez hipertrofisi, goblet hücre sayısında artış ve permeabilite artışı bu semptomlardan sorumlu olan değişikliklerdir (32). Sigaranın akciğer hastalıkları ile ilişkisi Tablo III’de özetlenmektedir.

Tablo II: Sigaranın akciğerlerdeki patofizyolojik etkileri

Büyük havayolu değişiklikleri
Silier kayıp
Mukus bez hiperplazisi
Goblet hücre sayısında artış
Skvamöz metaplazi, carcinoma in situ, invazif karsinom
Periferik havayollarındaki değişiklikler
İnflamasyon ve atrofi
Goblet hücre metaplazisi
Skvamöz metaplazi
Mukus plakları
Düz kas hipertrofisi
Peribronşiyal fibroz
Alveoler ve kapiller değişiklikler
Peribronşiyal alveoler harabiyet
Küçük arterlerin sayısında azalma
BAL anormallikleri
IgA ve IgG seviyelerindeki artış
Aktive makrofaj ve nötrofillerin yüzdesinde artış
İmmün fonksiyonda değişiklikler
Periferik lökosit sayısında artış
Periferik eozinofil artışı
Serum IgE artışı
Allerji deri testi reaktivitesinde azlık
İnhale ajanlara azalmış immün yanıt

Kaynak:⁽⁴⁸⁾

Akciğer Kanseri

1964'teki "Surgeon General" raporu ilk kez resmi olarak, sigara içiminin akciğer kanseri ile nedensel ilişkisini bildirmiştir. Bundan sonra yapılan çalışmalarda da inkar edilemeyecek şekilde sigaranın akciğer kanserinin tüm histolojik tipleri (epidermoid, küçük hücreli, büyük hücreli ve adenokarsinom) için hem erkekte, hem kadında başlıca neden olduğu kanıtlanmıştır. Akciğer kanseri en sık görülen kanser türlerindedir; tüm dünyada yıllık 1.3 milyon ölümler en sık öldüren kanserdir ve başlıca sağlık sorunlarından birisi olmaya devam etmektedir⁽³³⁾. Halen ABD'de erkeklerde bütün kanser ölümlerinin %32'sini, kadınlarda %25'ini oluşturmaktadır⁽³⁴⁾. 2004'te yaklaşık 173,700 yeni tanı ve 164,400 ölüm beklenmektedir⁽³⁵⁾. Murray ve ark.⁽³⁶⁾ 1997 yılında dünyada 10. ölüm nedeni olduğunu ve yılda 1,000,000 insanı öldürdüğünü; 2020 yılında ölüm nedenleri arasında beşinciliğe yükseleceğini öngörmüştür. Ülkemizde Sağlık Bakanlığı'nın 1999'da yayınlanan istatistiklerinde, akciğer kanseri erkeklerde %29.4 oranı ile birinci, kadınlarda %4.07 ile 6. sıradadır⁽³⁷⁾. Ülkemizde yapılmış ilk popülasyona dayalı kanser kayıt çalışmasına göre erkeklerdeki tüm kanserlerin %38.6'sı akciğer kanseridir ve yaşa göre standartlaştırılmış insidans hızı 61.6/100,000'dir⁽³⁸⁾. Türkiye'deki en büyük veri serisine göre olguların %90.4'ü erkek, %9.6'sı kadındır

ve %79.5'i küçük hücreli olmayan akciğer kanseri (KHOAK), %20.5'i küçük hücreli akciğer kanseri (KHAK)'dir⁽³⁹⁾. Ülkemizde yılda 20,000-40,000 arasında akciğer kanserine bağlı ölüm olabileceği tahmin edilmektedir⁽⁴⁰⁾.

Her bir içici için akciğer kanseri riski miktara ve süreye bağlıdır. Örneğin 40 sigara/gün içen 20 sigara/gün içene göre iki kat daha fazla riske sahiptir⁽³²⁾. Başlama yaşı da ayrı bir faktördür. Örneğin 15 yaşından önce başlayanlar 25 yaşından sonra başlayanlara göre 4 kat daha fazla akciğer kanseri riskine sahiptirler.

Yakın zamanlara kadar akciğer kanseri prevalansı erkekte stabil kalırken kadında dramatik bir şekilde artmaya devam etmektedir. Halen ABD'de akciğer kanseri kadınlarda da en önemli kanser ölümü nedenidir⁽³²⁾.

Birçok yayınlanmış çalışmada pasif sigara içimi ile akciğer kanseri arasında pozitif ilişki bulunmuştur. Kendi içmediği halde eşi sigara içenlerde, eşi içmeyenlere göre akciğer kanseri gelişme olasılığı %30 artmış olarak saptanmıştır⁽⁴¹⁾. ABD'de her yıl akciğer kanserinden ölenlerin yaklaşık 3,000'inin pasif içici olduğu kestirilmektedir.

Sigarayı bırakan kişilerde bırakmayanlara göre akciğer kanseri riski azalır. Bazı araştırmalar, 20 yıldan daha az sigara içen kişilerde sigarayı bıraktıktan 10-15 yıl sonra akciğer kanseri riskinin içmeyenlerle aynı düzeye indiğini göstermesine karşın⁽⁴²⁾, öbür araştırmalar sigarayı bırakma düzeyinde duracağını ve sigara içmeyenlere göre yüksek kalacağını göstermiştir⁽⁴³⁾.

Sigaranın Kanser Dışı Pulmoner ve Sistemik Patofizyolojik Etkileri

Sigara alt solunum yollarının hemen her yerinde patofizyolojik değişikliklere yol açmaktadır. Bunlar peribronşiyal inflamasyon ve fibroz, epitel yapı ve fonksiyonunda değişiklikler, vasküler intimal kalınlaşma ve alveoler harabiyettir. Fonksiyonel bozukluklar inhale edilen maddelerin klirensinde bozulma, patojen adherensinde artış, anormal vasküler ve epiteliyal permeabilite artışıdır^(28,44).

Bronkoalveoler lavaj (BAL) çalışmalarında sigara içenlerde toplam hücre sayısının birkaç kat arttığı, bunların da özellikle alveoler makrofajlar ve polimorfonükleer lökositler olduğu gösterilmiştir^(28,45). BAL sıvısında lenfosit sayısı değişmez ancak CD4+ hücrelerin oranı artar⁽⁴⁶⁾.

Sigara pulmoner inflamatuvar hücrelerin görünüm ve fonksiyonunu da etkilemektedir. Sigara içenlerden elde edilen alveoler makrofajlar daha büyüktür, yüzey morfolojisi ve intrasitoplazmik inklüzyonlar farklıdır ve antijen sunma fonksiyonları değişiktir. BAL sıvısında proinflamatuvar sitokin (interlökin (IL)-1beta ve IL-8) düzeyleri sigaranın dozuna bağlı olarak daha yüksektir. Sigara içenlerde serumda ve BAL'da immünglobin düzeyleri artmıştır. Sigara içenlerde periferik nötrofil sayısı artmıştır. Diğer periferik kan değişiklikleri de olabilir⁽²⁸⁾.

Sigara içenlerin akciğerleri sigara dumanından veya inflamatuvar hücrelerden kaynaklanan oksidan hasara daha fazla maruz kalmaktadır. Akut olarak hücresele antioksidan maddeler salgılansa da diyete göre düzeltilmediğinde bile serum antioksidan düzeyleri sigara içenlerde daha düşüktür⁽⁴⁷⁾. Oksidan antioksidan dengesizliği akciğer hasarına katkıda bulunur⁽²⁸⁾. Sigaranın akciğerlerdeki patofizyolojik etkileri Tablo III'te özetlenmektedir.

Tablo III: Sigara ile ilişkili akciğer hastalıkları

Hastalık insidansı veya ciddiyeti kesin veya olasılıkla artan hastalıklar
<ul style="list-style-type: none"> • Kanser • KOAH • Astım • Bakteriyele pnömoni • Tüberküloz enfeksiyonu • Varisella pnömonitisi • Pulmoner hemoraji • Pulmoner metastatik hastalık • Spontan pnömotoraks • Eozinofilik granuloma • Respiratuvar bronşiolitis-ilişkili interstisyel akciğer hastalığı, RB-ILD • Idiopatik pulmoner fibroz • Asbestoz • Romatoid artrit-ilişkili interstisyel akciğer hastalığı
Hastalık insidansı veya şiddeti kesin veya olasılıkla azalan hastalıklar
<ul style="list-style-type: none"> • Sarkoidoz • Hipersensitivite pnömonisi

Kaynak:⁽²⁸⁾

Sigara, kronik bronşit, amfizem ve KAOH Balgamlı öksürük bronşit olarak isimlendirilirken; üstüste en az iki yıl, 3 ay çoğu günlerde bronşit durumu da kronik bronşit olarak tanımlanmaktadır. Kronik bronşit havayollarında kalıcı değişiklikler gelişmeden önce sorumlu madde teması kesilirse tamamen iyileşebilir bir durumdur. Kronik bronşit düzenli sigara içenlerde en çok ve en erken görülen hastalıktır. Amfizemle birlikte bulunabilir. Amfizem alveoler ve

kapiller yatağın kaybı ile giden ve kronik hava akımı kısıtlanmasına (KOAH) yol açan bir hastalıktır. KOAH tüm dünyada en önemli ölüm nedenlerinden birisidir. Sigaraya bağlı amfizem ve yaşa bağlı akciğer fonksiyon kaybının geriye dönüşümsüz olması, sigara bırakmaya rağmen düşmeyen mortaliteden sorumludur. Erkekteki KOAH mortalitesinin %80-90'ı, kadında ise daha küçük bir bölümü direkt sigaraya bağlıdır.

Normalde yaşla ortaya çıkan solunum fonksiyon değişikliği sigara içenlerde daha erken başlar ve daha şiddetlidir ve doz-yanıt ilişkisi vardır. Sigara içenlerin %50'sinde kronik bronşit gelişirken, %15-20'sinde klinik anlamlı KOAH gelişmektedir. Bu durum duyarlı içici olarak tanımlanmaktadır⁽⁴⁹⁾. KOAH'lı hastalarda sigara ile ilgili saptanan risk faktörleri kümülatif sigara tüketimi, başlama yaşı, sigaranın katran, nikotin içeriği, iritan içeriği ve serbest radikal içeriği; filtre, ve sigara içme şeklidir. Düşük katranlı sigaranın KOAH riskini azaltmadığı gösterilmiştir⁽⁵⁰⁾. Sigara içenlerde bronş hiperreaktivitesi ile FEV1 azalma hızı koreledir.

Çocuklukta sigaraya başlama KOAH için risk faktörüdür. Özellikle bayanlarda çocuk yaşta sigaraya başlama KOAH için bağımsız risk faktörü olarak saptanmıştır⁽⁵¹⁾. KOAH'lı hastalarda sigaraya devam edilmesi sağkalımı azaltan nedenlerin başında gelmektedir. Bu yüzden tüm evrelerdeki hastalarda en önemli tedavi sigaranın bırakılmasıdır. Sigaranın bırakılması ile semptomlar azalmakta, akciğer fonksiyonlarında %5-10 artış olabilmekte, daha önemlisi de akciğer fonksiyon kaybı hızı normale dönmektedir. Sigara içmeye devam edenlerde uzun süreli ev oksijen tedavisi de önerilmemektedir, zira sigara içenlerde oksijen kullanımının polistemiye düzeltmediği kanıtlanmıştır⁽⁵²⁾. Bunlara karşın KOAH'lı olguların sigara bırakma oranı yeterli değildir. Bu olgularda aşağıda belirtildiği şekilde özellikle inhale steroidlerin kronik tedavide kullanılması da ciddi soru işaretleri ile doludur.

Sigara ve bronş astımı

Astım geriye dönüşümlü havayolu obstrüksiyonu olarak tanımlanmaktadır. Sigara ile astım arasındaki ilişkiye ait bilgiler kısmen netleşmiştir. Kesitsel çalışmalarda akciğer kanseri ve KOAH ile sigara arasındaki 10 kat ve üzerindeki risk ilişkisi, astım için genelde 2 kat veya daha az çıkmaktadır. Ayrıca cinsiyet ve yaşla da duyarlılık arasında ilişki vardır. Toplum örneğinde, 55 yaş üstü bayanlarda beyan edilen astımın %40'ı sigaraya bağlanmıştır⁽⁵³⁾. İsveç'te yapılan bir çalışmada sigara

İçen bayanlarda astım riski 1.6 kat fazla iken erkeklerde aynı bulunmuştur⁽⁵⁴⁾. Sigara dumanına maruz kalma ve astım, 0-5 yaşları arasında 4331 çocuğun değerlendirildiği bir çalışmada incelenmiş, anneleri en az yarım paket sigara içen çocuklarda toplam 2.1 kat daha fazla astım görülme riskinin olduğu; ilk yaşta ise bu riskin 2.6 kat daha fazla olduğu gösterilmiştir. Sigara ve atopi ilişkisi de gösterilmiştir: anneleri sigara içen çocuklarda cilt testlerinde allerji daha sık saptanmış; ebeveynleri sigara içen erkek çocukların kan IgE ve eozinofil düzeyleri daha yüksek bulunmuştur⁽²⁸⁾. Çocukluktaki pasif sigaranın erişkin astımı için risk olduğu da gösterilmiştir⁽⁵⁵⁾. Astımlıların %20'si sigara içmektedir⁽⁴⁹⁾. Astımlı hastaların aktif sigara içimi semptomların şiddeti, FEV1 azalma hızının fazlalığı, steroidlere yanıtın azalması, ölümcül astım riskinin 3.6 kat artmasına⁽⁵⁶⁾ ve havayolu inflamasyonunda değişikliklere yol açar⁽⁵⁷⁾. Kortikosteroidler kronik astımda en etkili antiinflamatuvar tedavidir. Ancak kanıtların çoğu hiç içmemiş veya bırakmış kişilerle yapılan klinik çalışmalara dayalıdır. İnhal steroidlerin sigara içenlerde solunum fonksiyonlarını düzeltmediği gösterilmiştir^(58,59). Başka bir çalışmada oral steroidlerin de sigara içen astmatiklerde bir işe yaramadığını göstermiştir⁽⁶⁰⁾. Sigara içen astımlılarda steroid direncinin nedeni olarak klinik farmakolojik değişimler (ör. bronşiyal sekresyonların artması veya epiteliyal permeabilitenin artması); havayolu inflamasyonundaki değişiklikler (ör. nötrofil veya sitokin yanıtındaki farklılıklar); glukokortikoid reseptörlerinde değişiklikler (ör. alfa ve beta glukokortikoid reseptörlerinin oranında düşme); kortikosteroidlere hücrel ve moleküler yanıtta değişiklikler (ör. azalmış histon deasetilaz aktivitesi) düşünülmektedir. Bu bulgular sigara bırakma tedavisinin önemi yanında sigaraya devam eden astmatiklerde steroidlere ısrar etme yerine diğer antiinflamatuvarların denenebileceğini vurgulamaktadır.

Sigara ve Alt Solunum Sistemi Enfeksiyonları

Tüberküloz

Sigara tüberküloz enfeksiyonu ve aktif tüberküloz gelişimi için risk faktörüdür. Göçmen çiftçilerde yapılan bir çalışmada içmeyenlere göre eski içicilerde 3.11, halen içenlerde 1.87 kat tüberküloz enfeksiyonu fazla bulunmuştur⁽⁶¹⁾. ABD'de mahkumlarda yapılan bir çalışmada hapis süresince tüberkülin konversiyonu sigara içenlerde 1.78 kat daha fazla bulunmuştur⁽⁶²⁾.

Ev içi temaslı çocuklarda pasif sigara maruziyetinin aktif hastalık riskini 5.39 kat artırdığı gösterilmiştir⁽⁶³⁾. Pasif sigara maruziyeti ile aktif hastalık riski özellikle küçük çocuklarda doz-yanıt ilişkisi gösterir. Ev içi temaslı aktif sigara içen gençler ve genç erişkinlerin aktif hastalık riski fazla bulunmuştur (OR 3.8)⁽⁶⁴⁾. Özellikle 20 yıldan fazla süredir sigara içenlerde riskin daha fazla olduğu bir çalışmada gösterilmiştir⁽⁶⁵⁾. Sigara Hindistan'da tüberkülozdan ölümleri ikiye katlamaktadır⁽⁶⁶⁾.

Bakteriyel pnömoni

Aktif ve pasif sigara bakteriyel pnömoni için risk faktörüdür. Sigara solunum sistemindeki bakteriyel kolonizasyonu ve toplum kökenli pnömonideki bakteriyolojiyi değiştirir. Örneğin bir çalışmada sigara Legioner hastalığı için bağımsız bir risk faktörü olarak bulunmuştur (OR 3.48)⁽²⁸⁾. Almirall ve ark.⁽⁶⁷⁾ yaşam boyu içiciliği toplum kaynaklı pnömoni (TKP) için 2 kat risk olarak bulmuş ve çalışma grubundaki TKP'nin %32.4'ünü sigaraya bağlamışlardır. HIV+ hasta grubunda sigaranın özellikle lenfopenik grupta bakteriyel pnömoniyi artırdığı gösterilmiştir⁽⁶⁸⁾. Sigara içenlerin pnömonisinde geniş spektrumlu makrolidlerin daha uygun olabileceği bir çalışmada bildirilmiştir⁽⁶⁹⁾.

Su çiçeği pnömonitisi

Varicella veya suçiçeği özellikle çocuklarda görülen benign seyirli bir hastalıktır. Erişkinlerde daha ağır seyrederek ve komplikasyon riski yüksektir. Erişkinler olguların %2'sinden azını oluştururken varicella ölümlerinin 25'i erişkinde olur. Sigara içmek erişkindeki varicella morbidite ve mortalitesinde belirgin bir risk faktörü olarak görünmektedir. Su çiçeği pnömonitisi olgularında mortalite %10 iken ağır olgularda %50'dir. Bir çalışmada sigara içenlerdeki pnömonitis riski 15 kat fazla bulunmuştur. Sigara içenlerdeki bu artmış duyarlılık nedeniyle varicella seyrinde oral asiklovir, pnömonitis geliştiğinde de IV. Asiklovir önerilmektedir⁽²⁸⁾.

Sigara ve Pulmoner Hemoraji

Sigara anti-GBM antikorlu hastalarda akciğer tutulumu (Goodpasture Send) için önemli bir nedendir. Organ tutulumundaki birincil etkenin kapiller permeabilite olduğu, normalde pencereci olan glomerüller kapillerlerin yerine akciğerlerde sigara nedeniyle artan kapiller permeabilitenin antikorların bazal membrana ulaşma-

sının sağlandığı deneysel olarak gösterilmiştir. Bir çalışmada, 1983'te 47 hastadan sigara içen 37 hastanın 37'sinde içmeyen 10 hastanın 2'sinde pulmoner kanama olduğunu bildirmiştir⁽⁷⁰⁾. Oysa içen ve içmeyenlerdeki antikör seviyeleri aynı bulunmuştur. Sigara ile idiyatik pulmoner hemosiderozis arasında da ilişki bildirilmiştir. Pulmoner hemorajili hastalarda sigara öyküsü dikkatle alınmalı ve sigaradan ve diğer inhale toksinlerden kaçınılması sağlanmalıdır⁽²⁸⁾.

Sigara ve Pulmoner Metastatik Hastalık

Sigara meme kanserinin daha agresif seyretmesine yol açmaktadır⁽⁷¹⁾. Sigara ve meme kanseri metastazı arasında doza bağlı ilişki vardır ve ağır içicilerde risk 4 kat daha fazladır⁽⁷²⁾. Diğer kanserler için metastaz artırıcı etkisi bilinmemekle birlikte sigara içenlerde sigaraya bağlı olmayan kanserlerin mortalitesi daha yüksek bulunmaktadır. Sigaraya bağlı pulmoner kapiller permeabilite artışı, adhezyon moleküllerinin artışı kandaki metastatik hücrelerin ekstrasvazyonuna zemin hazırlayabilir. Doğal öldürücü lenfositlerin ve plateletlerin fonksiyonlarındaki değişiklikler, sigara dumanındaki oksidanlara bağlı direk sinyal geçişindeki etkilenmeler diğer olası mekanizmalardır⁽²⁸⁾.

Sigara ve Spontan Pnömotoraks

Sigara spontan pnömotoraks için major bir risk faktörüdür^(28,73). Bense ve ark.⁽⁷⁴⁾ riskin içmeyenlere göre, sigara içen erkeklerde 22, kadınlarda 9 kat daha fazla olduğunu saptamıştır. Aşık bir doz-yanıt ilişkisi vardır⁽⁷⁴⁾. Başka bir çalışmada spontan pnömotoraksli askerlerde sigara içimi %86 bulunmuştur. Bül ve sublevral bleblerin patlaması yanında sigaraya bağlı bronşial inflamasyonun yol açtığı hava hapsi bağımsız risk faktörleri olarak tanımlanmıştır. Sigara bırakılmasının pnömotoraks nüksünü azalttığı gösterilmiştir⁽⁷⁵⁾. Sigara HIV + kişilerde pnömotoraksta da risk faktörü olarak belirlenmiştir⁽⁷⁶⁾.

Sigara ve İnterstisyel Akciğer Hastalıkları

Eozinofilik granuloza

Nedeni bilinmeyen, nadir görülen, sigarayla yakından ilişkili ve genellikle genç erişkinde görülen bir hastalıktır. Histiositozis X veya pulmoner Langerhans-hücreli granulomatosis olarak da bilinir. Bir çalışmada 48 hastanın %100'ü, diğer bir çalışmada 64 hastanın 62'si sigara içicisidir. Mekanizması kesin bilinmemekle birlikte birçok hipotez öne sürülmüştür. Sigara akciğer-

lerde Langerhans hücrelerinin birikmesine neden olur. Sigara ayrıca akciğerlerde nöro-endokrin hücrelerin birikmesine de neden olur. Bu hücrelerden salgılanan bombesin-like peptid mononükleer hücre için kemaotaktik, fibroblastlar için mitojendir. Solunum epitelinde tütün glikoproteinine karşı anormal immün yanıt da diğer bir hipotezdir. Bazı araştırmacılar tümörle ilişkili bazı antijenlere karşı anormal Langerhans hücre proliferasyonu olduğunu düşünmektedir. Sigara bırakma tedavide şarttır ve düzelmeler bildirilmiştir^(28,77).

Respiratuar Bronşiolit- İnterstisyel Akciğer Hastalığı (RB-ILD):

1987 yılında tanımlanmıştır. Sigaraya bağlı akut respiratuar bronşiolittir. 30-40 yaş, ağır içicilerde görülür. Genellikle benign seyredir ve sigara bırakma tedavi eder. Tanı akciğer biyopsisi ile konur⁽²⁸⁾.

İdiyatik pulmoner fibroz

İdiyatik Pulmoner Fibrozis (IPF) veya kripojenik fibrozan alveolit ilerleyici bir interstisyel akciğer hastalığıdır. Tipik olarak 50-60 yaş erkekleri etkiler ve mortalitesi yüksek olup median sağkalım 5 yıldır. Yüzbinde 20 olguda görülür⁽²⁸⁾.

Sigara ile IPF ilişkisi uzun zamandır düşünülmektedir. Klasik bir çalışmada olağan interstisyel pnömonili (UIP) olguların %71'i, deskumatif interstisyel pnömonili olguların %90'ı sigara içicisi idi. Sonraki çalışmalarda sigaranın IPF için 1.6-2.9 kat riski arttırdığı gösterilmiştir⁽²⁸⁾.

Bir çalışmada sigara içmeyen IPF'li olguların steroide daha iyi yanıt verdiği gösterilmiştir. Başka bir prospektif çalışmada sigara içenlerde akciğer fonksiyon kaybının daha hızlı olduğu gösterilmiştir⁽²⁸⁾.

Asbestoz

Asbestoz asbest fibrillerinin inhalasyonuna bağlı kronik ilerleyici bir interstisyel fibrozistir. Genellikle 20-30 yıllık bir latent dönem sonrası klinik bulgular ortaya çıkar. Sigara içen asbest işçilerinde asbestoz riski artmıştır. Bir çalışmada risk 5.1 kat fazla bulunmuştur. Asbeste maruz kalmış sigara içenlerde hem amfizem hem özellikle ağır içicilerde (45+ PY) parankim fibrozu daha sık ve daha ağırdır. Heriki durum da gaz değişimini bozduğundan solunumsal maluliyet daha ağırdır. Ayrıca asbeste maruz kalan sigara bağımlılarında akciğer grafisinde interstisyel tutulum daha ağırdır⁽⁷⁸⁾. Ayrıca birlikte akciğer kanseri

için sinerjik etki yaptığı iyi bilinmektedir⁽²⁸⁾.

Kömür işçisi pnömokonyozu

Öger ve ark.nın⁽⁷⁹⁾ 465 kömür işçisinde yaptığı çalışmada sigara içme prevalansı %76 bulunmuş, havayolu obstrüksiyonu sigara içenlerin %74, içmeyenlerin %26'sında saptanmıştır. Sigaranın kömür işçilerinde kronik bronşit ve KOAH'ı ve sonuçta maluliyeti belirgin şekilde arttırdığı belirtilmiştir.

Romatoid artrit-ilişkili interstisiyel akciğer hastalığı
İnterstisiyel tutulum RA'nın birçok akciğer tutulum tipinden birisidir. RA'li hastaların %20'sinde interstisiyel fibrozisin radyolojik kanıtları saptanır. Olguların çoğu RF titresi yüksek erkek olgulardır. Birok çalışmada sigaranın hem RA hem RA-ILD için risk faktörü olabileceği gösterilmiştir. Monozigot ikizlerde sigaranın 12 kat, dizigot ikizlerde 2.5 kat odds oranı gösterilmiştir. Sigara ve RA ilişkisinin biyolojik nedeni bilinmemektedir⁽²⁸⁾.

Hipersensitivite pnömonitisi-ekstrinsek allerjik alveolit
İnhale ajana karşı immün yanıtı bağlı inflamatuvar akciğer hastalığıdır. Bilinen çoğu antijen hayvan veya mikrop kaynaklı organik madde olsa da bazı küçük molekül ağırlıklı kimyasallar hapten olarak hastalığa yol açar. Presipitan antikor saptanan tüm hastalarda hastalık gelişmez.

Sigara içiminin HP riskini tamamen korumamakla birlikte azalttığı gösterilmiştir⁽⁷⁸⁾. Koruyucu mekanizma bilinmemekle beraber sigara spesifik antikor yanıtını baskılayabilir⁽⁸⁰⁾; sigara içenlerde BAL'da T-helper (CD4+) lenfositleri azalmıştır⁽⁴⁶⁾; makrofaj fonksiyonu bozulmuştur⁽⁸¹⁾. Çiftçi akciğeri küflü samana maruzi-yete bağlı bir hipersensitivite pnömonitisidir. Çiftçilerde %0.42 prevalans bildirilmiştir. Sigara içmeyenlerde içenlere göre presipitan antikor varlığı daha fazla bulun-maktadır. Benzer sonuçlar kuş antijenleri için de bildirilmektedir⁽²⁸⁾.

Klinik hastalık prevalansı da sigara içenlerde daha az saptanmaktadır. Bunlar karşın sigara içen 12 ve içmeyen 31 hastanın kliniğini değerlendiren bir çalışmada sigara içenlerde hastalığın daha sık nüks ettiği ve daha sinsiyettiği gösterilmiştir⁽²⁸⁾. 10 yıllık sağkalım değerlendirildiğinde ise sigara içmeyenlerde %91.5 iken içenlerde %70.7'dir. Sonuç olarak hipersensitivite pnömonitisi sigara

içenlerde daha az olsa da hastalık gelişen içicilerde hastalık daha sinsiyettiği, daha kronik ve daha kötü prognozluudur⁽²⁸⁾.

Sarkoidoz

Sarkoidoz nedeni bilinmeyen multisistem granulo-matöz bir hastalıktır. Olguların %90'ında toraks tutulumu vardır. Hipersensitivite pnömonitisi gibi sigara içenlerde daha az görülür. Özellikle evre I hastalık için sigara daha koruyucu gibi görünmektedir. İnhalasyon ajanının T hücre aktivasyonuna yol açtığı düşünülmektedir. BAL'da CD4+/CD8+ artışı tipiktir. Sigara içen sarkoidozlularda BAL'da alveoler makrofajlar azalmıştır ve CD8'lerde belirgin artış vardır⁽²⁸⁾.

SONUÇ

Sigara başta olmak üzere tütün kullanımı birçok hastalığa ve ters etkilere yol açmaktadır. Aynı etken nedeniyle birçok hastalık aynı anda veya ardışık ortaya çıkabilir. Bunlardan özellikle aerodijestif hastalıkların birlikteliği bu hastalıklarla uğraşan hekimlerin daha duyarlı ve dikkatli olmalarını gerektirdiği gibi bu alanda daha fazla araştırma gerekliliğini de vurgulamaktadır.

KAYNAKLAR

1. Kaufman N, Yach D. Tobacco control-challenges and prospects. Bull World Health Organ 2000;78:867.
2. PIAR araştırma LTD.ŞTİ. Sağlık ve Sosyal Yardım Bakanlığı, Sigara Alışkanlıklar ve Sigara ile Mücadele Kampanyası Kamuoyu Araştırması Raporu. İstanbul. 1988.
3. Satman I, Yılmaz T, Sengul A, ve ark Population-based study of diabetes and risk characteristics in Turkey: results of the turkish diabetes epidemiology study (TURDEP). Diabetes Care 2002;25:1551-1556.
4. World Health Organization. The Tobacco Epidemic Rages On In Eastern and Central Europe. Fact Sheet No. 156. Geneva, Switzerland . 1997.
5. Ezzati M, Lopez AD. Estimates of global mortality attributable to smoking in 2000. Lancet 2003;362:847-852.
6. World Health Organization., Regional Office for Europe. European Strategy for Tobacco Control. 2002. Copenhagen, World Health Organization.

7. Behr J, Nowak D. Tobacco smoke and respiratory disease. *Eur Respir Monograph* 2002;21:161-179.
8. Fitzpatrick TM, Blair EA. Upper airway complications of smoking. *Clin Chest Med* 2000;21:147-157.
9. Hoffman HT, Karnell LH, Funk GF, ve ark. The National Cancer Data Base report on cancer of the head and neck. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1998;124:951-962.
10. Günhan Ö. Kulak burun boğaz hastalıklarında sigara. *İzmir Göğüs Hastalıkları Hastanesi Dergisi* 1988;3:54-57.
11. Decker J, Goldstein JC. Risk factors in head and neck cancer. *N Engl J Med* 1982;306:1151-1155.
12. U.S.Department of Health and Human Services. The Health Consequences of Smoking: A Report of the Surgeon General. 2004. Atlanta, GA: U.S., Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention, National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion, Office on Smoking and Health.
13. Muscat JE, Wynder EL. A case/control study of risk factors for major salivary gland cancer. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1998;118:195-198.
14. Vories AA, Ramirez SG. Warthin's tumor and cigarette smoking. *South Med J* 1997;90:416-418.
15. Higgins IT, Mahan CM, Wynder EL. Lung cancer among cigar and pipe smokers. *Prev Med* 1988;17:116-128.
16. Blair DI, Kaplan B, Spiegler J. Patient characteristics and lifestyle recommendations in the treatment of gastroesophageal reflux disease. *J Fam Pract* 1997;44:266-272.
17. Dennish GW, Castell DO. Inhibitory effect of smoking on the lower esophageal sphincter. *N Engl J Med* 1971;284:1136-1137.
18. Kahrilas PJ, Gupta RR. The effect of cigarette smoking on salivation and esophageal acid clearance. *J Lab Clin Med* 1989; 114:431-438.
19. Rahal PS, Wright RA. Transdermal nicotine and gastroesophageal reflux. *Am J Gastroenterol* 1995;90:919-921.
20. Finkelstein Y, Ophir D, Talmi YP, ve ark. Adult-onset otitis media with effusion. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1994; 120:517-527.
21. Bloom JW, Kaltenborn WT, Quan SF. Risk factors in a general population for snoring. Importance of cigarette smoking and obesity. *Chest* 1988;93:678-683.
22. Kauffmann F, Annesi I, Neukirch F, ve ark. The relation between snoring and smoking, body mass index, age, alcohol consumption and respiratory symptoms. *Eur Respir J* 1989;2:599-603.
23. Hojslet PE, Moesgaard-Nielsen V, Karlslose M. Smoking cessation in chronic Reinke's oedema. *J Laryngol Otol* 1990; 104:626-628.
24. Kennedy DW. Prognostic factors, outcomes and staging in ethmoid sinus surgery. *Laryngoscope* 1992;102:1-18.
25. Gulya AJ. Environmental tobacco smoke and otitis media. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1994;111:6-8.
26. Etzel RA, Pattishall EN, Haley NJ, ve ark. Passive smoking and middle ear effusion among children in day care. *Pediatrics* 1992;90:228-232.
27. Aligne CA, Stoddard JJ. Tobacco and children. An economic evaluation of the medical effects of parental smoking. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1997;151:648-653.
28. Murin S, Bilello KS, Matthay R. Other smoking-affected pulmonary diseases. *Clin Chest Med* 2000;21:121-137.
29. Cohen S, Tyrrell DA, Russell MA, ve ark. Smoking, alcohol consumption, and susceptibility to the common cold. *Am J Public Health* 1993;83:1277-1283.
30. Rogot E, Murray JL. Smoking and causes of death among U.S. veterans: 16 years of observation. *Public Health Rep* 1980; 95:213-222.
31. Kark JD, Lebiush M, Rannon L. Cigarette smoking as a risk factor for epidemic a(h1n1) influenza in young men. *N Engl J Med* 1982;307:1042-1046.
32. Hasan SU. ATS statement--cigarette smoking and health. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;154:1579-1580.
33. Cohen V, Khuri FR. Progress in lung cancer chemoprevention. *Cancer Control* 2003;10:315-324.
34. Prager D, Cameron R, Ford J, Figlin RA. Bronchogenic carcinoma. In: Murray JF, Nadel JA, Mason RJ, Bousey HA, eds. *Textbook of Respiratory Medicine*. Philadelphia: W.B. Saunders Co., 2000;p. 1415-1445.
35. Spira A, Ettinger DS. Multidisciplinary management of lung cancer. *N Engl J Med* 2004;350:379-392.
36. Murray CJ, Lopez AD. Alternative projections of mortality and disability by cause 1990-2020: Global Burden of Disease Study. *Lancet* 1997;349:1498-1504.
37. Sağlık Bakanlığı İstatistikleri. <http://www.saglik.gov.tr> . 2004. 6-2-2004.
38. Fidaner C, Eser SY, Parkin DM. Incidence in Izmir in 1993-1994: first results from Izmir Cancer Registry. *Eur J Cancer* 2001;37:83-92.
39. Goksel T, Akkoçlu A. Pattern of lung cancer in Turkey, 1994-1998. *Respiration* 2002;69:207-210.
40. Köktürk N, Öztürk C, Kırışoğlu CE. Sigara ve Akciğer Kanseri. *Solunum* 2004;5:139-145.
41. Alberg AJ, Samet JM. Epidemiology of lung cancer. *Chest* 2003;123:21S-49S.
42. Lubin JH. Modifying risk of developing lung cancer by changing habits of cigarette smoking. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1984; 289:921.
43. Higgins IT, Wynder EL. Reduction in risk of lung cancer among ex-smokers with particular reference to histologic type. *Cancer*

- 1988;62:2397-2401.
44. Foster WM, Langenback EG, Bergofsky EH. Disassociation in the mucociliary function of central and peripheral airways of asymptomatic smokers. *Am Rev Respir Dis* 1985;132:633-639.
 45. Kuschner WG, D'Alessandro A, Wong H, Blanc PD. Dose-dependent cigarette smoking-related inflammatory responses in healthy adults. *Eur Respir J* 1996;9:1989-1994.
 46. Bronchoalveolar lavage constituents in healthy individuals, idiopathic pulmonary fibrosis, and selected comparison groups. The BAL Cooperative Group Steering Committee. *Am Rev Respir Dis* 1990;141:S169-S202.
 47. Marangon K, Herbeth B, Lecomte E, Paul-Dauphin A, Grolier P, Chancerelle Y, Artur Y, Siest G. Diet, antioxidant status, and smoking habits in French men. *Am J Clin Nutr* 1998;67:231-239.
 48. Skurnik Y, Shoenfeld Y. Health effects of cigarette smoking. *Clin Dermatol* 1998;16:545-556.
 49. Ünsal M. Sigara ve Akciğerler. In: Tür A, ed. *Sigaranın Bilimsel Yüzü*. İstanbul: Logos Yayıncılık, 2004;p. 99-120.
 50. Petitti DB, Friedman GD. Respiratory morbidity in smokers of low- and high-yield cigarettes. *Prev Med* 1985;14:217-225.
 51. Patel BD, Luben RN, Welch AA, ve ark. Childhood smoking is an independent risk factor for obstructive airways disease in women. *Thorax* 2004;59:682-686.
 52. Yüksel EG. Sigara ve Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı. In: Özyardımcı N, ed. *Sigara ve Sağlık*. Bursa: 2002;p.136-146.
 53. Forastiere F, Balmes J, Scarinci M, Tager IB. Occupation, asthma, and chronic respiratory symptoms in a community sample of older women. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;157:1864-1870.
 54. Toren K, Hermansson BA. Incidence rate of adult-onset asthma in relation to age, sex, atopy and smoking: a Swedish population-based study of 15813 adults. *Int J Tuberc Lung Dis* 1999;3:192-197.
 55. Ediger D. Sigara ve Astım. In: *Sigara ve Sağlık*. Bursa: 2002; p.162-170.
 56. Marquette CH, Saulnier F, Leroy O, ve ark. Long-term prognosis of near-fatal asthma. A 6-year follow-up study of 145 asthmatic patients who underwent mechanical ventilation for a near-fatal attack of asthma. *Am Rev Respir Dis* 1992;146:76-81.
 57. Lange P, Parner J, Vestbo J, ve ark. A 15-year follow-up study of ventilatory function in adults with asthma. *N Engl J Med* 1998;339:1194-1200.
 58. Pedersen B, Dahl R, Karlstrom R, ve ark. Eosinophil and neutrophil activity in asthma in a one-year trial with inhaled budesonide. The impact of smoking. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;153:1519-1529.
 59. Chalmers GW, Macleod KJ, Little SA, ve ark. Influence of cigarette smoking on inhaled corticosteroid treatment in mild asthma. *Thorax* 2002;57:226-230.
 60. Chaudhuri R, Livingston E, McMahon AD, ve ark. Cigarette smoking impairs the therapeutic response to oral corticosteroids in chronic asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;168:1308-1311.
 61. McCurdy SA, Arretz DS, Bates RO. Tuberculin reactivity among California Hispanic migrant farm workers. *Am J Ind Med* 1997;32:600-605.
 62. Anderson RH, Sy FS, Thompson S, Addy C. Cigarette smoking and tuberculin skin test conversion among incarcerated adults. *Am J Prev Med* 1997;13:175-181.
 63. Altet MN, Alcaide J, Plans P, ve ark. Passive smoking and risk of pulmonary tuberculosis in children immediately following infection. A case-control study. *Tuber Lung Dis* 1996;77:537-544.
 64. Alcaide J, Altet MN, Plans P, ve ark. Cigarette smoking as a risk factor for tuberculosis in young adults: a case-control study. *Tuber Lung Dis* 1996;77:112-116.
 65. Buskin SE, Gale JL, Weiss NS, Nolan CM. Tuberculosis risk factors in adults in King County, Washington, 1988 through 1990. *Am J Public Health* 1994;84:1750-1756.
 66. Gottlieb S. US government to use tobacco companies. *BMJ* 1999;319:869.
 67. Almirall J, Gonzalez CA, Balanzo X, Bolibar I. Proportion of community-acquired pneumonia cases attributable to tobacco smoking. *Chest* 1999;116:375-379.
 68. Hirschtick RE, Glassroth J, Jordan MC, ve ark. Bacterial pneumonia in persons infected with the human immunodeficiency virus. Pulmonary Complications of HIV Infection Study Group. *N Engl J Med* 1995;333:845-851.
 69. Niederman MS, Bass JB, Jr., Campbell GD, ve ark. Guidelines for the initial management of adults with community-acquired pneumonia: diagnosis, assessment of severity, and initial antimicrobial therapy. American Thoracic Society. Medical Section of the American Lung Association. *Am Rev Respir Dis* 1993;148:1418-1426.
 70. Donaghy M, Rees AJ. Cigarette smoking and lung haemorrhage in glomerulonephritis caused by autoantibodies to glomerular basement membrane. *Lancet* 1983;2:1390-1393.
 71. Murin S, Inciardi J. Cigarette smoking and the risk of pulmonary metastasis from breast cancer. *Chest* 2001;119:1635-1640.
 72. Scanlon EF, Suh O, Murthy SM, ve ark. Influence of smoking on the development of lung metastases from breast cancer. *Cancer* 1995;75:2693-2699.
 73. Jenkinson SG. Pneumothorax. *Clin Chest Med* 1985;6:153-161.

74. Bense L, Eklund G, Wiman LG. Smoking and the increased risk of contracting spontaneous pneumothorax. *Chest* 1987; 92:1009-1012.
75. Sadikot RT, Greene T, Meadows K, Arnold AG. Recurrence of primary spontaneous pneumothorax. *Thorax* 1997; 52:805-809.
76. Metersky ML, Colt HG, Olson LK, Shanks TG. AIDS-related spontaneous pneumothorax. Risk factors and treatment. *Chest* 1995;108:946-951.
77. Mogulkoc N, Veral A, Bishop PW, ve ark. Pulmonary Langerhans' cell histiocytosis: radiologic resolution following smoking cessation. *Chest* 1999;115:1452-1455.
78. Beckett WS. Tobacco Smoke and Work Related Non-malignant Respiratory Disease. 63-75. 2000. Washington, DC, CDC. Work, Smoking, and Health. A NIOSH Scientific Workshop.
79. Öger O, Yılmazkaya Y. Pnömkonyoz ve Sigara. *Tüberküloz ve Toraks* 1980;28:168-172.
80. Holt PG. Immune and inflammatory function in cigarette smokers. *Thorax* 1987;42:241-249.
81. Laughter AH, Martin RR, Twomey JJ. Lymphoproliferative responses to antigens mediated by human pulmonary alveolar macrophages. *J Lab Clin Med* 1977;89:1326-1332.