



Adolesan Erkeklerde Sigara İçimi ile Sekonder Polisitemi Arasındaki İlişki

Relationship Between Smoking and Secondary Polycythemia in Adolescents

Nergiz Öner, Gürses Şahin, Şule Yeşil, Burçak Kurucu Bilgin, Emre Çapkınoğlu, Azize Ceren Kılıcı, Şeyma Ünvar Gök, Ali Fettah

Sami Ulus Kadın Doğum, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Hematoloji ve Onkoloji, Ankara, Türkiye

Özet

Amaç: Sigara önemli bir morbidite ve mortalite kaynağı olup, ergenler arasında sigara kullanımı gün geçtikçe artmaktadır. Sigara içimi ile dokulardaki oksijen oranı azalır, eritropoetin miktarında artış ve buna ikincil eritrosit seviyesi ve hemoglobin (hb) miktarında artış oluşur. Bu çalışmanın amacı ergenlik dönemi erkeklerde aktif ve pasif sigara maruziyetinin polisitemi üzerine etkisini belirlemektir.

Gereç ve Yöntem: Çalışma Dr. Sami Ulus Kadın Doğum, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Hematoloji Polikliniği'ne polisitemi nedeni ile başvuran, 13-18 yaş arası, 98 erkek hastada, Ocak 2019-Ekim 2020 tarihleri arasında retrospektif olarak yapıldı. Olgular, aktif sigara içenler (23 hasta), pasif sigara maruziyeti olanlar (29 hasta) ve hiç sigara içmeyenler (46 hasta) olmak üzere üç gruba ayrıldı.

Bulgular: Hastaların yaş ortalaması 15.9 ± 1.2 yıl (13-18 yıl) idi. Çalışma grubunda sigara içme sıklığı %23 olarak bulundu. Sigara içen hastaların karboksihemoglobin değerleri anlamlı olarak yüksekti. Aktif sigara içenlerin hemoglobin değerleri pasif sigara maruziyeti olanlar ve hiç içmeyenlerle karşılaştırıldığında anlamlı fark bulunmadı. Pasif sigara maruziyeti olanlarda eritropoetin düzeyleri, istatistiksel olarak anlamlı fark olmamasına rağmen diğer gruplardan daha yüksekti.

Sonuç: Ergenlik döneminde polisitemi ile takip edilen hastalarda sigara maruziyet oranı yüksek saptandı (%53). Buda ergenlik döneminde aktif ve pasif sigara maruziyetinin önemli bir sekonder polisitemi nedeni olduğunu göstermektedir.

Anahtar Kelimeler: Ergenlik; polisitemi; sigara.

Abstract

Introduction: Smoking is an important cause of morbidity and mortality and is increasing among adolescents. Smoking decreases the oxygen supply to tissues, increasing erythropoietin causing excessive production of erythrocytes and elevated levels of hemoglobin. The aim of this study is to determine the effect of active and passive smoking on polycythemia in adolescents.

Materials and Methods: This study was retrospectively performed between January 2019 and October 2020 in 98 male patients aged 13-18 years who applied to the Dr. Sami Ulus Maternity and Children's Health and Diseases Training and Research Hospital, Department of Pediatric Hematology for polycythemia. The cases were divided into three groups as active smokers (23 patients), passive smokers (29 patients) and never smokers (46 patients).

Results: The mean age of the patients was 15.9 ± 1.2 years (13-18 years). The frequency of smoking in the study group was found to be 23%. Carboxyhemoglobin values of smoking patients were significantly higher. The hemoglobin values of active smokers were not found to be significantly different when compared with passive smokers and nonsmokers. Erythropoietin levels were higher in those with passive smoking exposure than in the other groups, although there was no statistically significant difference.

Conclusion: The rate of smoking exposure was found to be high in patients who were followed up with polycythemia during adolescence (53%). This shows that active and passive smoking exposure during adolescence is an important cause of secondary polycythemia.

Keywords: Adolescent; polycythemia; smoking.

Giriş

Sigara önemli bir morbidite ve mortalite kaynağı olup, ergenler arasında sigara kullanımı gün geçtikçe artmaktadır. Sigara kullanımının kardiyovasküler ve akciğer hastalıklarının riskini artırdığı bilinmektedir (1). Türkiye sigara ve tütün kullanım oranının yüksek olduğu ülkeler arasındadır. Ülkemizde sigara başlama yaşının 12-15 yaş arasında olduğu tahmin edilmektedir (2,3). Aktif sigara içimi yanısıra pasif maruziyetin de olumsuz etkileri bulunmaktadır. Polisitemiler primer ve sekonder olarak sınıflanır. Primer polisitemiler eritrosit öncüllerindeki bozukluklara

bağlı gelişirken sekonder polisitemiler eritrosit üretimini uyaran dış faktörlere bağlıdır ve genel olarak daha fazla görülür (4). Sigara içimi ile dokulardaki oksijen oranı azalır, eritropoetin miktarında artış ve buna ikincil eritrosit ve hemoglobin (hb) miktarında artış oluşur. Bu çalışmada, ergenlik dönemi erkek hastalarda aktif sigara kullanımı ve pasif maruziyetin sekonder polisitemiye etkisini değerlendirmeyi amaçladık.

Gereç ve Yöntem

Hastanemiz Çocuk Hematoloji Polikliniği'ne Ocak 2019-Ekim 2020 tarihleri arasında başvuran ve polisitemi tanısı alan, 13-18 yaş arası 98

*Sorumlu Yazar: Nergiz Öner, Sami Ulus Kadın Doğum, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Hematoloji ve Onkoloji, Ankara. E-mail: nbattaloglu@yahoo.com Orcid: Nergiz Öner: [0000-0002-8569-3971](https://orcid.org/0000-0002-8569-3971), Gürses Şahin [0000-0003-0959-1655](https://orcid.org/0000-0003-0959-1655), Şule Yeşil [0000-0002-2328-8612](https://orcid.org/0000-0002-2328-8612), Burçak Kurucu Bilgin [0000-0003-3474-5070](https://orcid.org/0000-0003-3474-5070), Emre Çapkınoğlu [0000-0002-7971-3657](https://orcid.org/0000-0002-7971-3657), Azize Ceren Kılıcı [0000-0003-1406-8260](https://orcid.org/0000-0003-1406-8260), Şeyma Ünvar Gök [0000-0003-3520-5498](https://orcid.org/0000-0003-3520-5498), Ali Fettah [0000-0003-4109-2143](https://orcid.org/0000-0003-4109-2143)

erkek hastanın kayıtları geriye dönük olarak sigara içip içmedikleri ve ne kadar süredir incelendi. Hastaların anamnez, başvuru şikayetleri, kullandıkları, sigara içmeyen hastaların sigara

Tablo 1: Hastaların demografik ve laboratuvar özellikleri için gruplara göre tanımlayıcı istatistikler ve karşılaştırma sonuçları.

	Sigara İçen Ortalama± standart sapma (minimum- maksimum) (n:23)	Pasif İçici Ortalama± standart sapma (minimum- maksimum) (n:29)	Sigara İçmeyen Ortalama± standart sapma (minimum- maksimum) (n:46)	P
Yaş (yıl)	16.1±0.9 (14.5-18)	16.3±0.9 (14.5-17.5)	15.6±1.3 (13-18)	0.04
Hemoglobin (g/dL)	17.1±0.8 (15.8-19.2)	17.2±0.65 (16-18.4)	17.1±0.73 (15.3-18.6)	0.71
Hematokrit (%)	50.8±2.3 (45.9-56.4)	50.3±1.9 (46.9-54.6)	50.3±2.0 (45.2-54.4)	0.76
RBC (x10 ⁶ / µL)	5.79±0.35 (5.20-6.67)	5.81±0.28 (5.36-6.3)	5.88±0.25 (5.40-6.42)	0.42
MCV (fL)	87.19±3.33 (81.1-91.6)	86.5±3.6 (78.4-92.6)	85.7±3.6 (76.9-93.7)	0.25
MCH (pg)	29.51±1.13 (27.3-31.2)	29.45±1.07 (26.6-31.0)	29.08±1.41 (25.7-31.6)	0.32
MCHC (g/dL)	33.87±0.90 (32.5-35.4)	34.10±0.99 (32.0-36.4)	33.91±1.07 (31.9-36.0)	0.69
RDW (%)	13.28±0.74 (11.8-14.7)	13.33±1.02 (11.1-15.6)	13.44±0.74 (11.9-15.2)	0.73
Lökosit (x10 ³ / µL)	7122±1702 (4170-10540)	7006±1671 (3340-9840)	6830±1723 (3750-11200)	0.67
MNS (x10 ³ / µL)	4258±1502 (2140-8430)	4043±1310 (1400-6270)	3681±1379 (900-7640)	0.13
Trombosit (x10 ³ / µL)	251.6±38.00 (154.0-322.0)	257.2±41.8 (182.000-359.0)	263.3±60.8 (153.0-465.0)	0.82
MPV (fL)	8.36±0.87 (7.30-10.30)	8.56±0.95 (7.40-11.30)	8.63±1.19 (6.8-13.0)	0.71
Demir (µg/dL)	118.95±39.16 (68-209)	110.15±40.31 (49-220)	100.65±34.32 (41-160)	0.35
Ferritin (ng/mL)	68.98±36.31 (17.2-137.0)	50.31±34.12 (11.5-137.7)	47.87±31.57 (11.4-155.0)	0.09
B12 (pg/mL)	292.62±95.81 (179-631)	390.50±237.53 (176-1367)	341.00±95.65 (117-587)	0.05
Homosistein (umol/L)	16.44±4.86 (9.76-27.3)	17.65±16.16 (3.74-80.10)	13.80±5.69 (5.96-37.10)	0.09
Karboksi Hemoglobin (%)	2.70±0.93 (1.1-4.2)	1.39±0.44 (0.8-2.4)	1.10±0.23 (0.6-1.9)	0.00
Methemoglobin (%)	0.93±0.17 (0.5-1.3)	0.95±0.20 (0.2-1.2)	0.95±0.16 (0.1-1.2)	0.66
P50 (%)	25.40±0.95 (24-26)	25.11±0.21 (25-25)	25.89±1.44 (24-30)	0.09
Eritropoetin (mIU/mL)	7.86±2.62 (4.21-14.50)	8.91±2.91 (2.59-15.6)	8.04±2.81 (3.86-15.10)	0.17
Tedavi sonrası hemoglobin (g/dL)	16.68±0.72 (15.4-17.8)	16.47±0.74 (15.1-17.7)	16.35±0.83 (14.6-18.1)	0.41

dumanına maruziyetleri ve fizik muayene bulguları, tam kan sayımı, periferik yayma, serum B12 ve folik asit düzeyleri, demir, demir bağlama kapasiteleri, feritin düzeyleri, kan gazı,

methemoglobin, karboksi hemoglobin, eritropoetin, hemoglobin elektroforezi, batin ultrasonografi sonuçları kaydedildi. Kan gazı sonuçları kullanılarak p50 değerleri hesaplandı.

Hemoglobin düzeyleri yaşa göre 95 persentilin üzerinde olanlar çalışmaya alındı. Eritropoetin düzeyi 5 mIU/mL'nin altında olan hastalar çalışma dışı bırakıldı ve primer polisitemi açısından tetkik edildi. Eritropoetin düzeyi 5 mIU/mL'nin üzerinde olan hastalar çalışmaya alındı. Kardiyolojik bozukluğu olanlar, solunum fonksiyon testi (SFT) bozuk hastalar ve uyku apnesi olan hastalar çalışma dışı bırakıldı. Hastalara verilen tedavi şekli, tedavi öncesi ve sonrası hemoglobin düzeyleri not edildi.

Etik onam: Çalışma Helsinki Deklarasyon ilkelerine uygun olarak yapılmıştır. Sami Ulus Kadın Doğum, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi Etik Kurulu'ndan çalışma için etik kurul onayı alınmıştır (Tarih:22.10.2020, Karar No: E-20/10-013).

İstatistiksel analiz: Tüm istatistiksel analizler IBM® SPSS® Statistics versiyon 25 veri analiz programı (IBM Corp. Released 2017. IBM® SPSS® Statistics version 25.0. Armonk, NY: IBM Corp) ile yapıldı. Tüm veriler ortalama±standart sapma (SS) ((minumum, maximum (min-max)) olarak verildi. Verilerin dağılımı Kolmogorov-Smirnov testi kullanılarak incelendi. Grup karşılaştırmasında Student t testi uygulandı. Normal dağılımı olmayan verilerin karşılaştırılmasında Mann-Whitney U testi kullanıldı. İki deneme arasında değişkenin karşılaştırılmasında Kruskal Wallis testi kullanıldı. Kruskal Wallis testi istatistiksel olarak anlamlı olanlarda iki grup arası farkı saptamak için Mann-Whitney U testi kullanıldı. $p < 0.05$ İstatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Bulgular

Çalışmaya 13-18 yaş arası 98 erkek hasta alındı. Hastaların yaş ortalaması 15.9 ± 1.2 yıl (13-18 yıl) idi. Olgular, aktif sigara içenler (23 hasta), pasif içici olanlar (29 hasta) ve hiç içmeyenler (46 hasta) olmak üzere üç gruba ayrıldı. Pasif sigara maruziyeti olan ve sigara içmeyen hastaların ortalama yaşları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ($p: 0.01$). Yetmiş yedi hasta rutin kontrol sırasında tanı almıştı. Hastaların 8'i baş ağrısı, 5 hasta göğüs ağrısı, 6 hasta halsizlik, 1 hasta çarpıntı, 1 hasta yüzde kızarıklık şikayeti ile başvurmuştu. Fizik muayenede hastalarda herhangi bir patolojik bulgu görülmemişti. Hastaların tamamının tansiyon ölçümleri yapılmış ve yaşlarına göre normal sınırlarda idi. Sigara içen, içmeyen ve pasif içici olan hastaların demografik ve laboratuvar bulguları tablo-1 de verildi. Hastaların ortalama hb değerleri 17.1 ± 0.74 (15.3-19.2) gr/dL, MCV değerleri 86.3 ± 3.6 (76.9-93.7) fL, MCH değerleri 29.29 ± 1.26 (25.7-31.6) pg,

trombosit sayısı 258.7 ± 507.5 (153-465) $\times 10^3/\mu\text{L}$, Lökosit sayısı 6951 ± 1690 (3340-11200) $\times 10^3/\mu\text{L}$, mutlak nötrofil sayıları 3924 ± 1396 (900-8430) $\times 10^3/\mu\text{L}$ tespit edildi. Sigara maruziyeti olan ve olmayan gruplar arasında Hb, Htc, MCV, MCH, RDW, lökosit, trombosit, MPV değerleri açısından istatistiksel olarak fark yoktu. Sigara içen grubun karboksi Hemoglobin düzeyleri pasif içicilere ve sigara içmeyenlere göre anlamlı olarak yüksekti ($p < 0.001$). Pasif içici olanların karboksi Hemoglobin düzeyleri, sigara içenlerden düşük ($p < 0.001$), sigara içmeyenlere göre yüksek bulundu ($p < 0.001$). Ortalama demir 107.93 ± 37.72 (41-220) $\mu\text{g}/\text{dL}$, ferritin 53.39 ± 34.15 (11.4-155.0) ng/mL ve B12 düzeyleri 345.02 ± 155.75 (117-1367) pg/mL olarak tespit edildi. On sekiz (%18,3) hastada polisitemiye B12 vitamini eksikliği eşlik ediyordu. Yirmi dört (%24,4) hastanın homosistein düzeyleri yüksek bulundu. Homosistein düzeyleri ortalama olarak 15.6 ± 10.1 umol/L idi ve pasif içici olan grupta istatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte daha yüksek bulundu. Pasif içicilerin eritropoetin düzeyleri, istatistiksel olarak anlamlı fark olmamasına rağmen diğer gruplardan daha yüksekti. Doksan beş hastaya oral hidrasyon önerildi, semptomatik olan 2 hastaya flebotomi yapıldı, bir hastaya asetilsalisilik asit tedavisi başlandı. Oral hidrasyonu arttırılan 98 hastanın, günde 3 litre su tüketiminden bir ay sonra ortalama hb değerleri 16.46 ± 0.78 (14.6-18.1) g/dL idi.

Tartışma

Sigara tüm dünyada yaygın kullanılmaktadır. Kardiyovasküler, akciğer hastalıklarının ve bazı kanserlerin nedenleri arasında önemli bir yeri vardır (1). Ülkemizde 2018 yılında yapılan bir çalışmada ergenlik dönemi çocuklarda sigara kullanım oranı %52.5, ilk sigara deneme yaşı 12-15 yaş, 2019 yılında Ankara'da yapılan başka bir çalışmada ise sigara kullanım oranı %23.9, sigara başlama yaşı 13 yaş olarak bulunmuştur (2,3). Çalışmamızda sekonder polisitemi nedeni ile izlediğimiz ergenler arasında sigara kullanma oranını %23 olarak bulduk. Genel popülasyonda nedeni bilinmeyen eritrositoz oranının 100000 de 110 olduğu tahmin edilmektedir (5,6). Bunların büyük bir bölümünü sekonder polisitemiler oluşturmaktadır (4). Sekonder polisitemilerin birçok nedeni vardır. Bu nedenlerden biri olan sigara kullanımı dokulardaki oksijen oranını azaltarak, eritropoetin miktarını artırır ve buna ikincil eritrosit ve hb miktarında artış oluşur (7). Literatürde sigara ve polisitemi arasındaki ilişkiyi araştıran çalışmalar olmasına rağmen ergenlerde

yapılmış az sayıda çalışma bulunmaktadır. Ergenlik döneminde hormonal yapının değişmesi ve erkeklerde androjen miktarının artması da polisitemiye katkıda bulunan faktörler arasında olabilir. Nitekim androjen içerikli ilaçlarının alımı ile polisitemi geliştiğini gösteren çalışmalar bulunmaktadır (8,9). Bizim çalışmamızda sigara maruziyeti ile hb değerleri arasında anlamlı bir fark bulunmadı, bunun nedeni hasta grubumuzu ergenlik döneminde olan erkeklerin oluşturması ve androjen artışına bağlı çalışma grubunun genel olarak hb değerlerinin yüksek olmasına bağlı olabilir. Sigara içen grupta, sigara içme süresinin 2 seneden az ve günlük sigara kullanımının 1 paketten düşük olmasının da hb değerlerinin benzer olmasına neden olabileceği düşünüldü. Pasif içicilerin eritropoetin düzeyleri, istatistiksel olarak anlamlı fark olmamasına rağmen diğer gruplardan daha yüksekti, bunun daha erken yaşlarda sigara maruziyetinin başlamasına ve sigara maruziyet süresinin uzun olmasına bağlı olabileceği düşünüldü. Literatürde sigara içmenin lökosit sayısında %20-25 artışa neden olduğunu gösteren çalışmalar bulunmaktadır (10). Bu yüksekliğin sigaranın oluşturduğu akut ve kronik inflamasyona bağlı olabileceği düşünülmektedir (11). Bizim çalışmamızda da sigara maruziyeti olan grupta lökosit ve mutlak nötrofil sayıları istatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte daha yüksekti ve literature ile uyumlu idi. Literatürde sigara kullanımı ve homosistein değerlerinde yükseklik arasında ilişkiyi gösteren çalışmalar bulunmaktadır. Bizim çalışmamızda sigara maruziyeti olan grupta homosistein değerleri istatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte daha yüksekti. Pasif içicilerde B12 eksikliği oranı %20.6 olup, B12 eksikliği ile korele olmayan bir homosistein yüksekliği vardı. Bu da sigara kullananların ve özellikle pasif içici olanların kardiyovasküler hastalıklar açısından daha fazla risk altında olduğunu gösterebilir ancak bu konuda daha geniş gruplarla yapılacak çalışmalara ihtiyaç vardır. Sonuç olarak; ergenlik dönemi erkeklerde sekonder polisitemi sık görülen bir bozukluk olup (12), özellikle sigara kullanımı polisitemik hastalarda istatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte beyaz küre ve homosistein düzeylerini etkileyebilmektedir ve bu da kardiyovasküler hastalık riskinde artıştan sorumlu olabilir. Ancak daha büyük hasta grupları ile yapılacak çalışmalara ihtiyaç vardır.

Etik Onam: Dr. Sami Ulus Kadın Doğum, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan alınmıştır. Tarih:22.10.2020, karar no: E-20/10-013.

Çıkar Çatışması ve Finansal Destek: Yazarlar çıkar çatışması olmadığını ve çalışma için herhangi bir finansal destek sağlanmadığını beyan ederler.

Yazar Katkıları: NÖ: Veri toplama ve işleme, literatür taraması, tasarım, dizayn, makale yazımı. GŞ: Literatür taraması, tasarım ve dizayn, makale yazımı, inceleme. AF, ŞY, BKB, EÇ, ACK, ŞÜG: veri işleme, tasarım ve dizayn, makale yazımı.

Kaynaklar

1. Kenfield SA, Wei EK, Rosner BA, Glynn RJ, Stampfer MJ, Colditz GA. Burden of smoking on cause-specific mortality: application on nurses' health study. *Tob Control* 2010;19(3): 248-254.
2. Akcan Kara F, Adana F, Türkol Z. Çalışan adolesanlarda sigara kullanım durumu. *Hemşirelik Bilimi Dergisi* 2018;1(1): 01-04.
3. Taştan G. Lise öğrencilerinde algılanan sosyal destek düzeyi ile ebeveyn ergen ilişkisi niteliğinin sigara kullanımı üzerine etkisi. (Tez). İstanbul: Marmara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, 2019.
4. Lee G, Arcasoy MO. The clinical and laboratory evaluation of the patient with erythrocytosis. *Eur J Intern Med* 2015;26(5): 297-302.
5. Randi ML, Bertozzi I, Cosi E, Santarossa C, Peroni E, Fabris F. Idiopathic erythrocytosis: a study of a large cohort with a long follow-up. *Ann Hematol* 2016;95(2): 233-237.
6. Ruggeri M, Tosoletto A, Frezzato M, Rodeghiero F. The rate of progression to polycythemia vera or essential thrombocythemia in patients with erythrocytosis or thrombocytosis. *Ann Intern Med* 2003;139(6): 470-475.
7. Jayasuriya NA, Kjaergaard AD, Pedersen KM, Sørensen AL, Bak M, Larsen MK, et al. Smoking, blood cells and myeloproliferative neoplasms: meta-analysis and Mendelian randomization of 2.3 million people. *Br J Haematol* 2020;189(2): 323-334.
8. Ohlander SJ, Varghese B, Pastuszak AW. Erythrocytosis Following Testosterone Therapy. *Sex Med Rev* 2018;6(1): 77-85.
9. Aghazadeh M, Pastuszak AW, Johnson WG, McIntyre MG, Hsieh TM, Lipshultz LI. Elevated Dihydrotestosterone is Associated with Testosterone Induced Erythrocytosis. *J Urol* 2015;194(1): 160-165.
10. Sunyer J, Muñoz A, Peng Y, Margolick J, Chmiel JS, Oishi J, et al. Longitudinal

- relation between smoking and white blood cells. *Am J Epidemiol* 1996;144:734-741.
11. Schwartz J, Weiss ST. Host and environmental factors influencing the peripheral blood leukocyte count. *Am J Epidemiol* 1991;134(12): 1402-1409.
 12. Desnoyers A, Pavic M, Houle PM, Castilloux JF, Beauregard P, Delisle L, et al. Retrospective Study of High Hemoglobin Levels in 56 Young Adults. *J Hematol* 2018;7(2): 43-50.