



T.C.

İSTANBUL MEDENİYET ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI

**ELEKTRONİK SİGARA KULLANIMI İLE
SUBKLİNİK ATEROSKLEROZ BELİRTEÇLERİ
ARASINDAKİ İLİŞKİ**

Dr. Fatma Betül ÇELİK

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Temmuz, 2023

İSTANBUL



T.C.

İSTANBUL MEDENİYET ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI

**ELEKTRONİK SİĞARA KULLANIMI İLE
SUBKLİNİK ATEROSKLEROZ BELİRTEÇLERİ
ARASINDAKİ İLİŞKİ**

Dr. Fatma Betül ÇELİK

TIPTA UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. Mustafa ÇALIŞKAN

BAP Projesi T-GAP-2022-1828

Temmuz, 2023

İSTANBUL

ONAY

İstanbul Medeniyet Üniversitesi, Tıp Fakültesi'nde Tıpta ve Diş Hekimliğinde Uzmanlık Yönetmeliği hükümlerine göre uzmanlık eğitimi gören Dr. Fatma Betül ÇELİK'in hazırladığı ve jüri önünde savunduğu “ELEKTRONİK SİĞARA KULLANIMI İLE SUBKLİNİK ATEROSKLEROZ BELİRTEÇLERİ ARASINDAKİ İLİŞKİ” başlıklı tez başarılı kabul edilmiştir

JÜRİ ÜYELERİ

İMZA

Tez Danışmanı:

Prof. Dr. Mustafa Çalışkan

İstanbul Medeniyet Üniversitesi

Üyeler:

Prof.Dr. Mehmet Ali AĞIRBAŞLI

İstanbul Medeniyet Üniversitesi

Prof.Dr. Şeref KUL

İstanbul Medeniyet Üniversitesi

Tez Savunma Tarihi: 05/07/2023

YAZAR BİLDİRİMİ

“ELEKTRONİK SİGARA KULLANIMI İLE SUBKLİNİK ATEROSKLEROZ BELİRTEÇLERİ ARASINDAKİ İLİŞKİ” isimli uzmanlık tezinde Dr. Fatma Betül ÇELİK

- Bu tezin kabulünden önce nerede ve ne kadarının yayınlandığını “Bilgilendirme” bölümünde belirtmiştir.
- Tezin hazırlanmasında katkısı olanları “Bilgilendirme” bölümünde eksiksiz olarak belirtmiştir.
- Bu tez ile ilgili çıkar çatışması olup olmadığını “Bilgilendirme” bölümünde belirtmiştir.
- Tez içerisinde başkalarının yayınlanmış veya yayınlanmamış çalışmalarından yapılan alıntılar için gerekli kaynakları açıkça belirtmiştir.
- Tez içerisinde başka kaynaklardan kopyalanmış olan kısımları tırnak içerisinde alarak ve izin alınan kaynağı belirterek kullanmıştır.

Temmuz, 2023

Dr. Fatma Betül ÇELİK

İmza:

BİLGİLENDİRME

- Bu tez daha önce herhangi bir yerde yayınlanmamıştır.
- Bu tezin hazırlanmasında tez danışmanım Prof. Dr. Mustafa Çalışkan katkıda bulunmuştur.
- Bu çalışmada adı geçen ilaç, tıbbi cihaz ve laboratuvar malzemelerinin üreticileri ile herhangi bir çıkar ilişkim yoktur.
- Bu çalışmaya ait herhangi bir çıkar çatışması yoktur.

Dr. Fatma Betül ÇELİK

TEŞEKKÜR

Eğitimim süresinde beni her anlamda destekleyen, bilimsel katkılarının yanında meslek etiği anlamında yetişmemde büyük emeği olan, tez hazırlama aşamasında desteğini içtenlikle paylaşıp, katkılarının esirgemeyen, öğrencisi olmaktan onur duyduğu ve hayatım boyunca minnet duyacağım sevgili tez hocam ve Anabilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. Mustafa ÇALIŞKAN'a,

Asistanlık eğitimim süresince hayata ve bilime olan farklı bakışı ve yorumlarıyla, bilgisi ve tecrübelerinden faydalandığım Prof. Dr. Mehmet Ali AĞIRBAŞLI'ya, Hastanede geçirdiğim bu süre boyunca bana bilgilerini, tecrübelerini aktaran güncel ve pratik yaklaşımıyla çalışmayı kolaylaştıran sayın hocam Prof. Dr. Şeref KUL'a,

Kararlı ve net duruşuyla her zaman bizlerin yanında olan, klinik konulardaki bilgisinin yanında insana dair tecrübesiyle yol gösteren Dr. Ömer Faruk BAYCAN'a, Araştırma ve öğrenme aşkına hayranlık duyduğum, disiplin ve çalışkanlığı hepimizi etkileyen, her ihtiyacımız olduğunda bizlerden yardımını esirgemeyen ve beraber çalışma fırsatı bulduğum için çok mutlu olduğum Dr. Adem ATICI'ya,

Pozitif bakışı ile bana örnek olan, medikal bilgi dışında ahlalı ile yanımda olan Doç. Dr. Feyza AKSU ve Doç. Dr. Gönül AÇIKSARI'a, rahat tavırları ve klinik tecrübesi ile bizlere her zaman destek olan Dr. Ahmed Selami TEKİN'e, Klinik hayatımda en çok zaman geçirdiğim, mesleki bilgi birikimimde katkıları olan Dr. Yusuf YILMAZ,

Asistanlık hayatına birlikte başladığım, her türlü zorluğu birlikte göğüslediğimiz Dr. Tuğçe İrgi'ye, eğitimim sürecince tanımaktan mutlu olduğum, isimlerini tek tek sayamadığım hepsinin bende ayrı yeri olan değerli arkadaşlarıma,

Ekip olarak çalışmaktan büyük zevk aldığım, işini özveri ile yapan hemşire, personel, sekreter ve teknisyen arkadaşlarıma,

Bu günlere gelmemde en fazla emeği geçen, benim için hep en iyisini düşünen babam Mehmet Kerametdin ÖZCAN, annem Hatice ÖZCAN, sonsuz sevgilerinin varlığını hissettiğim kardeşlerim Büşra ÖZCAN ve Ahmet ÖZCAN’a

Son olarak hayatımın her anında olduğu gibi bu sürecin bütün zorluklarının benimle paylaşan, her türlü fedakarlık ve sabrı gösteren, desteğini hiç esirgemeyen, hayatımı paylaşmaktan keyif duyduğum eşim Dr. Mehmet ÇELİK’e,

Sonsuz teşekkürlerimi ederim...



İÇİNDEKİLER

ONAY.....	iii
YAZAR BİLDİRİMİ	iv
BİLGİLENDİRME	v
TEŞEKKÜR	vi
İÇİNDEKİLER	vii
KISALTMALAR	ix
TABLO LİSTESİ	xi
ŞEKİL LİSTESİ.....	xii
ÖZET	xiii
ABSTARCT.....	xv
1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. ELEKTRONİK SİGARA (E-SİGARA)	3
2.1.1. Elektronik sigara kullanım yaygınlığı.....	4
2.1.2. Halk sağlığı ve elektronik sigaralar	5
2.1.3. Elektronik sigaranın pulmoner sisteme etkileri	5
2.1.4. Elektronik sigaranın kardiyovasküler sistem üzerine etkisi.....	8
2.1.5. E-Sigara bileşenlerinin kardiyovasküler sistem üzerindeki etkisi	9
2.1.6. Nikotinin kardiyovasküler sistem üzerindeki etkisi.....	10
2.1.7. Karbonil bileşiklerinin kardiyovasküler sistem üzerindeki etkisi.....	12
2.1.8. E-sigaradaki partikül maddelerin kardiyovasküler sistem üzerindeki etkisi	14
2.2. ENDOTEL DİSFONSKİYONU	16
2.3. KORONER MİKROVASKÜLER DOLAŞIM	18
2.3.1. Koroner mikrovasküler disfonksiyon.....	19
2.3.2. Koroner mikrovasküler disfonksiyonun patofizyolojisi	20
2.4. KORONER AKIM REZERVİ DEĞERLENDİRİLMESİ	21
2.4.1. Ekokardiyografik pencereler ve ayarlar	22
2.4.2. Koroner akım rezervi normal değer aralığı.....	23

3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	24
3.1. ETİK KURUL KARARI.....	24
3.2. ÇALIŞMA ÖZELLİKLERİ VE OLGU SEÇİMİ.....	24
3.2.1. Çalışmaya dahil edilme ve çalışmadan dışlanma kriterleri.....	25
3.3. MATERYAL- ELEKTRONİK SİGARA	25
3.4. ÇALIŞMA PROTOKOLÜ	26
3.5. ÇALIŞMA YÖNTEMLERİ.....	26
3.5.1. Transtorasik Ekokardiyografi	26
3.5.2. Koroner akım rezervi değerlendirmesi	27
3.5.3. Karotis intima-media kalınlık ölçümü	28
3.5.4. Akış aracılı dilatasyon ölçümü.....	29
3.5.5. Nabız dalga hızı ölçümü	29
3.5.6. Biyokimyasal analiz	30
3.6. İSTATİSTİKSEL ANALİZ	31
4. BULGULAR.....	32
4.1. DEMOGRAFİK ÖZELLİKLERİN VE LABORATUVAR ÖZELLİKLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI.....	32
4.2. EKO KARDİYO GRAFİK ÖZELLİKLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI	34
5. TARTIŞMA.....	43
6. SONUÇ	48
KAYNAKLAR	49
EKLER	61
Ek-1: Etik Kurul Onayı	
Ek-2: Benzerlik Oranı	

KISALTMALAR

ADMA	Amiloid ilişkili protein amiloidozu
ALT.....	Alanin transaminaz
AST.....	Aspartat aminotransferaz
BDC	Bazal damar çapı
CX.....	Sirkumfleks koroner arterin
DKB	Diyastolik kan Basıncı
EBVY.....	Endotel bağımlı vazodilatör yanıt
EF.....	Ejeksiyon fraksiyonu
E-sigara	Elektronik sigara
FEF % 25	Zorlu ekspiratuar akışın %25
FET	Epikardiyal yağ dokusu kalınlığı
FMD.....	Flow mediated dilatation
GFR.....	Glomerüler filtrasyon hızı
HDL	High dansite lipoprotein
HBA1C	Glikolize hemoglonin
hs-CRP	High sensitive C-reaktif protein
IVKT.....	İzovolumik kasılma süresi
IVRT	İzovolümetrik gevşeme süresi
KAH.....	Koroner arter hastalığı
KAR.....	Koroner akım rezervi
KIMK.....	Karotis intima media kalınlığı
KMD	Kronik mikrovasküler disfonksiyon
KVH.....	Kardiyovasküler hastalıklar
LAD	Left anterior descending
LDL.....	Low dansite lipoprotein
LVOT.....	Sol ventrikül çıkış yolu
MPI	Miyokardiyal performans indeksi
NO.....	nitrik oksit
OKB	Ortalama kan basıncı
PM.....	Parçacıklı madde
PDA	Posterior inen koroner arter
PET	Sistolik kan Basıncı

TAK	Total antioksidan kapasite
TAPSE	Triküspit anüler düzlem sistolik hareketi
TDE.....	Transtorastik doppler ekokardiyografi
TDI.....	Doku Doppler görüntüleme
TG	Trigliserit
TSH.....	Tiroit stimüle edici hormon
VKİ	Vücut kitle indeksi
VTI.....	Hız zaman integrali
VYA.....	Vücut yüzey alanı
WBC	White blood cell
3- HPMA.....	3-hidroksi propil merkaptürik asit

TABLO LİSTESİ

Tablo 4.1:	Demografik özellikler ve laboratuvar parametrelerinin karşılaştırılması.....	33
Tablo 4.2:	Grupların ekokardiyografik parametrelerinin karşılaştırılması	36
Tablo 4.3:	E-Sigara ve tütün sigarası kullanolarda hemodinamik parametreler, endotel disfonksiyon belirteçleri ve laboratuvar parametrelerinin sigara öncesi ve sonrası karşılaştırılması	40
Tablo 4.4:	E-sigara öncesi sonrası nikotin düzeyi farkı endotel disfonksiyon belirteçleri arasındaki ilişkinin korelasyon analizi ile değerdendirmesi	41

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 3.1:	Koroner akım rezervinin ölçümü	28
Şekil 4.1:	Grupların bazal PWV değerlerinin karşılaştırılması	34
Şekil 4.2:	Grupların bazal FMD değerlerinin karşılaştırılması	35
Şekil 4.3:	Grupların bazal KAR değerlerinin karşılaştırılması	35
Şekil 4.4:	E-sigara öncesi ve sonrası ölçülen SKB değerlerinin karşılaştırılması.....	37
Şekil 4.5:	E-sigara öncesi ve sonrası ölçülen kalp hızının karşılaştırılması.....	37
Şekil 4.6:	E-sigara öncesi ve sonrası ölçülen PWV değerlerinin karşılaştırılması.....	38
Şekil 4.7:	E-sigara öncesi ve sonrası ölçülen FMD değerlerinin karşılaştırılması.....	39
Şekil 4.8:	E-sigara öncesi ve sonrası ölçülen KAR değerlerinin karşılaştırılması	39
Şekil 4.9:	E-sigara öncesi sonrası nikotin düzeyi farkı ile KAR değişimi arasındaki ilişkinin korelasyonu	42
Şekil 4.10:	E-sigara öncesi sonrası nikotin düzeyi farkı ile FMD değişimi arasındaki ilişkinin korelasyonu	42
Şekil 5.1:	E-sigara kullananlarda toplam sigara maruziyeti ile KAR arasındaki ilişkinin korelasyonu	44
Şekil 5.2:	Tütün sigara kullananlarda toplam sigara maruziyeti ile KAR arasındaki ilişkinin korelasyonu	44

ÖZET

ELEKTRONİK SİĞARA KULLANIMI İLE SUBKLİNİK ATEROSKLEROZ BELİRTEÇLERİ ARASINDAKİ İLİŞKİ

Tütün sigarası ateroskleroz gelişimi ile ilişkili olduğu ve oksidatif stresi indükleyerek klinik olarak gözlemlenebilen endotel hasarına neden olduğu bilinmektedir. Diğer taraftan tütün sigarasına alternatif olarak üretilen elektronik sigaraların tütün sigarasına göre mikrovasküler disfonksiyon gelişimi açısından daha masum olduğu düşünülmekle birlikte bu konuda yapılan çalışmalar yetersizdir. Prospektif olarak gerçekleştirilen bu çalışmanın birincil amacı; genç bireylerde elektronik sigara kullanımının mikrovasküler disfonksiyonun erken göstergesi olan koroner akım rezevi (KAR) üzerine etkisinin değerlendirilmesidir. Ayrıca elektronik sigaranın arteriyel stiffnes ve sol ventrikül diyastolik fonksiyonları üzerindeki olası akut etkilerini göstermeyi amaçladık.

Çalışmaya tütün sigarası içen 31, elektronik sigara içen 33 ve kontrol grubu olarak 30 kişi dahil edilmiştir. Tütün sigarası içenler ve elektronik sigara içenler için sigara içimi öncesi bazal değerler ve sigara içimi sonrası değerler olmak üzere iki ölçüm alındı, kontrol hastaları için ise sadece bazal ölçümler alındı. Bazal ve adenoazin infüzyonu sonrası koroner diyastolik zirve akım hızları ölçüldü: KAR maksimum (uyarılmış) koroner kan akışı ile başlangıç (dinlenme) kan akışı arasındaki oranı temsil eder. Arteriyel stiffnesin akış aracılı dilatasyon (FMD) ve nabız dalga hızı (PWV) ile değerlendirildi.

Bazal KAR değeri hem tütün hem de elektronik sigara içenlerde kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha düşük bulunmuştur. Ancak elektronik sigara içenler ile tütün sigarası içenler arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır. Hem elektronik hem de tütün sigarası içenlere akut maruziyet sonrası KAR anlamlı olarak azalmıştır.

Elektronik sigara içenlerde akut e-sigara maruziyeti sonrası FMD’de azalma olmakla birlikte istatistiksel anlamlılığa ulaşmamışken; tütün sigarası içenlerde akut tütün sigarası maruziyeti sonrası FMD anlamlı olarak azalmıştır.

Hem elektronik hem de tütün sigarası içenlere akut maruziyet sonrası PWV anlamlı olarak artmıştır. Akut maruziyet sonrası kotinin seviyesindeki artışla KAR arasındaki azalma istatistiksel olarak anlamlı ve negatif korelasyon gösterdi($r = -0.737$; $p < 0.001$).

Elektronik sigaranın tütün sigarasından daha az toksik olduğuna dair kanıtlar olmakla birlikte çalışmamızda akut elektronik sigaraya maruz kalmanın KAR’ı azaltırken, arteriyel sertliği artırdığı, sistolik kan basıncında ve kalp atış hızında artışa neden olduğ u ve plazma total antioksidamn kapasiteyi azalttığı saptanmıştır. Bu minvalde bizim çalışmamız, elektronik sigaranın bilinenin aksine masum olmayabileceğini ve tütün sigarasına benzer riskler taşıyabildiğinin ön kanıtlarını sundu. Ancak elektronik sigaranın kardiyovasküler etkileri ile ilgili daha kapsamlı, uzun soluklu prospektif çalışmalara ihtiyaç olduğ u kuşkusuzdur

Anahtar Kelimeler: Akış aracılı dilatasyon, elektronik sigara, Koroner akım rezervi, nikotinin etkileri

ABSTARCT

THE RELATIONSHIP BETWEEN ELECTRONIC CIGARETTE USE AND SUBCLINIC ATHOSCLEROSIS MARKERS

It is known that tobacco smoking is associated with the development of atherosclerosis and causes clinically observable endothelial damage by inducing oxidative stress. On the other hand, although electronic cigarettes produced as an alternative to tobacco cigarettes are thought to be more innocent in terms of microvascular dysfunction compared to tobacco cigarettes, studies on this subject are insufficient. The primary aim of this prospective study is; Evaluation of the effect of electronic cigarette use on coronary flow reserve (CFR), an early indicator of microvascular dysfunction, in young individuals. We also aimed to show the possible acute effects of electronic cigarettes on arterial stiffness and left ventricular diastolic functions.

31 tobacco smokers, 33 electronic cigarette smokers and 30 control group were included in the study. Two measurements were taken as pre-smoking baseline values and post-smoking values for tobacco smokers and electronic smokers, while only baseline measurements were taken for control patients. Coronary diastolic peak flow velocities were measured after baseline and adenosine infusion: CAR represents the ratio between maximum (stimulated) coronary blood flow and baseline (resting) blood flow. Flow-mediated dilatation of arterial stiffness (FMD) and pulse wave velocity (PWV) were assessed.

Basal CFR value was found to be significantly lower in both tobacco and electronic cigarette smokers compared to the control group. However, no significant difference was found between electronic cigarette smokers and tobacco smokers. CFR was significantly reduced after acute exposure to both electronic and tobacco smokers.

Although there was a decrease in FMD after acute e-cigarette exposure in electronic cigarette smokers, it did not reach statistical significance; FMD was significantly reduced in tobacco smokers after acute exposure to tobacco cigarettes.

PWV was significantly increased after acute exposure to both electronic and tobacco smokers. The decrease between the increase in cotinine level and the CFR after acute exposure showed a statistically significant and negative correlation ($r = -0.737$; $p < 0.001$).

Although there is evidence that electronic cigarettes are less toxic than tobacco cigarettes, it was found in our study that exposure to acute electronic cigarettes decreases CFR, increases arterial stiffness, causes an increase in systolic blood pressure and heart rate, and decreases plasma total antioxidant capacity. In this regard, our study presented preliminary evidence that electronic cigarettes may not be innocent, contrary to popular belief, and that they may carry risks similar to tobacco cigarettes. However, there is no doubt that there is a need for more comprehensive, long-term prospective studies on the cardiovascular effects of electronic cigarettes.

Keywords: Coronary flow reserve, effects of nicotine, electronic cigarette, Flow-mediated dilation,

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Kardiyovasküler hastalıklar (KVH) küresel olarak önde gelen bir ölüm nedenidir ve dünyadaki tüm ölümlerin yaklaşık %32'sinden sorumludur (1). KVH için önemli risk faktörlerinden biri de tütün sigarası içmektir. Tütün sigarası ateroskleroz gelişimi ile ilişkilidir ve oksidatif stresi indüklediği ve klinik olarak gözlemlenebilen endotel hasarına neden olduğu bilinmektedir (2). KVH riskini azaltmak için, başta sigarayı bırakmak olmak üzere önleyici eylemler gereklidir. Sigarayı bırakma, 5 yıl kullanımdan daha erken yapıldığında sigara içenlerde KVH riskini azaltmada oldukça etkilidir (3).

Son yıllarda elektronik sigara, tütün içmeye alternatif olarak pazarlandığı için popülerlik kazandı. Elektronik sigara, yeniden doldurulabilir ön karışım sıvısını (e-sıvı) aerosol haline getiren, pille çalışan bir cihazdır. E-sıvıdaki ana bileşikler, çeşitli konsantrasyonlarda propilen glikol, etilen glikol, gliserol, aromalar ve isteğe bağlı farklı miktarlarda nikotini içerir (4). Üretilen aerosol, kullanıcılar tarafından solunur ve eylem genellikle "vaping" olarak bilinir. 2000'li yılların ortalarında piyasaya sunulduğundan bu yana, dünyanın her yerinden birçok kişi cihazı kullanmaya başladı. Kullanıcılar gençlerden, genç yetişkinlere ve yetişkinlere kadar değişebilir. Amerika Birleşik Devletleri ve Avrupa ülkelerinde yapılan anketlere göre elektronik sigara kullanımı erkeklerde, genç yetişkinlerde, halen sigara içenler ve eski sigara içenler arasında daha yaygındır (5,6). 2011 yılında yapılan bir ankette, 3587 kullanıcının %96'sının elektronik sigarayı, tütün sigarasını azaltma veya bırakma aracı olarak gördüğü tespit edilmiş (7).

Genel olarak sigara içmenin olumsuz etkileri göz önüne alındığında, elektronik sigara kullanmanın sağlık üzerine etkisi de aynı şekilde sorgulanabilir. Ayrıca, çeşitli markaların elektronik sigaralarının e-sıvı, aerosol ve dumanının, tütüne özgü nitrozaminler, aldehit, metaller, uçucu organik bileşikler ve tütün alkaloidleri gibi potansiyel olarak zararlı bileşikler değişken miktarlarda içerdiği bulunmuştur (8).

Elektronik sigara, tamamen güvenli olmasa da, geleneksel sigaralardan daha güvenli bir seçenek olarak kabul edilir (9). Genel popülasyondaki çoğu insan da, elektronik sigara içmenin normal bir sigara içmekten daha az tehlikeli olduğuna inanır. Ancak elektronik sigara kullanımının kalp ve damar sistemine etkisi belirsizliğini korumaktadır.

Bozulmuş endotele bağımlı vazodilatasyon, kan damarı tonusunun anormal düzenlenmesi ve normal endotelyumun çeşitli ateroprotektif etkilerinin kaybıyla sonuçlanan yaygın bir hastalık sürecidir ve artmış kardiyovasküler hastalık riskinin bir belirteci olabilir. Arter sertliği önemli bir kardiyovasküler risk faktörüdür ve tüm nedenlere bağlı ve kardiyovasküler ölümün bağımsız bir göstergesidir (10). Artan aort sertliği indeksi veya aort elastik modülü ve/veya azalmış aort kompliyansı, aterosklerotik sürecin yaygın doğasını yansıtabilir. Ateroskleroz, aortu ve koroner arterleri aynı anda etkileyebileceğinden, aortik stiffness ve distensibilite (genişleyebilme kapasitesi) kardiyovasküler olayları öngördürebilir (11)

Koroner akım rezervi (KAR) bir koroner vazodilatör kullanılarak indüklenen maksimum (uyarılmış) koroner kan akışı ile başlangıç (dinlenme) kan akışı arasındaki oranı temsil eder (12). Transtorasik ekokardiyografi ile değerlendirilen KAR koroner arter hastalığının (KAH) ön görülmesinde oldukça sensitif bir yöntemdir (13). KAH olmayanlarda, bozulmuş KAR mikrovasküler hastalığı öngörmektedir (14). Bugüne kadar elektronik sigaranın kardiyovasküler etkileri üzerine yapılan çalışmalar olmakla birlikte, elektronik sigara içmenin KAR üzerine etkisini araştıran çalışma bulunmamaktadır.

Prospektif olarak gerçekleştirilen bu çalışmanın birincil amacı; genç bireylerde elektronik sigara kullanımının mikrovasküler disfonksiyonun erken göstergesi olan KAR üzerine etkisinin değerlendirilmesidir. Ayrıca elektronik sigaranın brakiyal, karotis vasküler fonksiyonu ve sol ventrikül diyastolik fonksiyonları üzerindeki olası akut etkilerini göstermeyi amaçladı.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. ELEKTRONİK SİGARA (E-SİGARA)

Vape kalemleri, e-purolar veya elektronik sigara cihazları olarak da bilinen elektronik sigaralar, kullanıcı tarafından solunan aromalı sıvı ve nikotin içeren aerosol haline getirilmiş bir karışım içeren elektronik nikotin verme sistemleridir. Elektronik sigaraların kapsamlı çeşitliliği, e-sıvılarda bulunan çeşitli nikotin konsantrasyonlarından, ürün başına çeşitli e-sıvı hacimlerinden, farklı taşıyıcı bileşiklerden, katkı maddelerinden, aromalardan ve pil voltajından kaynaklanır. Tasarımı ne olursa olsun, her e-sigara cihazı, şarj edilebilir bir lityum pil, buharlaşma odası ve bir kartuştan oluşan ortak bir çalışma sistemine sahiptir. Lityum pil, güç merkezi olarak işlev görür; atomizörü içeren buharlaşma odasına bağlanır. Kullanıcı, nikotini akciğerlere iletmek için bir ağızlıktan nefes alır ve hava akışı, ardından atomizörü çalıştıran bir sensörü tetikler. Son olarak atomizer sıvı nikotini küçük bir kartuşta buharlaştırarak akciğerlere iletir (15,16). Tasarımlarıyla ilgili olarak, şu anda piyasada 4 nesil cihaz bulunmaktadır:

Birinci nesil elektronik sigaralar, ağırlıklı olarak yeni e-sigara kullanıcıları tarafından kullanılan “sigara benzeri” cihazlardır; düşük voltajlı bir bataryaya (3,7 V) sahip bir kartomizerden (kartuş ve bir atomizer) yapılmıştır (17).

İkinci nesil elektronik sigaralar, öncelikle daha deneyimli kullanıcılar tarafından kullanılır ve yeniden doldurulabilir bir depo ile birinci nesille kıyasla daha büyük boyuttadır. Pil voltajları ayarlanabilir olup, kullanıcıların vaping sırasında düşük veya yüksek voltaj (3–6 V) kullanmasına izin verir (18).

Üçüncü nesil cihazlar mod olarak da bilinir ve 8 V'ye kadar voltajlarla en büyük boyutta pillere sahiptir (18).

Son olarak, dördüncü ve en yeni nesil elektronik sigaralar, vaping sırasında sıcaklık modülasyonuna izin veren Sub ohm tankları (atomizör bobinlerinin direnci 1 ohm'den az olan cihazlar) ve sıcaklık kontrol cihazlarını içerir. Pod cihazları olarak adlandırılan en yeni nesil elektronik sigaralar, daha küçük, daha zariftir ve önceki nesillerde kullanılan serbest baz nikotin yerine nikotin tuzlarını kullanan e-sıvı ile doldurulmuş pod kartuşları

kullanır. E-sıvı üreticileri tarafından nikotin tuzlarına geçiş, serbest baz nikotine kıyasla daha yüksek konsantrasyonlarda nikotinin daha az tahriş ile solunmasına olanak tanır, çünkü bu nikotin formu benzoik asit ile eşleştirilmiştir ve daha düşük pH'ye sahiptir (19).

2.1.1. Elektronik sigara kullanım yaygınlığı

2007'de piyasaya sürülmesinden bu yana, e-sigaralar tütün sigarası içenler, içmeyenler, hamileler hatta gençler arasında yaygın bir şekilde kullanılmaya başlandı. Satışları 2008'den bu yana 14 kat arttı ve bilim adamlarınca elektronik sigaraların güvenliklerini, kullanım nedenlerini değerlendirme gerekliliğine katkıda bulundu (20,21). Elektronik sigara kullanımı, tüketicilerin yaş grubuna göre değişir. Yetişkinlerde kullanım, son on yılda ABD'li yetişkinlerin %3,8'ini içecek şekilde arttı; bunların yaklaşık %16'sı halen tütün sigarası da içiyor, %22'si ise eski tütün sigarası içicileridir (22). Daha da önemlisi, daha önce hiç sigara içmemiş bireylerin neredeyse %3,2'si e-sigara denemiştir, bu da "neoterik" amaçlar için zararlı kimyasallara maruz kaldığını yansıtmaktadır (22,23).

Aslında, yetişkinler öncelikle e-sigarayı, sigarayı bırakmak için kullanıyorlar çünkü e-sigarayı: (1) nikotin isteğini azaltabilecek daha sağlıklı bir seçim ve (2) yakın çevrelerinde kullanmayanlara daha az zararlı olarak algılıyorlar (24). Yaşlılara gelince, e-sigaraların sigarayı bırakmak veya dumansız politikalardan kaçınmak için kullanıldığı görülüyor (25,26). Gençler arasında e-sigara kullanımı, esas olarak merakları ve e-sıvıların "çekici" aromalı doğası ile bağlantılıdır (24). Bu grubun kullanımda en yüksek artışa sahip olması endişe vericidir; tüm kullanıcıların %5,3'ü ortaokul öğrencisi ve %16'sı lise öğrencisidir. Bu, 2011'den bu yana sırasıyla 9 ve 10 kat artış anlamına geliyor (23). Beyin ancak yirmili yaşların ortalarında tam olarak geliştiğinden, gençlerin nikotine maruz kalması beyin gelişimlerini bozabilir ve nikotin veya kokain gibi diğer uyuşturuculara karşı duyarlılığı artırırken, dikkat ve öğrenmeyi engelleyebilir (27).

Tütün kullanımının bilinen olumsuz sonuçlarına rağmen, birçok hamile kadın, tütüne kıyasla güvenlik algılarına dayalı olarak e-sigara kullanmaya devam etmektedir (28). İronik bir şekilde, nikotinin yeni doğan bebeklerde sigara içmenin olumsuz sağlık sonuçlarına katkıda bulunduğu göz önüne alındığında, e-sigara kullanımı muhtemelen fetüsü nikotine maruz bırakarak bilişsel eksikliklerin azalması ve hatta belki de ani bebek ölümü sendromu gibi olumsuz etkilere yol açacaktır (29,30).

Agresif pazarlama stratejileri, elektronik sigaraların etkinliği ve güvenliği hakkında yanlış bir algı oluşturabilir ve kullanımlarını daha da cesaretlendirebilir. Elektronik sigara kullanımının tüm popülasyonlar arasında artması ve agresif pazarlama stratejileri göz

önüne bulundurulduğunda, özellikle savunmasız popülasyonlarda güvenlik profilinin oluşturulması ve korunmalarını sağlamak için önlemler alınması son derece önemlidir.

2.1.2. Halk sağlığı ve elektronik sigaralar

E-sigaraların uzun vadeli sağlık etkileri insanlarda henüz belgelenmemiştir; ancak, kısa vadeli olumsuz etkiler birkaç çalışma tarafından gösterilmiştir (15,31-33). Bu çalışmalar esas olarak e-sigaraların sitotoksik profiline ve bunların solunum yolu, merkezi sinir sistemi, bağışıklık sistemi ve diğer birkaç sistem üzerindeki etkilerine odaklandı (32-37).

E-sigarlardan çıkan buharlara maruz kalan birincil sistem olduğundan, bildirilen sağlık etkilerinin çoğu pulmoner yol üzerinde toplanmıştır. Yakın tarihli klinik ve hayvan çalışmaları, (aktif veya pasif) e-buharların/e-sigaraların bronkospazm ve öksürüğe ek olarak hem üst hem de alt solunum yollarında tahrişe neden olabileceğini göstermiştir; bunun yanında, oksidatif stres yoluyla inflamatuvar reaksiyonlar zincirini tetikleyebilir (38,39). Diğer sistemler üzerindeki etkilere gelince, e-sigaralar farelerde bağışıklık sisteminin etkinliğini de azaltır, bu da influenza A ve Streptococcus pnömonisi ile enfeksiyona karşı yatkınlığın artmasına neden olur. Merkezi sinir sistemine gelince, e-sigaralar ruh halini, öğrenme yeteneklerini, hafızayı etkileyen beyin fonksiyonlarını değiştirebilir ve hatta hem insanlarda hem de hayvanlarda uyuşturucu bağımlılığına neden olabilir. E-sigaralar ayrıca doğrudan nöronlara zarar verebilir ve titreme ve kas spazmlarına neden olabilir (40-42).

Çoğunlukla akciğerlerde, ağızda ve boğazda kendini gösteren kanserojenlik, e-sigaranın olumsuz sağlık profilinin bir başka önemli yönüdür; bu, nitrozaminler, propilen-glikol (e-sıvılardaki ana taşıyıcı) ve hatta bazı tatlandırıcı maddelerle bağlantılı olabilir (36,37). Yakın tarihli bir çalışma, propilen glikolün ısıtılıp buharlaştırıldıktan sonra 2B sınıfı kanserojen olan propilen okside dönüşebileceğini göstermiştir. Ayrıca, e-sıvıya maruz kalmanın, insan embriyonik kök hücreleri ve fare nöral kök hücreleri üzerinde doğrudan sitotoksik bir etki gösterdiği ve hamile kadınlar için potansiyel bir zararı vurguladığı bulunmuştur. Diğer olumsuz etkiler mide bulantısı, kusma ve kontakt dermatit ile göz, ağız ve boğaz tahrişini içerir (38).

2.1.3. Elektronik sigaranın pulmoner sisteme etkileri

Elektronik sigara buharında bulunan kimyasalların çoğu, kullanıcının akciğerlerine ve solunum yollarına doğrudan temas eder. Bu kimyasallar, akciğer yüzeyinden geçerek

kan dolaşımına geçebilir, vasküler endotelial hücreleri etkileyebilir ve ardından farklı organ sistemlerine dağılabilir. Bu nedenle, bugüne kadar yayınlanan araştırma çalışmalarının büyük bir kısmı, e-sigara aerosollerinin pulmoner sistem üzerindeki doğrudan etkilerine odaklanmıştır. Elektronik sigara cihazları yeni bir fenomen olduğundan, insanlardaki verilerin çoğu kesitsel çalışmalarla değerlendirilen akut (saatlerden günlere) veya subakut (haftalardan aylara) maruziyetlere aittir. Bu nedenle, vapingin akciğer fonksiyonu üzerindeki kronik etkilerini anlamak ve tanımlamak için hayvan çalışmalarına başvurulmak gerekmektedir. E-sigara aerosolünün kimyasal profili, nikotin dışında geleneksel tütün dumanından farklıdır ve bu nedenle e-sigara kullanımının geleneksel tütünden farklı etkileri olması muhtemeldir.

İnsan üzerinde yapılan araştırmalar, e-sigara aerosollerine kısa süreli maruziyetin hava yolu akış direncini artırabileceğini göstermiştir. Örneğin, bir çalışmada, e-sigara buharına 5 dakika maruz kalan katılımcıların impuls osilometri testi sonuçlarında hava yolu direncinde artış olduğu görülmüştür. (33). Ayrıca, e-sigara aerosollerinin hem nikotinli hem de nikotinsiz versiyonlarının 30 dakika solunmasıyla, ekshalasyon sonrası nitrik oksit fraksiyonunu arttığı ve vital kapasiteyi azaldığı gösterilmiştir, bu da nikotin dışı kimyasalların akciğer fonksiyonu üzerinde ani etkilerini olabileceğinin düşündürmektedir (43).

Bazı çalışmalarda e-sigara aerosollerinin sigara içmeyen kişiler üzerinde kısa süreli ve akut inhalasyon sonrasında akciğer fonksiyonlarında belirgin değişikliklere rastlanmadığını göstermiştir. Örneğin, bir araştırmalar e-sigara aerosollerinin 30-60 dakika süreyle sigara içmeyen bireyler tarafından inhalasyonunun, spirometri ile ölçülen akciğer fonksiyonlarında anlamlı bir değişiklik oluşturmadığını bulmuştur. Bu çalışmalar, kısa süreli e-sigara kullanımının sağlıklı bireylerin akciğer fonksiyonları üzerinde hemen gözlemlenebilir etkilere neden olmadığını göstermektedir. (43). Ancak Ferrari ve arkadaşlarının sigara içenlerde yaptığı bir araştırmada nikotinsiz bir e-sigaraya 5 dakika süreyle maruz kalmanın, geleneksel tütün dumanında görülene benzer şekilde FEV1 ve FEF25'te düşüşlere yol açtığını belirlemişlerdir (44).

Chaumont ve ark. süreli e-sigara bırakmanın solunum fonksiyonları üzerindeki etkisini değerlendirmek için farklı bir yaklaşım benimsedi. Akut olarak 5 gün süreyle elektronik sigaranın kesilmesinin zorlu ekspiratuar akışın %25 (FEF %25) artmasına yol açtığını buldular, bu da elektronik sigaranın kesilmesine bağlı olarak hava yolu direnci azalmasını ve akciğer fonksiyonunda iyileşme olduğunu düşündürdü. Çalışmalar, e-sigara

buharına kısa süreli maruz kalmanın bile, kesilmesiyle tersine çevrilebilecek, artan hava yolu direncine ve iltihaplanmaya yol açtığını göstermektedir (45).

Moleküler düzeydeki etkileri değerlendirmek için, Staudt ve ark. hiç sigara içmeyen 10 sağlıklı kişiden nikotin içeren e-sigara aerosollerine akut maruz kalmadan önce ve kaldıktan sonra kan numuneleri aldı ve e-sigara aerosollerine maruz kaldıktan sonra önemli ölçüde daha yüksek endotelial mikropartikül seviyeleri buldu (46). Gen ekspresyon profilleri, küçük hava yolu epiteli ve alveolar makrofajlardan edilen mRNA dizilimi ile değerlendirildi ve e-sigara kullanıcılarında, en önemli ve iyi karakterize edilmiş tümör baskılayıcı genlerden olan p53'e bağlı sinyal aktivasyonunun değiştiği bulundu (47). Ayrıca e-sigara aerosollerine sınırlı, akut maruz kalmanın bile küçük hava yolu epiteli, alveolar makrofajlar ve akciğer kılcal damar endoteli biyolojisini düzensizleştirdiğini gösterilmiştir. Pulmoner hücrelerdeki bu değişiklikler, kronik obstrüktif akciğer hastalığı ve interstisyel akciğer hastalıkları gibi akciğer patolojisinin gelişimine işaret eder.

Astımı olan veya olmayan, yanıcı sigara içen kişilerde e-sigara kullanımının ani solunum etkileri araştırılmış ve 5 dakikalık tek bir e-sigara kullanımının solunum mekaniği üzerinde etkileri olduğunu belirlemiştir. Bu fizyolojik ve inflamatuvar etkiler astımlılarda daha belirgin saptanmıştır, bu da e-sigara aerosollerinde içindeki 100'den fazla kimyasalın solunmasının astımlı olmayan hava yollarına kıyasla astımlı hava yolları üzerinde daha fazla zararlı etkiye sahip olduğunu düşündürüyor (48).

Genel olarak, insanlar üzerinde yapılan akut ve subakut e-sigara maruziyeti ve kullanımına ilişkin çalışmalar, elektronik sigaranın hem astımı hem de kronik obstrüktif akciğer hastalığını kötüleştireceğini, küçük hava yollarında patolojik değişikliklere neden olacağını ve akciğerde doğal bağışıklığı etkileceğini düşündürmektedir. Elektronik sigaranın neden olduğu bu klinik ve fizyolojik etkiler, geleneksel tütünde görülenlerden daha az olabilir, ancak literatürde yalnızca akut ve subakut döneme yönelik çalışmalar olduğundan, kapsamlı bir sonuç çıkarabilmek için daha fazla çalışmaya, özellikle uzun soluklu çalışmalara ihtiyaç olduğu açıktır. E-sigaralar geleneksel tütün içiminin ayak izlerini takip ederse, kullanımla birlikte derin fizyolojik değişikliklerin meydana gelmesi yıllar hatta on yıllar alabilir. Bununla birlikte, akut ve subakut maruziyetlerdeki fizyolojik değişikliklerin belirgin olması, e-sigaraya uzun süreli maruziyetin kronik süreçte önemli fizyolojik değişikliklere neden olacağını açıkça ortaya koymaktadır.

2.1.4. Elektronik sigaranın kardiyovasküler sistem üzerine etkisi

Kardiyovasküler hastalık, sigara içenler arasında başlıca ölüm nedenidir ve sigara içmek Amerika Birleşik Devletleri'nde her yıl kalp hastalığına bağlı ölümlerin yaklaşık %30'undan sorumludur (49). Sigara içenler, bırakmalarına yardımcı olacak daha güvenli alternatifler düşündükçe, kısmen "daha düşük" zararlı bileşenlere sahip oldukları için e-sigara kullanmaya başladılar (24). Bununla birlikte e-sigara ile ilgili çıkarımda bulunmadan önce, kardiyovasküler sistemin yüksek "hassasiyeti" ve tütün maruziyeti ile kardiyovasküler hastalık gelişimi arasında doğrusal olmayan bir doz-yanıt ilişkisinin mevcudiyeti göz önünde bulundurulmalıdır. Bu bağlamda, tütün sigarasındaki zararlı bileşenlerin çoğunun elektronik sigarada olmaması ya da daha düşük dozda olması elektronik sigaraların daha az zararlı olacağı anlamına gelmez. Tersine, toksik maddelere maruz kalma, mutlaka olumsuz bir sağlık etkisine dönüşmeyebilir (50). Bu nedenle, özellikle bu alandaki sınırlı çalışmalar ve/veya tartışmalı bulguları göz önüne alındığında, e-sigaranın kardiyovasküler sistem üzerindeki kısa ve uzun vadeli güvenliğini değerlendirmek çok önemlidir.

Çeşitli çalışmalar, e-sigara kullanımının kalp atış hızı ve kan basıncı gibi hemodinamik verileri akut ve olumsuz (artmış) yönde etkilediğini göstermektedir. Bu bağlamda Andrea ve arkadaşlarının yaptığı bir araştırmada, tütün sigara tiryakilerinin, e-sigara maruz bırakılması sonrası kalp atım sayısının aniden arttığını gösterdiler. Ek olarak, Yan ve arkadaşları, e-sigaraların sigara içenlerde hem diyastolik kan basıncını hem de kalp atış hızını artırdığını, ancak tütün sigaralarına kıyasla bu artışın daha az olduğunu saptadılar (51-54).

Ayrıca kardiyovasküler hastalık patogenezinde önemli rol oynayan endotel hücre disfonksiyonu ve oksidatif stresin e-sigara ile tek kullanımda bile ilişkili olduğu ancak etkinin tütün sigarası içimine kıyasla daha az belirgin olduğu bulundu (55,56). Öte yandan, sigara içmeye kıyasla, e-sigara kullanımı, akut endotel fonksiyon bozukluğuna ve/veya vasküler hasarlanmaya atfedilebilecek dolaşımdaki endotelial progenitor hücrelerin sayısında karşılaştırılabilir ve hızlı bir artışa neden olmuştur (57).

Trombositlerin kardiyovasküler hastalıkların, özellikle tromboz ve ateroskleroz gelişiminde kilit oyuncular olduğu bilinmektedir. Bu bağlamda e-sigaraya maruz bırakılmış sağlıklı gönüllülerde, e sigara buharı ekstratlarının trombosit fonksiyonları üzerindeki etkilerinin invitro olarak değerlendirildiği bir çalışmada, e-sigara buharı

ekstratlarına maruz bırakılmış trombosit hücrelerinde adezyon ve agregasyonun arttığı gösterilmiştir (58).

Alternatif olarak, bazı çalışmalar kısa süreli e-sigara maruziyetinin kardiyovasküler bir zararı olmadığını göstermiştir (59-61). Bu çalışmalarda, e-sigaraya kısa süreli maruz kalmanın koroner dolaşım, miyokardiyal fonksiyonlar ve arter sertliği üzerinde akut bir etkisi olmadığını da göstermiştir (59,60). Başka bir çalışmada da benzer şekilde, e-sigara kullanımından sonra sigara içenlerin kalp hızlarında önemli bir değişiklik oluşturmadığı sonucuna ulaşılmıştır (62). Bahsi geçen çalışma, bulgularındaki bu tutarsızlıklar, vaping topografyası (inhalasyon süresi ve inhale hacmin büyüklüğü gibi) ve kullanıcı deneyimindeki farklılıklara bağlı olabilir. Çünkü daha uzun inhalasyon süresi veya daha büyük inhalasyon hacim daha fazla aerosol maruz kalma olasılığı artar. Bu faktörler e-sigara kullanımının sağlık etkilerini belirlemede kritik öneme sahiptir (51,63). Sonuçlardaki tutarsızlık, kullanıcının deneyimi ve elektronik sigara topografisi dışında, örneklem büyüklüğü, çalışma grupları (eski sigara içenler ve içmeyenler), maruziyetin doğası (akut ve uzun süreli) ve çok çeşitli e-sigara türlerindeki farklılıklara atfedilebilir. Ayrıca, çok farklı türde elektronik sigara olması da e-sigara kullanımının kardiyovasküler sağlık sonuçlarına ilişkin bağlayıcı sonuçlar çıkarmayı zorlaştırıyor. E-sigara kullanımının uzun vadeli etkileri ve bunların kardiyovasküler sistem üzerindeki etkilerini gösterdikleri mekanizma(lar) araştırılmamıştır.

Bazı çalışmalar, e-sigara kullanımının tütüne göre daha güvenli bir alternatif olabileceği fikrini destekleyip teşvik etse de, bu cihazların kamu güvenliğini, e-sigara kullanan kişinin yakınlarında bulunan, kullanıcı olmayan kişilerde ikinci el elektronik sigaraya/maruziyete bağlı etkilerini için dikkate almak (ve ele almak) önemlidir (64,65). Tütün dumanına ikinci el ve hatta üçüncü el maruz kalmanın kardiyovasküler sistem de dahil toksisiteye neden olabileceği göz önüne alınarak, e-sigara kullanımının ikinci el ve üçüncü el buhar kaynağı mı olup olmadığı araştırıldı. Çalışmalar, e-sigara kullanımının emisyonlu bir cihaz olmadığına dair önemli kanıtlar sağladı; kapalı mekanlarda elektronik sigara kullanılması durumunda, bu zararlı maddelerin konsantrasyonunun arttığı ve dolayısıyla iç hava kalitesini olumsuz yönde etkilediği saptandı. Spesifik olarak, e-sigara vapinginin potansiyel olarak zararlı çeşitli bileşenleri serbest bıraktığı bulundu (66-68).

2.1.5. E-sigara bileşenlerinin kardiyovasküler sistem üzerindeki etkisi

Elektronik sigaranın özellikle kardiyovasküler sistem üzerindeki etkilerine ilişkin sınırlı sayıda çalışması bulunmaktadır. E-sıvılar ve e-buharlar, çeşitli biyolojik sistemleri

etkileyen çok sayıda zararlı kimyasalları içerisinde barındırmaktadır. Bu toksik maddelerin bazılarının e-sigara aerosollerindeki seviyelerinin, tütün dumanındakinden daha düşük olduğu iddia edilmektedir. Örneğin, çeşitli çalışmalar, e-sigara kullanımının yanıcı sigaraya kıyasla daha düşük uçucu organik bileşik seviyelerine yol açtığını göstermiştir (69-71). Özellikle, e-sigara kimyasallarının seviyelerinin çalışmalar arasındaki farklılıkları, piyasadaki geniş ürün yelpazesine, farklı nikotin konsantrasyonlarına, çalışma tasarımlarına, vaping tekniklerine (pufing topografisi) ve kullanıcı deneyimlerine atfedilebileceği düşünülmektedir (38). Bununla birlikte, çoğu çalışma e-sigara likitlerinde ve/veya buharlarında karbonil bileşikler, nikotin ve partikül madde varlığını desteklemektedir (15,31).

2.1.6. Nikotinin kardiyovasküler sistem üzerindeki etkisi

Çoğu sigara ürününün ana bileşeni olan nikotin, oral mukoza, akciğerler, deri veya bağırsak gibi çeşitli yollardan emilebilen güçlü bir alkaloid olarak kabul edilir (72). Emilimden sonra, nikotin karaciğer tarafından metabolitlerinden biri olarak kotinine metabolize edilir. Çoğu e-sıvı, 0 ile 36,6 mg/mL arasında değişen konsantrasyonlarda nikotin içerir (73). İlginç bir şekilde, birkaç e-sigara markasının nikotin konsantrasyonunu yanlış bir şekilde etiketlediği ve aslında bazı "nikotinsiz" markaların nikotin içerdiği bildirildi (74). Beklendiği gibi, daha yüksek nikotin konsantrasyonlarına sahip e-sıvılar, daha düşük konsantrasyonlara sahip olanlardan daha fazla nikotin sağlar (75).

İnsan vücuduna iletilen nikotin miktarı, kullanılan cihazın türü gibi faktörlerden etkilenir (63). Bu nedenle, birinci nesil e-sigaralar üzerine yapılan araştırmalar, yeni nesil cihazların (yüksek kapasiteli bir pille donatılmış) aksine, kan dolaşımına düşük konsantrasyonlarda nikotin verildiğini bildirmiştir (76). Farsalinos ve arkadaşları, yeni nesil e-sigaraların birinci nesil cihazlara göre nikotin iletiminde %35 ila %72'lik bir artış gösterdiğini buldular (18). Ayrıca, araştırmalar konvansiyonel sigaraların daha hızlı ve %60 ila %80 oranında daha yüksek plazma nikotin seviyelerine yol açtığını gösterse de, e-sigara vapingi, özellikle vaping topografyasını ayarlayabilen cihazlarla deneyimli sigara içenlerde karşılaştırılabilir seviyelerde nikotin iletimine neden olabilir (76-79). Ancak e-sigara kullanıcılarının bu seviyelere ulaşması daha uzun zaman almaktadır (80). Ana metabolitlerden biri olan ve nikotinin miktarının belirteci olarak kabul edilen kotininin hem e-sigara kullanıcılarında hem de geleneksel sigara içenlerde sigara içimiyle tutarlı olarak tükürük ve plazma seviyeleri bildirilmiştir (81,82). Bu çalışmalar e-sigara kullanımının insan vücuduna artan nikotin iletimi ile sonuçlandığı fikrini desteklemektedir.

Geleneksel sigaralarla ile yapılan araştırmalar, nikotinin sigara içenlerde akut koroner hastalık, kan basıncı yüksekliliği ve kalp yetmezliği gelişimi dahil olmak üzere kardiyovasküler hastalık riskini artırdığını gösterdi (56,83,84). Nikotinin trombogenez üzerine etkileri araştırmacılar arasında tartışma konusu olmaya devam etmektedir. Bazı araştırmalar nikotinin trombogenezini artırdığını ne sürerken, diğer araştırmacılar azaldığını veya etkilenmediğini ne sürüyor; ancak bu tutarsızlığın, kullanılan nikotin dozu, verilif yolu ve trombosit fonksiyonunu ölçmek için kullanılan yönteme bağlanabileceği göz önünde bulundurulmalıdır (85-90). Ek olarak, nikotinin tromboz riskini artıran endotel disfonksiyonu, anjiyogenez, inflamasyon ve lipogenezini indüklediği tespit edilmiştir (91-93).

Tersine ve ilginç bir şekilde, nikotin replasman tedavisinden verilen nikotinin artmış kardiyovasküler hastalık riski artışı ile ilişkili olmadığı bulundu (83). Bu bulgu, standartlaştırılmış nikotin replasman tedavisinde, nikotin dozunun kısa bir süre içinde azaltılmasına dayanan doz verme sistemine bağlanabilir. Bu sonuçlar, nikotinin kardiyovasküler sistem üzerine etkilerinin, verilen doza ve dağılım kinetiğine bağlı olduğu göstermektedir (94-96).

E-sigara ile insan vücuduna nikotin iletiminin farmakokinetiğinin, hem büyüklük hem de zirve seviyelerine ulaşma hızı açısından tütün içmekten farklı göründüğü göz önüne alındığında, "e-vaped" nikotinin kardiyovasküler sistem üzerinde bir etkisinin olup olmadığını değerlendirmek önemlidir. Ne yazık ki, e-sigaranın nikotin etkileri üzerine yapılan çalışmalar sınırlı ve tartışmalıdır. D'Ruiz ve arkadaşları tarafından yapılan bir araştırma, (farklı markalarda) e-sigara kullandıktan sonra kalp atış hızında bir artışa işaret etti ve bu, plazma nikotin seviyelerindeki artışla ilişkiliydi. Bu, e-sigara kullanıcılarında hem kalp atış hızının hem de plazma nikotinin ilk nefesten 5 dakika sonra ve doğaçlama periyodunun 1 saati boyunca yükseldiği bulgularıyla tutarlıdır (53). Ayrı bir çalışmada, e-sigara kullanıcılarında kalp atış hızında herhangi bir değişiklik bulunmadı ve nikotin plazma seviyelerinde herhangi bir artış gözlenmedi. Bununla birlikte, ilişkilendirme araştırmalarına göre bu nedensellik, nikotin konsantrasyonu ile insan hemodinamiği arasında doğrudan bir neden-sonuç ilişkisi sağlamaz.

Bu kavram, e-buhar ekstraktlarına maruz kalma üzerine insan trombositlerinin artan aktivitesinin nikotinden bağımsız olduğunu gösteren, Rubenstein ve arkadaşları tarafından yakın zamanda yapılan bir in vitro çalışma ile tutarlı görünmektedir. Elektronik sigaralar tarafından iletilen nikotinin kardiyovasküler sistem üzerindeki kısa ve uzun vadeli etkilerini ele almak ve daha iyi anlamak için daha fazla araştırmaya ihtiyaç vardır.

Elektronik sigara içenlerin plazmasında bulunan nikotin konsantrasyonlarının, özellikle gençlerde nikotin bağımlılığı oluşturacak ve sürdürecekt kadar yüksek olduğu göz önüne alındığında, e-sigara ile ilgili ek kaygılar arasında nikotin bağımlılığı ve toksisitesi de yer almaktadır. Bu, birçok ergenin neden yetişkinliklerinde tütün içmeye geçtiğini veya elektronik sigarayı kolayca bırakmadıklarını açıklayabilir (27). Nikotine pasif maruz kalma (kullanmayanlar) için de endişeler vardır; e-buharların bir nikotin kontaminasyonu kaynağı olduğuna dair önemli kanıtlar vardır (82). Gerçekten de, iç mekan hava kalitesinin incelenmesi sonrasında, havadaki nikotin konsantrasyonlarında önemli bir artış olduğunu ortaya çıkarıldı; bu durum e-sigara kullanmayanların plazma ve tükürüklerindeki nikotin seviyelerindeki artışla orantılıydı (71).

Bu sonuçlarla uyumlu olarak, e-sigara kullanıcıları ile yaşayan ve kullanmayanlarda tükürük kotinin konsantrasyonlarının yükseldiği bulundu (98). Buna ek olarak, e-sigara kullanıcılarının evlerinin yüzeylerinde saptanabilir miktarda nikotin bulundu, bu da üçüncü el maruziyet için potansiyel bir risk olduğunu düşündürmektedir. (99). Tüm bu veriler ışığında e-sigara ile e-buharlarına pasif maruziyetin, tütün dumanından kaynaklı nikotin düzeyine benzer ya da daha düşük olduğu konusu bir kenarda tutulsa da özellikle hassas popülasyonlarda e-sigara ile kaynaklı nikotinin, ikinci ya da üçüncü el nikotin kaynağı olduğu tartışmasıdır.

2.1.7. Karbonil bileşiklerinin kardiyovasküler sistem üzerindeki etkisi

Elektronik sigaralar, nikotine ek olarak, karboniller gibi potansiyel olarak zararlı başka bileşenler de yayar; buna propilen glikol ve gliserolün (e-sıvılarda en yaygın kullanılan çözücüler) termal bozunmasından kaynaklanan formaldehit, asetaldehit ve akrolein gibi aldehitler dahildir (69,100,101).

Yeni nesil e-sigara ile, nikotin iletiminde olduğu gibi, sigara ile karşılaştırılabilir karbonil seviyelerine yol açtığı bildirilmektedir (voltage bağı) (102). Bu bağlamda, bazı araştırmalar da aldehit seviyelerinin "yüksek voltaj" veya "kuru puf" koşullarında, son çalışmalarda ise normal üfleme koşullarında bile varlıklarını doğruladı (103). İlginç bir şekilde, akrolein metaboliti 3-hidroksi propil merkaptürik asit (3-HPMA) düzeylerinin e-sigara içenlerden alınan idrar numunelerinde sigara içmeyenlerle karşılaştırıldığında yükseldiği bulundu ve bu da e-sigara ile sistemik etkisini doğruladı. Bununla birlikte, tütün içenler e-sigara ile geçtiğinde 3-HPMA seviyeleri %83 oranında azalmış ve sigara ile bırakanlarda gözlenen seviyelere benzer olmuştur (104). Bahsi geçen aldehitlerin varlığı; önemli bir sağlık sorunu; Aslında formaldehit, Uluslararası Kanser

Araştırma Ajansı tarafından kanserojen, asetaldehit ise potansiyel kanserojen olarak sınıflandırılmıştır (105).

Hayvan çalışmaları, sitotoksik etkilerinin yanı sıra, aldehitlerin çeşitli olumsuz kardiyovasküler etkiler sergilediğini öne sürmektedir (106-108). E-sigara aldehitlerinin insan kardiyovasküler sistemi üzerindeki etkilerini değerlendiren yeterli klinik çalışma bulunmadığı göz önüne alındığında, e-sigara aldehitlerinin etkilerini değerlendirme için laboratuvar ve hayvan çalışmalarına dayanarak tahminde bulunabiliriz. Bu bağlamda, hayvan çalışmaları formaldehite maruz kalmanın sempatik sinir aktivitesiyle kalp atış hızını değiştirdiğini ve ayrıca kan basıncını ve kardiyak kontraktiliteyi değiştirdiğini ortaya koydu (108,109). Ek olarak, formaldehitin subakut ve kronik inhalasyonu kardiyak oksidatif stres ile ilişkilendirildi ve sonuç olarak kardiyak hücre hasarına neden olduğu gösterildi (110).

Trombositlerle ilgili olarak, formaldehit gazına maruz bırakılan farelerde toplam trombosit sayısının önemli ölçüde arttığı gösterilmiştir; bu etki, trombositlerin hemostazdaki önemi ve trombotik bozukluklardaki rolleri bağlamında değerlendirilmelidir (106).

Asetaldehite gelince, hayvanlarda semptomimetik etkisine atfedilebilecek değişken dozların inhalasyonunu takiben yüksek kan basıncı ve kalp atış hızı rapor edildi (111,112). Bu çalışmalarda kullanılan formaldehit ve asetaldehit konsantrasyonlarının e-sigara tarafından üretilen seviyelerle karşılaştırılabilir olması dikkat çekicidir.

Toplu olarak yapılan çalışmalar, gerçek hayattaki e-sigara ortamlarında kronik maruziyetin kardiyovasküler sonuçlarına odaklanan gelecek ve daha ileri çalışmalar için bir temel oluşturabilecek şekilde aldehitlere maruz kalmanın potansiyel zararını açıkça ortaya koymaktadır.

Sigara ve diğer kaynaklardan diğer karbonil olan akroleine maruz kalma, çok çeşitli kardiyovasküler toksisite ile ilişkilidir (113). Bu nedenle, yalnızca 3 ppm akroleinin solunması bir hayvan modelinde sistolik, diyastolik ve ortalama arteriyel kan basıncında artışa neden olmuştur (114). Ayrıca, akrolein aracılı otonomik dengesizlik, sıçanlarda aritmi gelişme riskinde artışa neden olmuştur (115). Ek olarak, akroleinin doğrudan miyokardiyal disfonksiyonu ve kardiyomiyopatiyi indükleyebileceği öne sürülmüştür (116).

Akrolein kaynaklı kardiyotoksitenin mekanizmalarına gelince, şimdiye kadar ileri sürülenlerden bazıları şunlardır: miyokardiyal protein-akrolein eklentisinin oluşumu, oksidatif stres sinyalinin indüklenmesi, proinflamatuvar sitokinlerin sentezinin artması ve kardiyoprotektif sinyalin inhibisyonu (117)

Damar sistemi üzerindeki olumsuz etkilerine paralel olarak akrolein, vasküler onarım kapasitesini bozarak vasküler hasarlanmaya neden olabileceği gibi, diğerlerinin yanı sıra endotel disfonksiyonu, dislipidemi ve trombosit aktivasyonunun olası bir sonucu olan tromboz ve ateroskleroz riskini artırabileceği ileri sürülmüştür (118-120). Ayrıca Sithu ve arkadaşları, akrolein sıvısından veya tütün dumanından üretilen akrolein buharının solunmasının farelerde protrombotik bir fenotiple sonuçlandığını buldu. Akut (5 ppm, 6 saat) veya subkronik (6 saat/gün için 1 ppm 4 gün boyunca) kaynağı ne olursa olsun akrolein maruziyeti, trombosit aktivasyonunu ve agregasyonunu indüklemiştir (121). Ek olarak, trombositlerde akrolein-protein eklentisinde bir artış gözlenmiştir, bu da bunun sistemik olarak taşındığını ve trombositler üzerinde doğrudan bir etki gösterdiğini düşündürmektedir. Bu düşüncüyü desteklemek için, bir insan çalışması, artmış kardiyovasküler hastalık riskine ek olarak, akrolein metaboliti (yani 3-HPMA) ve trombosit-lökosit agregatları seviyeleri arasında bir korelasyon ortaya koydu (122). Literatürde bildirilen ortalama 120 puf/gün temelinde, e-sigara kullanıcılarının günde yaydığı hesaplanan akrolein düzeylerinin 0,00792 ile 8,94 ppm/gün arasında değiştiği bulunmuştur (123-125). Zararlı kardiyovasküler seviyeleri bu aralığa düştüğü için, e-sigarlardan yayılan akrolein benzer zararlar verebilir ve bu da soruşturmaya değer bir durumdur.

2.1.8. E-sigaradaki partikül maddelerin kardiyovasküler sistem üzerine etkisi

E-sigara kullanımıyla ilgili bir başka sağlık sorunu da, havada asılı duran katı ve sıvı parçacıkları temsil eden, parçacıklı madde (PM) olarak bilinen ince ve çok ince parçacıkların üretilmesidir.

Çapı 2,5 mikrometre veya daha küçük olan parçacıkları içeren PM_{2.5}, küçük boyutlarından dolayı hava yollarına kolayca nüfuz etmelerini ve dolaşıma ulaşmalarını sağlayarak, solunum ve kardiyovasküler sistemler için potansiyel bir tehlikeye neden olmalarını sağlar (126). Birkaç çalışma, e-sigara buharlarındaki varlıklarını değerlendirdi ve önemli düzeyde PM_{2.5}'in gerçekten de e-sigara kullanıcıları tarafından bulunduğu sonucuna varıldı (58) E-buharlarda yayılan PM'deki parçacık sayısı ve boyut dağılımının e-

sıvıya, nikotin konsantrasyonuna ve şişirme topografisine bağı olarak değıştiğı ve tütün dumanından üretilenlerle karşılaştırılabilir olduğı bulundu (127).

Neredeyse gerçek yaşam ortamlarına benzeyen kontrollü koşullar altında yürütölen birkaç çalışma, insan denekler tarafından e-sigara tüketilen odalarda ve/veya deney odalarında PM2.5 konsantrasyonlarında önemli bir artış olduğına ortaya koydu (71,129). Öte yandan, evlerde PM2.5 seviyesinin e-sigara kullanıcılarındaki oranı, geleneksel sigara kullanıcılarının evlerindekiyle kıyasla %95 daha düşüktü (68). Toplu olarak, bu araştırmalar, e-sigara kullanıcılarının gerçekten de PM2.5 soluduklarına, dolayısıyla kendilerini ve kullanmayanları sağılık riskleri altına soktuklarına dair kanıtlar sunuyor.

Epidemiyolojik ve klinik çalışmalar, insanın PM2.5'e maruz kalması ile kardiyovasküler hastalık geliştirme riski arasında güçlü bir ilişki olduğına göstermektedir. Spesifik olarak, bu çalışmalar ortam hava kirliliğınden ve/veya tütün içmekten kaynaklanan PM2.5'e maruz kalmanın hipertansiyon, koroner arter hastalığı, miyokard enfarktüsü, ateroskleroz, aritmi, ve ayrıca ölüm görelili riskle bağlantılı olduğına göstermiştir (130-136). Ateroskleroz riskinin PM2.5 ortam havasına uzun süre maruz kalmayla arttığı ve yaşlı, kadın ve sigara içmeyen katılımcılarda daha yüksek olduğı bildirilmiştir (137). Bu da özel popölasyonların duyarlılığına altını çizmektedir. Bu görüş, kardiyovasküler hastalık öyküsü olan yaşlı popölasyonun yalnızca 28 gün boyunca PM2.5'e maruz kalmasının, daha yüksek istirahat serebrovasküler direnç ve ortalama arteriyel kan basıncı artışı ile ilişkili olduğına bildiren raporlarla tutarlıdır (138).

Yukarıda belirtilen etkilerin altında yatan fizyomoleküler mekanizmalar, doğrudan ve dolaylı yol olarak ikiye ayrılır. Doğrudan yola e-sigara PM2.5'in sistemik dolaşıma verilmesine aracılık eder ve böylece birden çok organı hedef alır. Bu yolla, PM2.5'in kalsiyum regölasyonunu ve diğeri iyon kanalları etkilemesi durumunda miyokardiyal kontrasyonu bozabildiğı gibi aritmilere de neden olabilir (139). Diğeri taraftan PM2.5 lokal olarak inflamasyona ve oksidatif strese yol açarak trombüs oluşumu ve vasküler disfonksiyona neden olabilir (140-142). Dolaylı yolla ilgili olarak, PM2.5'in neden olduğı kardiyovasküler toksisite direkt yola benzer şekilde olur. Şöyle ki, bu moleköl inflamatuvar yanıtların gelişimini ve otonom sinir sisteminin modölasyonu değıştirmek suretiyle kardiyovasküler sistem üzerinde etkili olurlar(143). Bu bağlamda, PM2.5'in alveoller üzerinde birikmesi, bir dizi proinflamatuvar mediyatörin, vazoaaktif moleküllerin ve reaktif oksijen türlerinin dolaşıma salınmasını tetiklediğı saptanmıştır. Bunlar daha sonra vasküler bütönlüğü etkileyecek ve trombojenezi indükleyecektir (142). Otonom sinir sisteminin PM2.5 modölasyonuna gelince, kalp hızında artışa neden olmasının yanında

vazokonstriksiyona da yol açarak tromboz oluşumu ve aritmi gelişme riskini artıracaktır (144).

Daha da önemlisi, PM maruziyeti ile kardiyovasküler mortalite arasındaki doz-yanıt ilişkisinin de lineer olmadığı ve düşük seviyelere maruz kalmanın bir sonucu olarak olumsuz bir kardiyovasküler sonuç meydana gelebileceği bulunmuştur (145). İlginç bir şekilde, PM_{2.5}, üçüncü el duman kirleticilerinin neden olduğu tahmin edilen zararın %90'ından fazlasından sorumludur (146). Açıkça, ortam hava kirliliğinden ve sigaradan kaynaklanan PM_{2.5}, kardiyovasküler sistem üzerinde zararlı etkiler gösterse de, sadece varlığı e- sigara kullanımı etkisi olacağı anlamına gelmez; bu konu araştırılmalıdır.

Çalışmalar, e-sigara PM_{2.5}'in, tek bir nefesten sonra bile, kardiyopulmoner yolla sistemik dolaşıma geçtiğini, bunun da solunum ağacında önemli miktarda birikmeye yol açtığını göstermiştir (147,148). Ayrıca, in vitro deneyler, total e-aerosolün %7-17 sinin venöz absorpsiyona uğradığını ve %8-19 unun da alveol aracılığıyla arteriyel sisteme absorbe olduğu göstermiştir (147). Son olarak, yakın tarihli bir in vitro çalışma, PM_{2.5}'in e-sigara kaynaklı trombosit aktivasyonuna aracılık eden birincil bileşen olabileceği sonucuna varmıştır (58). Bu düşüncelere dayanarak, e-sigara PM_{2.5}'e kısa ve uzun vadeli (aktif ve pasif) maruz kalmanın olumsuz sağlık etkilerini incelemek önemlidir.

2.2. ENDOTEL DİSFONSKİYONU

Endotel yapısı ve işlevi vasküler yatağın çeşitli bölgeleri arasında önemli farklılıklar gösterse de, damar tonusu ve geçirgenliğini benzer mediyatörler salgılayarak düzenleme ve koruma işlevleri ortaktır (149). Endotel, kardiyovasküler homeostazda, özellikle endotel hücrelerinin komşuluğundaki kardiyomiyositler ile doğrudan temas halinde olduğu miyokardiyal kapillerlerde çok önemli bir role sahiptir. Normal olarak, egzersiz gibi fizyolojik uyaranlar altında, vasküler endotelyal hücreler, başta nitrik oksit (NO) olmak üzere çeşitli vazodilatör maddeleri lokal olarak salgılayarak koroner arterlerin vazodilatasyon yanıtını modüle ederler. Nitrik oksit ayrıca; fibrozis, trombosit agregasyonu ve apoptozu inhibe ederek, anjiyogenezi teşvik ederek anti-inflamatuar özellikleri aracılığıyla endotelin bütünlüğünü korur (150,151).

Kronik Mikrovasküler Disfonksiyon (KMD), obstrüktif koroner arter hastalığı (KAH)'dekine benzer şekilde, kardiyovasküler risk faktörlerine verilen düşük dereceli inflamatuvar yanıt tarafından başlatılır, ancak bunların mikrovasküler fonksiyondaki değişkenliğin <%20'sinden sorumlu olduğu gösterilmiş ve büyük bir oran açıklanamamıştır (152). İnflamatuar yanıt, ateroskleroz ve mikrovasküler disfonksiyon arasındaki bağlantı

olan NO biyoyararlanımını azaltarak hem endotele bağımlı hem de endotelden bağımsız koroner mikrovasküler vazomotor fonksiyonların bozulmasına yol açarak miyokardiyal iskemi riskini artırır. Endotel işlev bozukluğunun neden olduğu fonksiyonel değişiklikler, yalnızca koroner mikro-dolaşım ve epikardiyal koroner arterlerde değil periferik vasküler yatakta da eşzamanlı gelişebilir, bu nedenle endotel disfonksiyonu sistemik bir bozukluğu temsil etmektedir (153,154).

Endotel hücrelerinin enflamatuvar tepkisi, akan kanın vasküler endotel yüzeyinde uyguladığı mekanik sürtünmenin teğetsel bileşeni olan duvar kayma geriliminden güçlü bir şekilde etkilenir (155). Duvar gerilimindeki artma endotelial NO üretimini azaltmak suretiyle enflamasyonu ve ateroskleroza indükler. Bu durum, NO'nun vazodilatör fonksiyonun bozulmasına ve miyokardiyal metabolik ihtiyaçların karşılanması için gerekli koroner akım hızı artış yanıtını köreltir. Endotel fonksiyonlarındaki bozulma ayrıca vazokonstriktör maddelerin (endotelin, prostaglandin ve tromboksan) salınmasına neden olur, böylece fizyolojik uyaranlara vazomotor yanıt; vazodilatasyondan, vazokonstriksiyona kaymak suretiyle kan akışında azalma şeklinde tezahür eder (156). Bozulmuş endotel hücreleri tarafından azalan NO üretimi ayrıca kollajen birikimini artırır, anjiyogenezi ve kollateral gelişimini azaltır ve endotel hücrelerinin mezenkimal hücrelere dönüşümünü teşvik ederek perfüze mikrodamarların kaybı, fibroz ve hipertrofi olarak tanımlanan mikrovasküler seyrekleşmeye yol açar (157,158). Ayrıca, normal koşullar altında endotel hücreleri anti-proliferatif ve antitrombotik mediatörler üretirken, enflamasyon; trombosit aktivasyonunu, lipid oksidasyonunu ve lökosit adezyonunu ve göçünü içeren endotelial fonksiyonda sakin bir durumdan aktif bir duruma geçişi teşvik eder ve bu da enflamasyonu hızlandırır (160).

Mikrovasküler inflamasyon ve nitrik oksitteki azalma mevcudiyeti, fibroblastların çoğalmasını doğrudan teşvik eder. Bu da kardiyak yeniden şekillenmeye yol açan fibronektin ve kollajen üretimi tetikler (161,162). Ayrıca, fibroblast proliferasyonu ve hücre dışı matriks proteinlerinin içeriğinin artması, kılcal damarlar ve miyositler arasındaki oksijen difüzyon mesafesini artırarak, kan akışının azalması durumunda miyokardiyumu hipoksi riskine maruz bırakır. Mikrovasküler tondaki kalıcı değişikliklerle karakterize edilen mikrovasküler fonksiyonel anormallikler ayrıca, intramiyokardiyal arteriyollerin içe doğru yeniden şekillenmesi, mikrodamarların seyrelmesi ve aterosklerotik plak yırtılmasından sonra veya koroner müdahale sırasında mikroembolizasyona bağlı olarak lümen daralmasını içeren yapısal anormalliklerin gelişimi ile de ilişkilidir.

Yeniden şekillenme esas olarak, perivasküler fibroz ile çevrili çoğalmış düz kas hücreleri nedeniyle medial duvar kalınlaşmasından kaynaklanır (163,164). Hem arteriyolar

yeniden şekillenme hem de kapiller yoğunluktaki azalma (birim alan başına kapiller sayısı olarak tahmin edilir), mikrovasküler direncin artmasına ve KAR'nin azalmasına katkıda bulunur (165,166). Endotel disfonksiyonuna, yaş, sigara, diabetes mellitus, hiperlipidemi, genetik yatkınlık ve arteriyel hipertansiyon gibi geleneksel kardiyovasküler risk faktörleri eşlik eder (167,168). Bunun yanında son yıllarda kullanımı giderek artan elektronik sigaraların da endotel disfonksiyonu ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir.

2.3. KORONER MİKROVASKÜLER DOLAŞIM

Koroner mikrosirkülasyon, koroner arterlerin daha küçük çaplı dalları olan pre-arteriyoller (çapı $< 500 \mu\text{m}$), arteriyoller ($< 200 \mu\text{m}$) ve kılcal damarlar tarafından temsil edilir. Bu damarlar, koroner arterlerin daha büyük dallarından ayrılarak kalp kasına oksijen ve besin sağlar. Günümüzde koroner mikrosirkülasyonun doğrudan morfolojik olarak görselleştirilmesine izin veren bir görüntüleme tekniği mevcut değildir. Bu nedenle değerlendirmesi, pozitron emisyon tomografisi (PET), transtorasik doppler ekokardiyografi (TDE) gibi invaziv olmayan teknikler veya koroner anjiyografi (FFR, İ-FR) gibi invazif yöntemler aracılığıyla fonksiyonel ölçümlere dayanır (169,170).

Mikrosirkülasyon, miyokardiyal kan akışının düzenlenmesinde kritik bir role sahiptir. Miyokardiyal oksijen ekstraksiyonu istirahatte neredeyse maksimum olduğundan (iskelet kasından 20 kat daha fazla), oksijen ihtiyacındaki artışlar ancak koroner kan akışındaki artışlarla karşılanabilir. Bu nedenle iskemiye önlemek için miyokardiyal metabolik aktivitedeki artış, koroner kan akışındaki orantılı artışla dengelenmelidir. Akış direnci yarıçapın dördüncü kuvveti ile ters orantılı olduğundan, koroner ağlardaki kan dağılımı arter çaplarına oldukça duyarlıdır.

Dinlenme koşullarında, koroner mikrosirkülasyonun tonu yüksektir. Miyokardiyal oksijen ihtiyacındaki artma, arteriyolar çapta hızlı değişikliklere neden olur, böylece koroner dolaşımın koroner kan akışını artırmasına izin verir. Normalde epikardiyal arterler (5 ila 0,5 mm), kayma gerilimi ve endotelyal fonksiyon tarafından düzenlenen çap ile akışa karşı minimum direnç uygulayan bir iletkenlik işlevine sahipken, kalbin vasküler direncinin çoğundan mikrosirkülasyon sorumludur (171). Pre-arterioller (200-500 μm), toplam koroner arter direncinin yaklaşık %25'inden sorumlu olan mikrodolaşımın epikardiyal bileşenidir (172).

Koroner perfüzyon basıncındaki değişikliklere rağmen arteriyollerin basıncını dar bir aralıkta tutarlar. Pre-arteriyoller, arteriyollerde yeterli perfüzyon basıncını korumak için intraluminal basıncı korumayı amaçlayan endotele bağımlı bir mekanizma yoluyla duvar

kayma gerilimine yanıt verir. Akış hızındaki bir artış vazodilatasyonu indüklerken, akış hızındaki bir azalma vazokonstriksiyonu indükler (173).

Arteriyoller (40–200 μm), toplam koroner arter direncinin %50'sinden fazlasını oluşturan mikrosirkülasyonun intramiyokardiyal bileşenini temsil eder. İşlevleri, miyokardiyal kan temini ve oksijen tüketimi ile eşleşir. Bu damarlardaki kan akışını düzenleyen mekanizmalar arasında bir miktar örtüşme olmasına rağmen, büyük arteriyollerin çapı (100-200 μm) esas olarak endotel yüzey reseptörleri aracılığıyla duvar geriliminin aracılık ettiği endotele bağımlı akış dilatasyonu tarafından düzenlenir. Orta büyüklükteki arteriyollerde (40-100 μm), mikrovasküler dolaşımın düzenlenmesinde yer alan ana mekanizma, endotelyal fonksiyondan bağımsızdır ve düz kas hücresi gerilme reseptörleri (miyojenik kontrol) tarafından algılanan intraluminal basınç değişikliklerine dayanır. Arter, lümen içi basınç arttığında daralır ve basınç azaldığında genişler (174). En küçük arteriyollerin tonusu (<40 μm), miyokardiyal metabolik aktivite tarafından üretilen maddeler tarafından modüle edilir.

Bu ince ayarlanmış mekanizmanın bir sonucu olarak, miyokardiyal metabolik aktivitedeki artma, daha küçük arteriyollerin vazodilatasyonunu teşvik ederek, miyojenik dilatasyon nedeniyle orta büyüklükteki arteriyollerde intraluminal basınç düşüşüne yol açar. Bu da endotele bağlı vazodilatasyon aracılığıyla büyük arteriyollerdeki akışını yukarıya doğru arttırır. Bu mekanizmalar aracılığıyla mikro dolaşım, hem istirahat hem de miyokardiyal metabolik taleplerin farklı seviyelerinde miyokardiyal perfüzyonu düzenleyerek koroner kan akışında beş kata kadar artışı sağlayabilir (175,176)

2.3.1. Koroner mikrovasküler disfonksiyon

Koroner Mikrovasküler Disfonksiyon (KMD), çeşitli patojenik uyarılara yanıt olarak koroner mikrodolaşımın yeniden şekillenmesi olarak tanımlanır (177). KMD' nin patofizyolojik temeli, miyokardiyal oksijen ihtiyacını karşılamak için kan akışında yeterli artışın olmadığı bozulmuş mikrovasküler vazodilatasyondur (178). Koroner mikrovasküler disfonksiyon, fonksiyonel olarak koroner akım rezervinde azalma olarak ifade edilir. Koroner akım rezervi (KAR), bir koroner vazodilatör kullanılarak indüklenen maksimal (uyarılmış) koroner kan akışı ile bazal (dinlenme) kan akışı arasındaki oranı temsil eder.

Epikardiyal koronerlerde obstürüksiyonu olmayan, kronik koroner sendromlu hastaların yaklaşık %50' sinde ve akut koroner sendromlu hastaların %20'e yakın kısmında mikro-sirkülasyonun fonksiyonel ve/veya yapısal anormalliklerine bağlı KAR'ın azaldığı bildirilmiştir (171,179). Yakın zamana kadar, obstrüktif olmayan koroner arter hastalığının

prognozunun iyi olduğu düşünölüyordu ve koroner anjiyografi gerektiren klinik özelliklere rağmen bu hastalarda daha ileri tetkike gerek olmadığı savunuluyordu. Bu nedenle uygun olmayan bir şekilde hastalara güven telkin ediliyordu. Ancak, güncel çalışmalarda bu durumun miyokardiyal iskemi için önemli bir ön gösterge olduğu ve miyokard enfarktüsü, ilerleyici kalp yetmezliği, inme ve hatta ani ölüm dahil olmak üzere yüksek bir kardiyovasküler olay riski ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (180-182). Ayrıca çoğu hastada mikrovasküler disfonksiyon ile aterosklerotik epikardiyal koroner hastalık arasında yakın etkileşim olduğuna dair kanıtlar da vardır (180-182). KMD, orta şiddette koroner stenozu olan hastalarda bile prognozun güçlü bir belirleyicisidir (183).

2.3.2. Koroner mikrovasküler disfonksiyonun patofizyolojisi

Epikardiyal koronerlerdekinin aksine, KMD aterom geliştirmmez. Bununla birlikte, koroner mikrosirkülasyon, özellikle kardiyovasküler risk faktörleri olan hastalarda yapısal ve fonksiyonel aterosklerotik değışikliklere neden olabilir. KMD, koroner arterlerin miyokardiyal oksijen ihtiyacını karşılamak için uygun şekilde genişleyememesi (vazodilatör anormallik) ve/veya koroner kan akışında ani azalma (koroner mikrovasküler spazm) olarak ifade edilir. Koroner vazomotor disfonksiyonun altında yatan mekanizma endotele bağımlı veya endotelden bağımsız olabilir. Endotele bağımlı disfonksiyon, nitrik oksit (NO) gibi endotel kaynaklı gevşetici faktörler ile endotelin gibi endotel kaynaklı konstriktörler arasındaki dengesizliğin bir sonucudur. Endotelden bağımsız işlev ise, miyosit tonuna dayanır.

KMD ile ilişkili koroner kan akışı anormalliklerinin miyokardiyal sonuçları, epikardiyal koroner arter stenozunun neden olduğu sonuçlardan farklıdır. Epikardiyal koroner arter darlığında, miyokardiyal perfüzyondaki bozulma, stenozlu arterin perfüze ettiği bölgede homojen olarak dağılır ve duvar kontraksiyonunun segmental olarak bozulmasına neden olur. Aksine, KMD'deki miyokardiyal iskemi, bir epikardiyal arterden kaynaklanan tüm mikrodamarları içermeyebilir, ancak yamalı bir dağılıma sahip olabilir. Bu da, hastaların neden miyokardiyal duvar kasılma anormallikleri olmadan semptomlara sahip olabildiklerini açıklar (184).

Elektronik sigara kullanımına bağı kardiyovasküler sistemde meydana gelen olumsuz değışikliklerin erken evreleri klinik bulgu vermeyebilir. Epikardiyal koroner arterlerde makroskopik darlık oluşmadan yıllar öncesinde endotel disfonksiyonu ve mikrovasküler hasar oluşmaya başlayabilir. Bu amaçla kullanılacak tanısal görüntüleme yöntemlerinin, aterosklerozun erken evrelerini temsil eden endotel disfonksiyonu ve

koroner mikrovasküler düzeydeki yapısal ve fonksiyonel değişiklikleri saptayabilmesi gerekir.

Sigara içmenin vasküler sonuçlarını incelemek için çeşitli teknikler kullanılmıştır. Tütün sigarasının neden olduğu endotel disfonksiyonu ve vasküler hasara ilişkin kanıtlar, bir dizi çalışmadan kaynaklanırken, e-sigara kullanımının sonuçlarına ilişkin veriler oldukça sınırlıdır. Daha önceki çalışmalarda e-sigaranın endotel disfonksiyonu üzerine etkisi akış aracılı genişleme (FMD) ve nabız dalga hızı (PWV) ölçümleri ile değerlendirilmiştir. Ancak e-sigaranın KAR üzerine etkisini değerlendiren çalışma bulunmamaktadır.

Günümüzde endotel disfonksiyonunu göstermek için çeşitli tanısal modaliteler kullanılmaktadır:

1. Transtorasik ekokardiyografi (TTE), Doku Doppler ekokardiyografi
2. Akış Aracılı Dilatasyon (FMD) Ölçümü
3. Nabız Dalga Hızı (PWV) Ölçümü
4. Karotis İntima-Media Kalınlık Ölçümü
5. Bilgisayarlı koroner anjiyografi, manyetik rezonans koroner anjiyografi
6. Konvansiyonel koroner anjiyografi

2.4. KORONER AKIM REZERVİ DEĞERLENDİRİLMESİ

KAR bir koroner vazodilatör kullanılarak indüklenen maksimum (uyarılmış) koroner kan akışı ile başlangıç (dinlenme) kan akışı arasındaki oranı temsil eder. Oran olarak boyutsuz bir değişkendir. Farklı araçlarla ölçülebilir: Bazıları intrakoroner Doppler akış teli ve koroner sinüs termodilüsyonu gibi invaziv yöntemlerdir. Ancak bu yöntemler radyasyon maruziyeti, yüksek maliyet ve etik hususlarla ilişkili riskler taşır (185). Kardiyak manyetik rezonans görüntüleme ve kardiyak nükleer görüntüleme gibi diğer yöntemler, klinik araştırmalar için kullanışlıdır, ancak işlemin kompleksliği, zaman alıcı olması, sınırlı sayıda cihazın olması ve maliyetinin yüksek olması gibi nedenler ile klinik kullanımı sınırlıdır (186,187). KAR'ı ölçmek için daha sık kullanılan TDE ise; invaziv olmayan, ulaşılması kolay ve yatak başında kolayca gerçekleştirilebilme avantajlarına sahiptir. Ayrıca radyasyona maruz kalmadan, ucuz ve zaman alıcı değildir (KAR testini tamamlamak için ortalama süre yaklaşık 15 dakikadır).

Bununla birlikte, KAR değerlendirmesi dik bir öğrenme eğrisine sahiptir ve operatör deneyimi önemlidir. Her üç koroner arter TDE ile görüntülenebilir ve KAR değerlendirilebilir. Sol ön inen koroner arter (LAD) en yaygın olarak değerlendirilen, posterior inen koroner arter (PDA) ikinci en sık değerlendirilen koroner arterdir.

LAD'yi değerlendirmek için teknik fizibilite, deneyimli ellerde % 90'dan fazladır ve intravenöz kontrast maddelerinin kullanımı ile % 100'e ulaşmaktadır (188,189). PDA'da KAR değerlendirmesinin fizibilitesi daha düşüktür %54 ile 86 arasındadır (190). Sol sirkumfleks koroner arterin (CX), anatomik yapısı ve lateral duvarın zayıf çözünürlüğü nedeniyle KAR değerlendirilmesi en zor olanıdır (186). KAR ölçümlerinin gözlemciler arası ve intra-observer değişkenliği çeşitli çalışmalarda değerlendirilmiştir ve her ikisi de %5 aralığındadır. Birey içi değişkenliğin de düşük olduğu gösterilmiştir (189).

2.4.1 Ekokardiyografik pencereler ve ayarlar

Doku Doppler ekokardiyografinin uygun ayarı, KAR değerlendirmesi için önemli bir ön koşuldur. KAR değerlendirmesi için, B modu ve Doppler incelemeleri için transdüser frekansları sırasıyla 8 MHz ve 1.00 – 2.50 kHz olarak ayarlanır. Distal sol ön inen arter (LAD), prob modifiye edilerek 2 boşluk pencereden görüntülenir. Daha sonra, distal LAD'deki koroner akım ön duvarın epikard kısmının üzerinden incelenir ve renkli doppler akımla eşleştirilir. Renk ayarı ideal görüntüleri elde edecek şekilde yapılır. Akustik pencere sol lateral dekübit pozisyonundaki hastada orta klavikular hat, 4. ve 5. interkostal aralıklar civarında olur. Sol ventrikül uzun akstan kesitsel olarak görüntülenir ve sonra ultrason dalga yönü laterale yönlendirilir. Sonra LAD arterin orta ve distal kesimindeki koroner kan akımı renkli Doppler akım görüntülemesiyle tespit edilir.

Uygun pozisyon elde edildiğinde, ilgili arterin diyastolik fazındaki renkli Doppler akış hızı değerlendirilir. Kan akışı hızı, pulse wave Doppler ekokardiyografisi ile ölçülür. KAR taban çizgisi ve hiperemik akış hızı arasındaki bir oran olduğundan ve akış hızının mutlak değerinden etkilenmediğinden, açı düzeltilmesi gerekli değildir. Bununla birlikte, açı mümkün olduğunca düşük tutulmalıdır (40°'nin altında) (186,191).

Koroner akım diyastolik baskınlık ile bifaziktir. Kardiyak miyositlere kan temini, kalp kasının tipik işlevi nedeniyle büyük ölçüde diyastoliktir. Kardiyak döngü sırasında koroner arterlerin translasyon hareketi nedeniyle, kardiyak döngü boyunca tam bir Doppler sinyali elde etmek bazen zordur. Bu bir sorun değildir, çünkü başlangıç ve hiperemik koroner akışı değerlendirmek ve KAR'ı hesaplamak için genellikle diyastolik akışa ihtiyaç

vardır (186). Başlangıçta ve hiperemi sırasında maksimum akış hızı (ortalama üç kardiyak döngü) dikkate alınır.

KAR ölçümü sırasında en sık kullanılan vazodilatörler dipiridamol ve adenozindir. Dipiridamol adenozin benzeri etkiye sahiptir. Dipiridamol aracılığıyla oluşan koroner hiperemi adenozine göre daha azdır ancak; daha uzun süreli koroner hiperemiye neden olduğu için kullanım kolaylığı sağlar (192).

KAR değerlendirilmesi sırasında hata yapmanın birkaç olası yolu vardır. Hatalar, öğrenme eğrisinin başlangıcında daha sık meydana gelir ve operatörler deneyim kazandıkça önemli ölçüde azalır. Yaygın tuzaklar arasında değerlendirme sırasında akış sinyali kaybı, aynı çalışma sırasında farklı koroner arter yollarının haritalanması, koroner arterlerin yanlış yorumlanması yer alır.

Tek başına bir teknik olarak KAR'nin mikrovasküler ve makrovasküler hastalığı ayırt edemediği unutulmamalıdır. Çünkü koroner rezervdeki azalmanın nedeni epikardiyal koroner arter stenozu veya mikrovasküler disfonksiyon veya her ikisi olabilir (14,193).

2.4.2. Koroner akım rezervi normal değer aralığı

KAR için normal bir değer tanımlanacaksa 2,5 sınır değeri kabul edilmelidir; çünkü KAR'nin 2,5'un altında olması epikardiyal koroner arter stenozunu saptadığı ve altta yatan miyokard iskemiye öngördüğü çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir (186,194). Normal epikardiyal koroner arterlerde KAR değerleri, çalışılan popülasyona, ateroskleroz risk faktörlerinin varlığına ve derecesine, eşlik eden tedaviye göre önemli ölçüde değişir (191). KAR'nin bazal akış hızı yaşla birlikte artarken maksimal hiperemik akış değişmez ve bu nedenle ilerleyen yaşla birlikte KAR değeri azalır (191). Bu nedenle klinik bir ortamda ve bir çalışma popülasyonunda KAR değerlerini yorumlamanın daha yararlı bir yolu, önceden tanımlanmış kesme değerleri kullanmak yerine bir olay veya terapötik müdahaleden önce ve sonra veya bir kontrol grubuyla karşılaştırmaktır. KAR, fonksiyonel olarak anlamlı koroner stenoz tanısı, orta koroner stenozu olan hastaların değerlendirilmesi, perkütan koroner girişim sonrası takip, koroner mikrosirkülasyonun değerlendirilmesi gibi farklı klinik durumlarda tanısal ve prognostik bir araç olarak da yararlı olabilir.

3.GEREÇ VE YÖNTEMLER

3.1. ETİK KURUL KARARI

Çalışma, Sağlık Bakanlığı İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi Araştırma Kurulu'nun önerisiyle Medeniyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik ve İlaç Araştırmaları Yerel Etik Kurulu tarafından etik olarak onaylanmıştır (Karar no:2020/0620). Tüm katılımcıların çalışmaya katılmadan önce yazılı olarak bilgilendirilmiş onamları alındı.

3.2. ÇALIŞMA ÖZELLİKLERİ VE OLGU SEÇİMİ

Çalışma poplülasyonu, Kasım 2022 ile Mart 2023 tarihleri arasında İstanbul Medeniyet Üniversitesi Profesör Doktor Süleyman Yalçın Şehir Hastanesi'ne başvuran ardışık sağlıklı gönüllülerden oluşturuldu. Çalışma için gerekli örneklem büyüklüğü, güç analizine göre toplam 90 olgu olarak belirlenmiştir.

Araştırmaya dahil edilen grupların (elektronik sigara içenler, tütün sigarası içenler ve kontrol grubu) yaş, cinsiyet, vücut kitle indeksi gibi demografik özellikler açısından benzer olmasına özen gösterildi. Araştırmaya dahil edilen çalışma grupları ve kontrol grubunun demografik özellikleri ve labaratuvar parametreleri Tablo 1'de özetlenmiştir.

Menstrual döngüye bağlı hormonal değişiklikler KAR'de değişime neden olacağı için çalışmaya dahil edilme ölçütleri 18-40 yaş aralığında olma ve kadınlar için adet düzensizliği olmamasıydı.

Araştırmaya dahil edilen her bireyden; ailede koroner arter hastalığı öyküsü, diyabet varlığı, sigara-alkol kullanım durumları gibi kardiyovasküler hastalık gelişimi için majör risk faktörlerinin varlığı açısından ayrıntılı anamnez alındı. Koroner arter hastalığını dışlamak için fizik muayene, elektrokardiyografi, ekokardiyografi, klinik anamnez ve efor anjinası tarifleyen olgular için Bruce protokolüne uygun olarak efor testi yapıldı.

3.2.1. Çalışmaya dahil edilme ve çalışmadan dışlanma kriterleri

1. Obez olmayan bireyler (vücut kitle indeksi $<30\text{kg/m}^2$)
2. Hamile olmayan bayan bireyler
3. Astım, hipertansiyon, diyabet, hiperlipidemi gibi kronik hastalıkları olmayan bireyler
4. Koroner arter hastalığı, yapısal kalp hastalığı, olmayan sağlıklı bireyler
4. Düzenli alkol ya da yasadışı uyuşturucu kullanımı olmayan bireyler
5. Profesyonel olarak yarışmalı spor yapmayan bireyler
6. Ateroskleroza yatkınlık oluşturan; kronik inflamatuvar hastalıklar, karaciğer, böbrek ve hematolojik hastalıkları olmayan bireyler
7. Yüzeysel elektrokardiyografide patolojik Q dalgası, ST-T dalgası değişiklikleri ve interventriküler ileti gecikmesi olmayan bireyler çalışmaya dahil edildi.

Eski tütün sigarası içicisi olup daha sonra elektronik sigara kullananlardan çalışmadan 1 yıldan fazla bir süre önce tütün sigarasını bırakmışlarsa çalışma için uygun bulunmuştur. Ayrıca elektronik sigarayı en az 1 yıldır içen kişiler çalışmaya dahil edilmiştir.

Tüm bireylerin kan basınçları fizik muayene öncesinde oturur pozisyonda en az 5 dakika dinlendikten sonra sağ brakial arterden manuel olarak ölçülmüştür. Vücut ağırlıkları ayakkabısız olarak ve üzerinde hafif giysiler varken 0,1 kilogram olarak ayarlanmış hassas tartılar ile ölçülmüştür. Aynı şekilde boy ölçümleri ayakta iken 0,01 metre hassasiyet ile ayakkabısız olarak yapılmıştır. Vücut kitle indeksi (VKİ); vücut ağırlığının (kilogram) boy uzunluğunun karesine (metre cinsinden) oranlanmasıyla hesaplandı(kg/m^2).

3.3. MATERYAL - ELEKTRONİK SİGARA

Elektronik sigara kullanıcılarının hepsi benzer özelliklerde ve benzer miktarda nikotin içeren dördüncü nesil kullanmaktaydılar.

3.4. ÇALIŞMA PROTOKOLÜ

Çalışmaya dahil edilen katılımcıların ekokardiyografi laboratuvarına geldiklerinde son 24 saattir alkol ve kafein tüketmemeleri gerektiği söylendi ve son 12 saattir klasik tütün sigarası ve elektronik sigara kullanmamaları istendi.

Ekokardiyografik incelemeye başlamadan önce katılımcıların 5 dakika dinlenmesine izin verildi. Sonrasında 45 derecelik açı ile yatar pozisyonda kan basıncı, kalp hızı, PWV ölçümleri alındı. Gönüllülerden alınan numuneleri sarı kapaklı tüpe koyuldu. Sonrasında ayrıntılı ekokardiyografik değerlendirme, FMD ve KIMT ölçümleri gerçekleştirildi. Bazal ölçümler tamamlandıktan sonra gönüllüler sigara veya e-sigara kullanmaları için ekokardiyografi laboratuvarına yakın başka bir bölüme alınarak 1 adet tütün sigarasını içmeleri istendi. Elektronik sigara kullanıcıları için, bazal ekokardiyogramdan sonra, çevre dumanından etkilenmemesi için tütün sigarası içenlerin kullanmadığı başka bir odada elektronik sigara cihazını 7 dakika (30 puf) kullanmaları istendi.

Akabinde tüm katılımcılar ekokardiyografi laboratuvarına geri çağırıldı ve 5 dakikalık dinlenmenin ardından gönüllülerinin kan basıncı, kalp hızı, PWV, ekokardiyografik parametreler, FMD tekrardan ölçüldü

3.5. ÇALIŞMA YÖNTEMLERİ

3.5.1. Ekokardiyografik değerlendirme

Ekokardiyografik değerlendirme, deneyimli bir kardiyolog tarafından, klinik verilerden habersiz, geniş bant S5-1 dönüştürücü (iletim frekansı: 1,7 MHz; alım frekansı: 3,4 MHz) ile donatılmış bir sistem (Philips EPIQ 7G, Bothell, WA) kullanılarak yapılmıştır. Ölçümler hasta sol lateral dekubitis pozisyonundayken alınmıştır.

Sol ventrikül diyastol sonu ve sistol sonu boyutları ve septal/posterior duvar kalınlığı, mitral yaprakçıkların uçlarına hizalanmış ultrason ışını ile M-modunda parasternal uzun eksen görüntüden elde edildi. Sol ventrikül Ejeksiyon Fraksiyonu, apikal dört boşluk ve iki boşluk görüntülerden biplane modifiye Simpson yöntemi kullanılarak hesaplandı. Sol ventrikül kitlesi daha önce tanımlandığı gibi sol ventrikül diyastol sonu duvar kalınlıkları ve diastol sonu çapı kullanılarak Devereaux formülü ile hesaplandı (195).

Erken diyastolik mitral akım (E), geç diyastolik mitral akım (A) dalgaları apikal dört boşluklu pencerelerden nabız dalgası (PW) Doppler ile ölçüldü. Bu değerler kullanılarak hastaların E/A oranları hesaplandı

Sol ventrikül doku Doppler görüntülemesi apikal dört boşluktan yapıldı. Lateral mitral anulusun miyokardiyal hız profilleri, numune hacmi mitral anulus ile lateral miyokardiyal duvarın birleştiği yere yerleştirilerek elde edildi. Aynı şekilde septal mitral halkanın miyokardiyal hız profilleri, numune hacminin mitral kapak halkası ile septal miyokardiyal duvarın birleşim yerine yerleştirilmesiyle elde edildi ve ikisinin ortalaması olarak hesaplandı. Darbeli dalga (pulse wave) modu kullanılarak doku Doppler görüntüleme (TDI) ile mitral halka hızları elde edildi. Erken diyastolik mitral anüler (Em), geç diyastolik (Am), sistolik pik hızları (Sm) sol ventrikülün lateral ve septal kenarlarının anulus seviyesinde ölçüldü ve ikisinin ortalaması alındı.

İzovolumik kasılma süresi (IVCT), diyastol sonunda mitral kapağın kapanmasından aort kapağının açılmasına kadar geçen zaman aralığı olarak tanımlandı. Ejeksiyon süresi, aort kapağının açılmasından aort kapağının kapanmasına kadar geçen zaman aralığı olarak tanımlandı. İzovolümetrik gevşeme süresi (IVRT), aort kapağının kapanmasından mitral kapağın açılmasına kadar geçen zaman aralığı olarak tanımlandı.

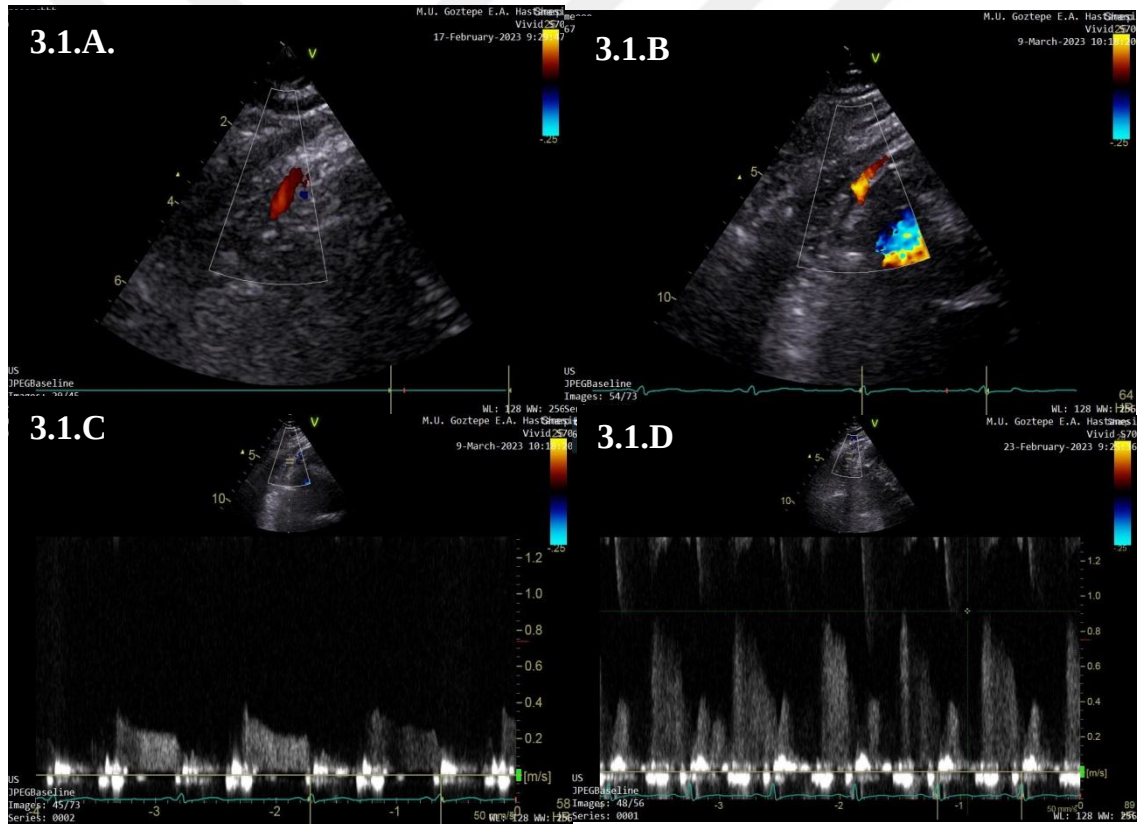
Miyokardiyal performans indeksi (MPI) (IVRT+IVCT)/ET olarak hesaplandı (196-198). Atım hacmi(stroke volüm), sol ventrikül çıkış yolu (LVOT) alanı X LVOT VTI (hız zaman integrali) ile bir süreklilik denklemi kullanılarak hesaplandı (199).

3.5.2. Koroner akım rezervi değerlendirilmesi

KAR ölçümü, daha önce açıklandığı gibi ekokardiyografik platform ile yapıldı. KAR değerlendirmesi için, B modu ve Doppler incelemeleri için transdüser frekansları sırasıyla 8 MHz ve 1.00 – 2.50 kHz olarak ayarlandı. Renk kazancı, kan akışı olması beklenmeyen bir anatomik bölgede (yani perikardın dışında) anormal akış göstermeyen maksimum kazanç ayarlanarak ayarlandı.

Tütün sigarası içenler ve elektronik sigara içenler için sigara içimi öncesi bazal değerler ve sigara içimi sonrası değerler olmak üzere iki ölçüm alındı, kontrol hastaları için ise sadece bazal ölçümler alındı. İstirahatte ve adenozin infüzyonundan sonra (0.84 mg/kg, 4-6 dakikada) pulse dalga Doppler ile koroner kan akış hızları ölçüldü. İlk infüzyondan sonra kalp hızı başlangıca göre $\geq 20\%$ artmadıysa, fazladan bir adenozin dozu verildi.

LAD görüntülenmesi, hasta sol yan pozisyondayken transdüseri dördüncü ve beşinci interkostal boşluklarda orta klaviküler çizgiye yakın konumlandırarak yapıldı ve LAD akışını görüntülemek için modifiye edilmiş iki veya dört odacıklı bir pencere kullanıldı (Şekil 3.1.A, 3.1.B). Koroner kan akım hızları, LAD arterinin ortasından distaline doğru, pulse renkli Doppler yöntemiyle kaydedildi (Şekil 3.1.C, 3.1.D). Değerlendirme sırasında 2 dakikalık aralıklarla sistolik ve diyastolik kan basıncı ile kalp hızı ölçüldü. Test sırasında sürekli EKG kaydedildi. Başlangıçta, maksimal adenozin infüzyonu sırasında ve adenozinin kesilmesinden üç dakika sonra diyastolik tepe akış hızlarını elde etmek için ortalama test sırasında en yüksek beş diyastolik hız kaydedildi. Ortalama akış hızları arasında %20'den fazla değişiklik varsa ölçüm tekrar edildi. Koroner akım rezervi, hiperemik diyastolik tepe hızının başlangıç diyastolik tepe hızına oranı olarak tanımlandı (12).



Şekil 3.1: Koroner akım rezervinin ölçümü

3.5.3. Karotis intima-media kalınlık ölçümü

Karotis intima-media kalınlık (KİMK) ölçümleri, ultrasonografi konusunda uzman, çalışma konusunu ve hasta verilerini bilmeyen bir hekim tarafından, karanlık ve sessiz bir odada, sırtüstü pozisyonunda, Vivid S6 ultrason (GE Vingmed Ultrasound, Horten, Norveç) tarayıcısının 7,5 MHz'lik lineer probu kullanılarak yapıldı. Tüm hastalarda sağ ve sol ana karotid arterler, internal karotid arter ve karotid bulbus morfoloji açısından ayrıntılı olarak

incelendi. KİMK ölçümü her iki ana karotid arter bulbusundan itibaren ilk 2 cm'lik distal bölge içinde 1 cm'lik bir segment belirlenerek ölçümler bu bölgeden yapıldı. Sağ ve sol KİMK değerleri saptandıktan sonra her katılımcı için ortalama KİMK değeri hesaplandı. Aterosklerotik plak içeren segmentler ölçümde kullanılmadı. Ultrasonografik analiz için intima-media kalınlığı, lümenin intima ve media-adventisya yüzeylerinin ekojenitesi kullanılarak ölçüldü.

3.5.4. Akış aracılı dilatasyon ölçümü

Akış aracılı dilatasyon (FMD), ultrasonografide yetkin bir doktor tarafından baskın olmayan kol brakial arterinin ultrasonografik ölçümü ile değerlendirildi. Hastalara işlem öncesi ağır egzersiz yapmamaları gerektiği söylendi. İşlemden en az 12 saat önce kafeinli ve alkollü içecek tüketilmemesine özen gösterildi. Ortalama sıcaklığın 20–25 °C olduğu ortamda 10 dakika dinlendirildikten sonra hastaların önce sistolik ve diyastolik kan basınçları ölçüldü. Daha sonra hastalar sırtüstü yatırıldı ve brakial arter antekubital fossada longitudinal düzlemde palpe edildi. Vivid S6 ultrason (GE Vingmed Ultrasound, Horten, Norveç) tarayıcısının 12,5 MHz'lik lineer probu kullanıldı. Trase boyunca en iyi görüntünün alındığı bölgede brakial arter longitudinal olarak görüntülendi ve iki boyutlu görüntüleme için lümen ile damar duvarı arasında ön ve arka intimal kısımların net olarak değerlendirilebildiği bir segment seçildi. EKG monitorizasyonuna göre diyastol sonunda brakial arter çapı üç kez ölçüldü ve bu üç ölçümün ortalaması alınarak bu değer bazal brakial arter çapı olarak kaydedildi. Akabinde manşet basıncı hastanın sistolik kan basıncının 50 mmHg üzerine çıkarılarak manşet 5 dakika bu pozisyonda tutularak iskemi oluşturuldu. Kaf indirildikten 60 saniye sonra aynı segment üzerinden brakial arter görüntüleri alındı. Üç farklı ölçümün ortalaması, akış sonrası brakial arter lümen çapı (endotel bağımlı vazodilatör yanıt=EBVY) olarak kaydedildi. FMD, bazal damar çapına (BDÇ) göre % (yüzde) artış olarak ifade edildi ve şu şekilde hesaplandı;

$$\text{FMD} = [(\text{EBVY} - \text{BDÇ}) / \text{BDÇ}] \times 100.$$

Aynı ölçümler elektronik sigara ya da tütün sigarası içimi sonrası tekrarlandı.

3.5.5. Nabız dalga hızı ölçümü

Arter sertliğinin değerlendirilmesinde altın standart olan nabız dalga hızı (PWV), daha önce açıklandığı gibi otomatik bir arteriyografi cihazı (TensioMed Ltd, Budapeşte, Macaristan) kullanılarak ölçüldü. Tüm katılımcılarda ölçümler, supin pozisyonda ve sessiz bir odada 5 dakika dinlendirildikten sonra yapılmıştır. Katılımcıların klinik özelliklerine ve

Çalışmaya kr olan tek bir deneyimli kişi ölçümleri inceledi. Aynı lmler elektronik sigara ya da tütün sigarası içimi sonrası tekrarlandı.

3.5.6. Biyokimyasal analiz

Tüm olgulardan biyokimyasal tetkikler için kan örnekleri alındı. Ayrıca tütün sigarası ya da elektronik sigara içen gruplardan sigara içiminden 30 dakika sonra sağ antekübital venden, ikinci kan örnekleri alındı. Hemogram parametreleri, bir Coulter LH 780 Hematology Analyzer (Beckman Coulter Ireland Inc., Mervue, Galway, İrlanda) kullanılarak otomatik tam kan sayımının bir parçası olarak ölçüldü. Biyokimyasal lmler biyokimya bölümü tarafından standart yöntemler kullanılarak yapılmıştır. Açlık serum glikoz, toplam kolesterol, trigliseritler (TG'ler), düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL) ve yüksek yoğunluklu lipoprotein (HDL) kolesterol seviyeleri standart enzimatik yöntemlerle ölçüldü.

Sigara içenlerden ve kontrol grubundan sabahları a karnına alınan venöz kan rnekleri EDTA'lı tüplere saklandı. Numuneler Santrifjlemeden sonra plazma örnekleri - 80 C'de saklandı. Asimetrik dimetil arginin (ADMA) seviyeleri, bir ELİSA insan ADMA kiti (Kat. No.: 107-E-EL-0042 ELİSA Kit, Elabscience®) kullanılarak enzim bağlantılı immünosorbent testi (ELISA) yöntemi ile üreticinin talimatına göre ölçüldü. Serum adiponektin seviyeleri, üreticinin protokolüne göre bir sandviç formatlı enzim bağlantılı immünosorbent tahlil (ELISA) kiti (Kat. No.: 107-E-EL-H6122 ELİSA Kit, Elabscience®) kullanılarak ölçüldü. Plazmadaki toplam antioksidan kapasitesi (TAK), antioksidan test kiti (Kat. No.: 107-E-BC-K801-M Colorimetrik Assay Kit, Elabscience®) kullanılarak belirlendi.

Kotinin, nikotin maruziyetinin nesnel bir biyobelirtecidir. Kotinin, yaklaşık 15-20 saatlik uzun yarılanma ömrüne sahip nikotinin bir metabolitidir ve seviyeleri serum, idrar ve tükürükte ölçülebilir. Kotinin seviyeleri, çalışma katılımcılarından alınan venöz kan örneklerinden elde edilen serumda ölçüldü. Plazma kotinin düzeyi, bir ELİSA kiti ((Kat. No.: 112-E2043Hu ELİSA Kit, Elabscience®) kullanılarak enzim bağlantılı immünosorbent testi (ELISA) yöntemi ile üreticinin talimatına göre ölçüldü.

3.6. İSTATİKSEL ANALİZ

Tüm istatistiksel testler Statistical Package for the Social Sciences 25.0 for Windows (SPSS Inc., Chicago, IL, ABD) programı kullanılarak yapıldı. Örneklem sayısı G-power program kullanılarak, etki büyüklüğü, tip 1 hata ve çalışmanın gücüne göre belirlendi. Tip hata %5, Çalışmanın gücü %80, etki büyüklüğü literatürde daha önce yapılmış olan çalışmalardan belirlendi. Verilerin normalliğini analiz etmek için Kolmogorov-Smirnov ya da Shapiro Wilk testi kullanıldı. Normal dağılım gösteren sayısal veriler ortalama $\pm$ SD olarak, normal dağılım göstermeyen parametreler ortanca (25-75) yüzdelik dilim olarak ifade edilirken kategorik veriler yüzde olarak ifade edildi. Gruplar arasında kategorik verilerin karşılaştırılması ki-kare testi ile yapıldı. Bağımlı olmayan sayısal verilerin karşılaştırılması verilerin dağılımına göre tekrarlayan ölçümlerde ANOVA ve/veya Kruskal Wallis analizi kullanılarak test edildi. Benzer şekilde parametreler arasındaki ilişki, verilerin normalliğine göre Pearson ve/veya Spearman'ın korelasyon analizi kullanılarak değerlendirildi. Ayrıca sigara kullanımı öncesi ve sonrası sayısal verilerin karşılaştırılması verilerin dağılımına göre Paired Samples T testi ve/veya Wilcoxon testi kullanılarak yapıldı. İstatistiksel anlamlılık iki yönlü olacak şekilde p değerinin <0.05 saptanması kabul edildi.

4. BULGULAR

4.1. DEMOGRAFİK ÖZELLİKLERİN VE LABORATUVAR ÖZELLİKLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI:

Çalışmaya tütün sigarası içen 31, elektronik sigara içen 33 ve kontrol grubu olarak 30 kişi dahil edilmiştir. Elektronik sigara içenleri ortalama yaşı 34.9 ± 7.0 , tütün sigarası içenlerin ortalama yaşı 34.5 ± 5.8 ve kontrol grubunun ortalama yaşı 33.1 ± 7.2 olup 3 grup arasında istatistiksel anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p=0.541$). Tütün sigarası içen grup 130 (96-200) paket/ay tütün sigarası kullanmaktaydı. Elektronik sigara içen grupta ise 120 (93-150) paket/ay tütün sigarası kullanma öyküsü mevcuttu. Elektronik sigara içen gruptaki hiçbir birey son 1 yıldır tütün sigarası içmemektedir. Elektronik sigara içen grup ortalama 15.0 ($13.0-27.0$) paket/ay elektronik sigara kullanmaktaydı (Tablo 4.1).

Cinsiyet, vücut kitle indeksi, vücut yüzey alanı, bazal sistolik-diastolik kan basınçları açısından gruplar arasında anlamlı farklılık yoktu. Bazal kalp hızı kontrol grubunda sigara gruplarına göre anlamlı olarak daha yüksekti. Serum lipitleri, açlık kan şekeri, 3 aylık kan şekeri, böbrek fonksiyonları ve tiroit fonksiyonları 3 grupta da benzer olup istatistiksel farklılık saptanmamıştır (Tablo 4.1).

Bazal kotinin seviyesi, hem tütün sigarası içen grupta hem de elektronik sigara içen grupta kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha yüksekti. Ek olarak tütün sigarası içenlerdeki bazal kotinin seviyesi elektronik sigara içenlere göre de anlamlı olarak daha yüksekti. Bazal asimetrik dimetilarginin (ADMA) seviyesi hem tütün sigarası içen grupta hem de elektronik sigara içen grupta kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha yüksekti (Tablo 4.1). Bazal total antioksidan kapasite (TAK) ve adiponektin seviyeleri açısından 3 grup arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır.

Tablo 4.1: Demografik özellikler ve Laboratuvar parametrelerinin karşılaştırılması

Parametreler	E-SİĞARA (n=33)	TÜTÜN – SİĞARA (n=31)	KONTROL (n=30)	p
Yaş (yıl)	34.9±7.0	34.5±5.8	33.1±7.2	0.541
Erkek (n,%)	24(%73.3)	25(%80.6)	22(%73.3)	0.72
VKİ (kg/m ²)	25.9±4.0	25.5±3.3	25.7±3.8	0.911
VYA (m ²)	1.9±0.2	1.9±0.2	1.9±0.2	0.835
Sigara (paket/ay)	120 (93-150)	130 (96-200)		
E-sigara (likit/ay)	15.0 (13.0-27.0)			
SKB (mmHg)	115.7±8.6	120.0±9.4	120.9±11.0	0.082
DKB (mmHg)	79.4±10.0	75.3±8.5	78.9±8.4	0.159
OKB(mmHg)	97.5±9.5	93.0±8.0	97.9±8.3	0.055
Nabız basıncı (mmHg)	39.4±7.7	38.9±7.6	42.0±9.8	0.315
Kalp Hızı (atım/dk)	78.4±9.5	73.8±10.8 ^c	82.0±11.2 ^c	0.013*
Sistolik merkezi KB	114.3±8.2	120.1±8.4	119.2±11.6	0.078
Diastolik merkezi KB	81.6±10.2	77.2±8.0	80.0±7.3	0.178
Açlık kan şekeri (mg/dL)	79.4±9.6	85.9±15.9	88.1±25.6	0.168
HBA1C (%)	5.4±0.4	5.3±0.3	5.3±0.4	0.904
Total kolesterol (mg/dL)	178.5±35.2	194.7±43.6	173.7±36.7	0.096
LDL (mg/dL)	103.9±35.2	115.3±33.2	93.4±36.4	0.058
HDL (mg/dL)	47.0±12.2	47.4±15.6	52.2±19.7	0.39
Non-HDL (mg/dL)	132.0±35.7	149.3±46.2 ^c	121.5±40.6 ^c	0.035*
Trigliserit (mg/dL)	131.8±67.7	159.5±87.6	130.7±53.9	0.211
Ürikasit (mg/dL)	5.1±1.3	5.1±1.1	5.1±1.5	0.998
Üre (mg/dL)	27.3±6.6	28.0±6.2	26.1±7.5	0.551
GFR (ml/dk/1.73 m ²)	113.0±13.2	111.4±11.5	112.3±14.6	0.899
Kreatinin (mg/dL)	0.78±0.14	0.81±0.15	0.79±0.15	0.769
Demir (µg/dL)	93.93±39.4	9.72±30.6	77.82±32.7	0.06
Ferritin (µg/L)	126.0(45.0-177.0)	87.5(47.5-140.0)	74.0(25.0-150.0)	0.167
Hs-CRP (mg/L)	1.3(0.7-2.8)	1.2(0.6-3.9)	1.5(0.8-2.4)	0.964
TSH (mIU/L)	1.51±0.67	1.54±0.59	1.63±0.63	0.747
WBC (10 ³ /uL)	7.2±2.1	7.4±1.6	6.8±1.3	0.327
HB (g/dL)	14.1±1.3 ^a	15.0±1.0 ^a	14.4±1.3	0.016*
Platelet (10 ³ /uL)	269.2±47.0	261.5±50.0	264.0±52.2	0.827
Kotinin (pg/mL)	23.2±9.1 ^{a,b}	28.7±7.6 ^{a,c}	15.9±4.7 ^{b,c}	<0.001*
ADMA (ng/mL)	1166.9 (814.2-2214.0) ^b	1251.2 (953.2-2354.4) ^c	672.9 (531.6-1027.5) ^{b,c}	<0.001*
TAK (U/mL)	0.78±0.13	0.84±0.16	0.84±0.13	0.209
Adiponektin (µg/mL)	22.7(14.5-32.3)	21.4(14.0-32.3)	23.2(16.1-33.4)	0.576

ADMA: Asimetrik dimetilarginin, **DKB:** Diyastolik kan Basıncı, **GFR:** Glomerüler filtrasyon hızı, **HB:**

Hemoglobin, **HDL:** High dansite lipoprotein, **hs-CRP:** High sensitive C-reaktif protein, **LDL:** Low dansite lipoprotein, **OKB:** Ortalama kan basıncı, **SKB:** Sistolik kan Basıncı, **TAK:** Total antioksidan kapasite, **TSH:** tiroit stimulan hormon, **VKİ:** Vücut kitle indeksi, **VYA:** Vücut yüzey alanı, **WBC:** White Blood Cell.

*p<0,005

a p<0.05 between e-sigara and tütün sigara

b p<0.05 between e-sigara and kontrol

c p<0.05 between tütün and kontrol

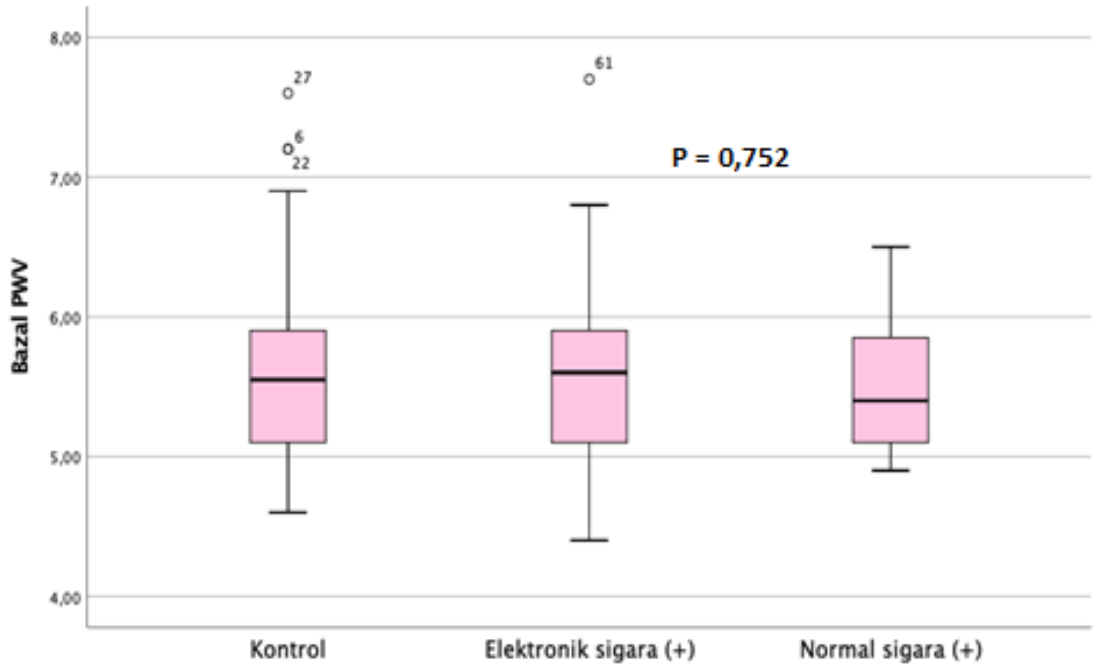
4.2. EKOKARDİYOĞRAFİK ÖZELLİKLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI:

Sol ventrikül sistolik ve diyastolik çapları, septum ve posterior duvar kalınlıkları, sol atrium boyutları, epikardiyal yağ dokusu kalınlıkları ve sol ventrikül sistolik fonksiyonları gruplar arasında benzerdi (Tablo 4.2).

Sol ventrikül diyastolik fonksiyonu gösteren Mitral E, A, IVKT, IVRT, ejeksiyon time ve doku Doppler Em, Am değerleri de gruplar arasında benzerdi. Doku Doppler Sm değeri kontrol grubunda (10.7 ± 1.1) hem tütün sigarası (9.8 ± 1.2) hem de elektronik sigara (9.9 ± 1.3) içenlere göre anlamlı olarak daha yüksekti ($p=0.018$); ancak elektronik ve tütün sigarası içenler arasında benzerdi (Tablo 4.2).

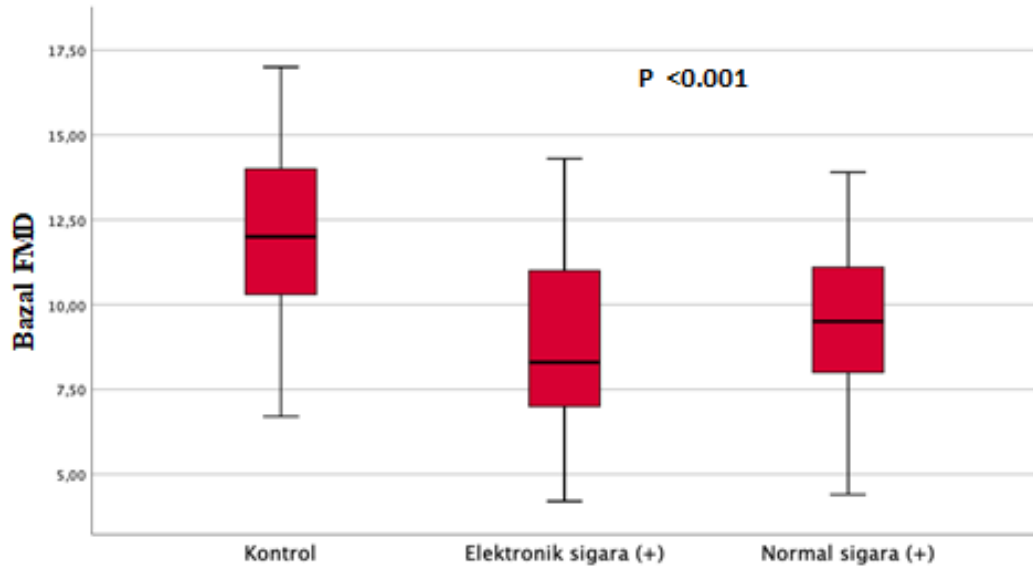
Sol ventrikül kütle indeksi, kardiyak output ve stroke volüm 3 grup arasında benzerdi. Miyokardiyal performans indeksi ise kontrol grubunda hem tütün sigarası (0.45 ± 0.05) içenlere hem de elektronik sigara (0.44 ± 0.05) içenlere göre anlamlı olarak daha yüksekti ($p=0.009$) (Tablo 4.2).

Karotis intima media kalınlığı, damar yaşı ve PWV de gruplar arasında benzer olup istatistiksel farklılık saptanmamıştır (Şekil 4.1).



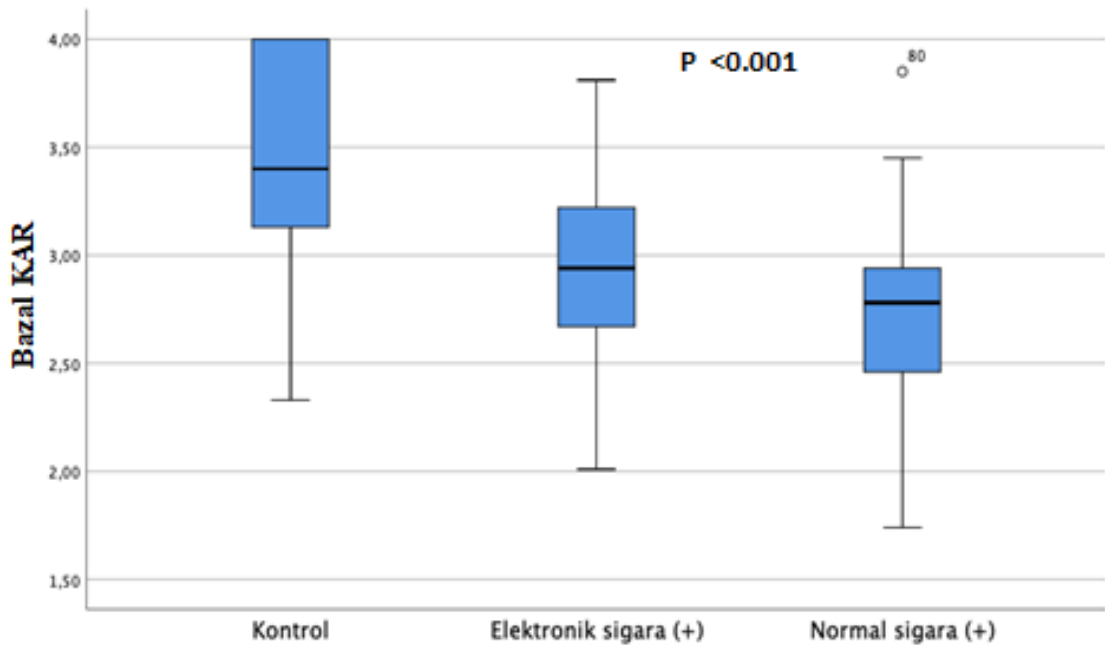
Şekil 4.1: Grupların bazal PWV değerlerinin karşılaştırılması

Bazal FMD değeri hem tütün hem de elektronik sigara içenlerde kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha düşük bulunmuştur (e-sigara: 8.9 ± 2.7 ; karşın tütün sigarası: 9.5 ± 2.4); karşın kontrol: 11.8 ± 2.3) ($p < 0.001$) (Tablo 4.2) (Şekil 4.2).



Şekil 4.2 Grupların bazal FMD değerlerinin karşılaştırılması

Bazal KAR değeri hem tütün hem de elektronik sigara içenlerde kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha düşük bulunmuştur (e-sigara: 2.91 ± 0.46 ; karşın tütün sigarası: 2.67 ± 0.51 ; karşın kontrol: 3.44 ± 0.52) ($p < 0.001$). Ancak elektronik sigara içenler ile tütün sigarası içenler arasından anlamlı farklılık saptanmamıştır (Tablo 4.2) (Şekil 4.3).



Şekil 4.3: Grupların bazal KAR değerlerinin karşılaştırılması

Tablo 4.2. Grupların ekokardiyografik parametrelerinin karşılaştırılması

Parametreler	E-SİĞARA (n=33)	TÜTÜN – SİĞARA (n=31)	KONTROL (n=30)	p
EF (%)	60±0	60±0	60±0	
Diastolik çap (mm)	46.4±3.5	46.8±3.1	46.0±3.1	0.635
Sistolik çap (mm)	28.3±3.0	28.0±2.5	27.7±2.6	0.722
Septal duvar kalınlığı (mm)	8.6±1.0	8.8±1.2	8.6±1.2	0.721
Posterior duvar kalınlığı (mm)	8.3±1.2	7.9±1.1	7.9±1.0	0.296
FET(mm)	2.7±0.8	3.0±1.1	2.7±0.8	0.374
Sol atrium çapı (mm)	33.6±3.7	34.2±4.0	33.3±4.9	0.728
Mitral E (cm/sn)	82.7±14.3	81.7±10.2	83.9±16.2	0.835
Mitral A (cm/sn)	62.2±13.3	58.5±10.9	62.2±9.8	0.355
Mitral İVKT (ms)	63.5±12.3	58.3±9.3	60.7±8.5	0.136
Mitral İVRT (ms)	79.9±12.9	78.1±13.4	7.6±11.8	0.641
Mitral ET (ms)	247.4±30.3	254.2±28.2	238.2±24.1	0.093
Mitral DT (ms)	131.3±36.2	128.9±23.3	115.3±17.0	0.054
TDI-Em (cm/s)	14.2±2.2	14.0±2.6	15.1±2.9	0.234
TDI-Am (cm/s)	11.1±1.8	11.1±1.8	11.6±1.9	0.506
TDI-Sm (cm/s)	9.9±1.3 ^b	9.8±1.2 ^c	10.7±1.1 ^{b,c}	0.018*
TDI-IVKT (ms)	60.3±8.0	58.9±7.8	57.9±7.1	0.453
TDI-IVRT (ms)	70.8±6.6	68.6±7.8	67.2±7.9	0.154
TDI-ET (ms)	273.9±22.3	285.7±22.3	275.3±18.6	0.059
TAPSE (mm)	26.0±3.8	27.2±3.4	26.2±2.6	0.327
KİMK (mm)	4.0±1.1	4.6±1.0	4.0±1.2	0.09
PWV (m/s)	5.6±0.7	5.5±0.5	5.6±0.8	0.752
Damar yaşı	33.8±7.8	32.5±5.4	33.3±8.2	0.774
FMD	8.9±2.7 ^b	9.5±2.4 ^c	11.8±2.3 ^{b,c}	<0.001*
KAR	2.91±0.46 ^b	2.67±0.51 ^c	3.44±0.52 ^{b,c}	<0.001*
LV kütle indeksi (g/m ²)	67.7±10.7	64.4±9.7	66.9±10.0	0.411
Kardiak output (L/min)	6.0±1.5	9.1±12.7	6.5±1.4	0.2
Stroke volüm (mL/atım)	81.6±17.1	84.4±13.8	83.6±18.1	0.78
MPI	0.44±0.05 ^b	0.45±0.05 ^c	0.48±0.06 ^{b,c}	0.009*

Am: geç diyastolik mitral anüler hız, **DT:** Deselerasyon zamanı, **EF:** Ejeksiyon fraksiyonu, **Em:** Erken diyastolik mitral anüler hız, **ET:** Ejeksiyon zamanı, **FET:** Epikardiyal yağ dokusu kalınlığı, **FMD:** Akım aracılı dilatasyon, **IVKT:** İzovolumik kasılma süresi, **IVRT:** İzovolümetrik gevşeme süresi, **KAR:** Koroner akım rezervi, **KİMK:** Karotis intima media kalınlığı, **LV:** Sol Ventrikül, **Mitral E:** Erken diyastolik mitral akım, **Mitral A:** Erken diyastolik mitral akım, **mm:** milimetre, **MPI:** Miyokardiyal performans indeksi, **PWV:** Nabız dalga hızı, **Sm:** Sistolik pik hız, **TAPSE:** Triküspit anüler düzlem sistolik hareketi, **TDI:** doku Doppler görüntüleme.

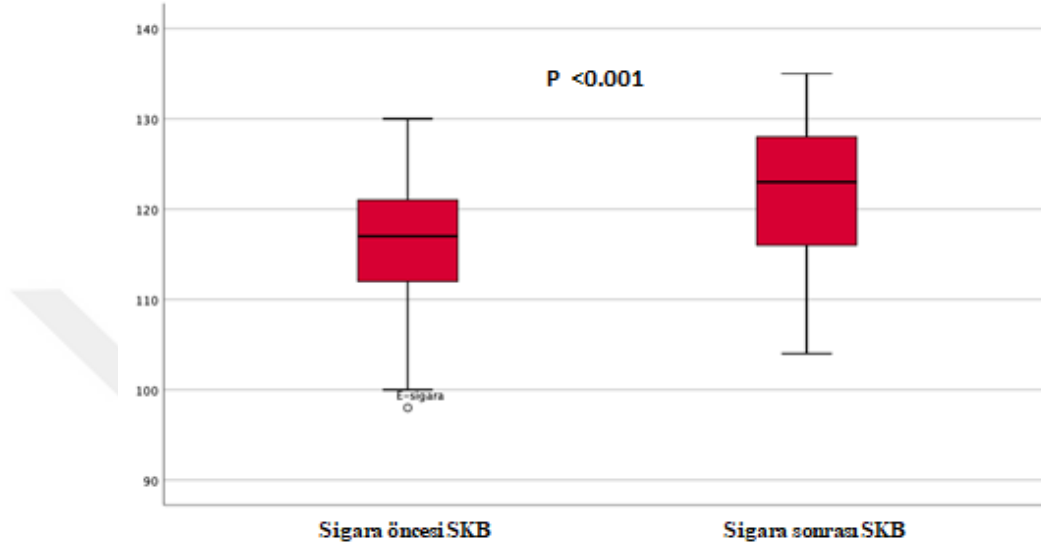
*p<0,005

a p<0.05 between e-sigara and tütün sigara

b p<0.05 between e-sigara and kontrol

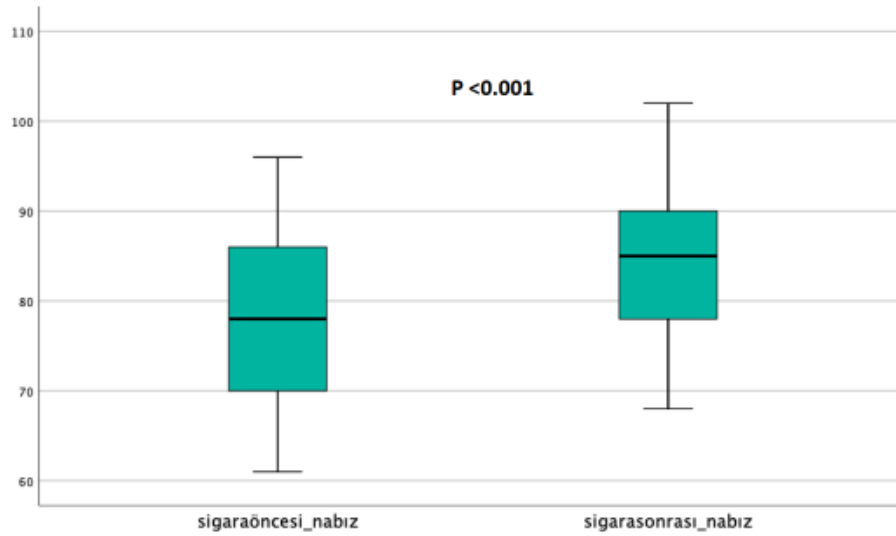
c p<0.05 between tütün and kontrol

Elektronik sigara içenlerde akut e-sigara maruziyeti sonrası SKB (115.7 ± 8.6) mmHg'den; (122.2 ± 7.9) mmHg'ye, yükselmiştir ($p < 0.001$). Ancak elektronik sigara içenlerde akut maruziyet sonrası DKB'de anlamlı değişiklik olmamıştır (Şekil 4.4). Tütün sigarası içenlerde akut tütün sigarası maruziyeti sonrası SKB (120.0 ± 9.4) mmHg'den; (128.0 ± 9.9) mmHg'ye ($p < 0.001$), ve DKB (75.3 ± 8.5) mmHg'den; (79.3 ± 11.4) mmHg'ye yükselmiştir ($p = 0.01$) (Tablo 4.3).



Şekil 4.4: E-sigara öncesi ve sonrası ölçülen SKB değerlerinin karşılaştırılması

Elektronik sigara içenlerde akut e- sigara maruziyeti sonrası kalp hızı (78.4 ± 9.5) atım/dk'dan; (84.3 ± 8.6) atım/dk'ya yükselmiştir ($p < 0.001$) (Figür 4.5). Tütün sigarası içenlerde akut tütün sigarası maruziyeti sonrası kalp hızı (73.8 ± 10.8) atım/dk'dan; (84.0 ± 10.4) atım/dk'ya yükselmiştir ($p < 0.001$) (Tablo 4.3).



Şekil 4.5: E-sigara öncesi ve sonrası ölçülen kalp hızının karşılaştırılması

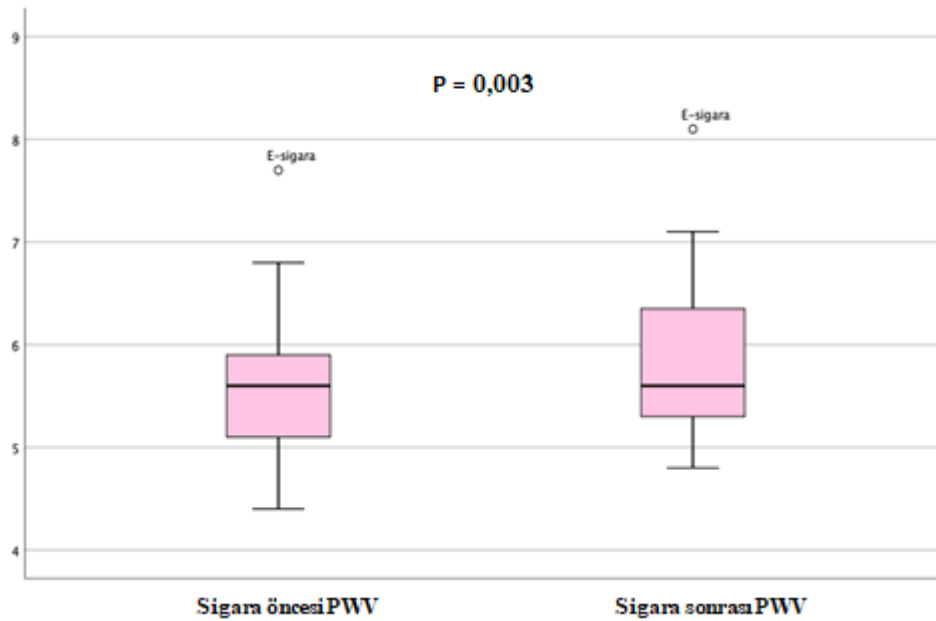
Elektronik sigara içenlerde akut e-sigara maruziyeti sonrası kotinin seviyesi 23.2 ± 9.1 pg/mL'den; (28.7 ± 9.9) pg/mL'ye yükselmiştir ($p < 0.001$). Tütün sigarası içenlerde akut tütün sigarası maruziyeti sonrası kotinin seviyesi (28.7 ± 7.6) pg/mL'den; (33.1 ± 7.9) pg/mL'ye yükselmiştir ($p < 0.001$) (Tablo 4.3).

Elektronik sigara içenlerde akut e-sigara maruziyeti sonrası total antioksidan kapasite seviyesi (0.78 ± 0.13) U/mL'den; (0.69 ± 0.14) U/mL'ye düşmüştür ($p < 0.001$). Tütün sigarası içenlerde akut tütün sigarası maruziyeti sonrası total antioksidan kapasite seviyesi (0.84 ± 0.16) U/mL'den; (0.72 ± 0.17) U/mL'ye düşmüştür ($p = 0.003$) (Tablo 4.3).

Elektronik sigara içenlerde akut e-sigara maruziyeti sonrası adiponektin seviyesi 22.7 ($14.5-32.3$) $\mu\text{g/mL}$ 'den; 18.85 ($14.4-24.9$) $\mu\text{g/mL}$ 'ye düşmüştür ($p = 0.001$). Tütün sigarası içenlerde akut tütün sigarası maruziyeti sonrası adiponektin seviyesi 21.4 ($14.0-32.3$) $\mu\text{g/mL}$ 'den; 18.1 ($14.0-25.2$) $\mu\text{g/mL}$ 'ye düşmüştür ($p = 0.001$) (Tablo 4.3).

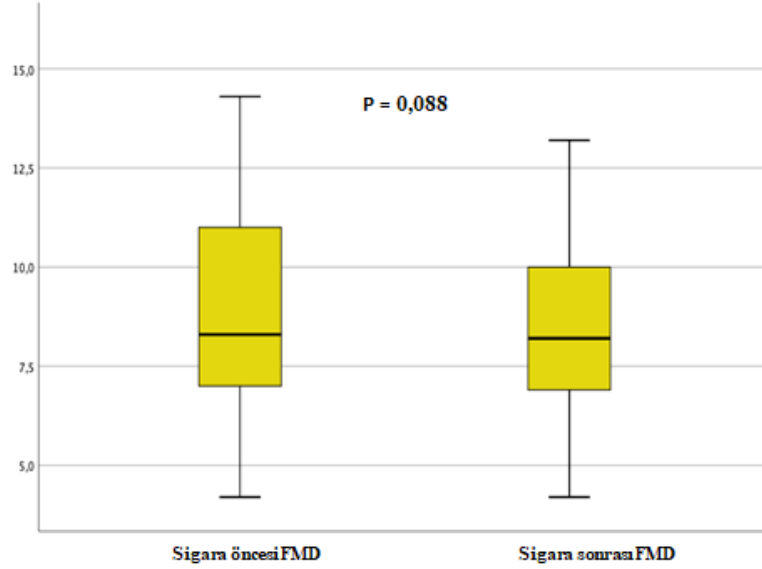
TDI-Em, elektronik sigara içenlerde akut e-sigara maruziyeti sonrası anlamlı olarak değişmezken; tütün sigarası içenlerde akut tütün sigarası maruziyeti sonrası anlamlı olarak artmıştır ($p = 0.014$) (Tablo 4.3). TDI-Am ve TDI-Sm hem e-sigara hem de tütün sigarası içenlerde akut maruziyet sonrası anlamlı olarak artmıştır ($p < 0.001$) (Tablo 4.3).

Elektronik sigara içenlerde akut e- sigara maruziyeti sonrası PWV (5.6 ± 0.7) 'den; (5.8 ± 0.8) 'e yükselmiştir ($p = 0.003$) (Figür 4.6). Tütün sigarası içenlerde akut tütün sigarası maruziyeti sonrası PWV (5.5 ± 0.4) 'ten (5.7 ± 0.5) 'e yükselmiştir ($p = 0.014$) (Tablo 4.3).



Şekil 4.6: E-sigara öncesi ve sonrası ölçülen PWV değerlerinin karşılaştırılması

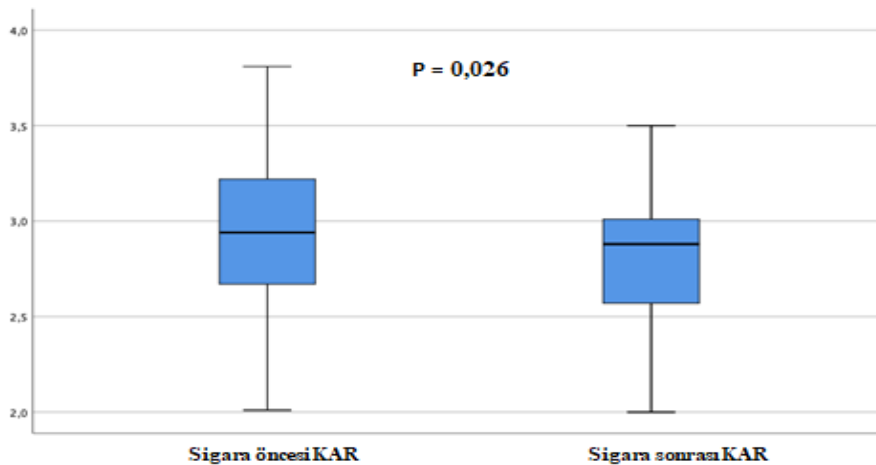
Elektronik sigara içenlerde akut e-sigara maruziyeti sonrası FMD (8.95 ± 2.76)’dan (8.49 ± 2.24)’e düşmüştür ancak istatistiksel anlamlılığa ulaşmamıştır (Figür 4.7). Tütün sigarası içenlerde akut tütün sigarası maruziyeti sonrası FMD anlamlı olarak (9.53 ± 2.48)’den (8.38 ± 2.63)’e düşmüştür ($p=0.012$) (Tablo 4.3).



Şekil 4.7: E-sigara öncesi ve sonrası ölçülen FMD değerlerinin karşılaştırılması

Damar yaşı hem e-sigara hem de tütün sigarası içenlerde akut maruziyet sonrası anlamlı olarak artmıştır (Tablo 4.3).

Elektronik sigara içenlerde akut e- sigara maruziyeti sonrası KAR (2.91 ± 0.46)’den; (2.75 ± 0.41)’e düşmüştür ($p=0.026$) (Figür 4.8). Tütün sigarası içenlerde akut tütün sigarası maruziyeti sonrası KAR ($2,67 \pm 0,51$)’den (2.42 ± 0.8)’e düşmüştür ($p<0.001$) (Tablo 4.3).



Şekil 4.8: E-sigara öncesi ve sonrası ölçülen KAR değerlerinin karşılaştırılması

Kardiyak output hem e-sigara hem de tütün sigarası içenlerde akut maruziyet sonrası anlamlı olarak artmıştır (Tablo 4.3).

Tablo 4.3: E-sigara ve tütün sigarası kullarlarda hemodinamik parametreler, endotel disfonksiyon belirteçleri ve laboratuvar parametrelerinin sigara öncesi ve sonrası karşılaştırılması

Parametreler	Sigara öncesi	Sigara sonrası	Değişim	p
SKB (mmHg)				
E-sigara	115.7±8.6	122.2±7.9	6.4±3.6	<0.001*
Tütün sigara	120.0±9.4	128.0±9.9	8.0±6.5	<0.001*
DKB (mmHg)				
E-sigara	79.4±10.4	79.9±11.3	0.5±7.4	0.701
Tütün sigara	75.3±8.5	79.3±11.4	4.0±8.1	0.01*
OKB(mmHg)				
E-sigara	97.4±9.8	100.9±10.6	3.4±6.3	0.006*
Tütün sigara	93.0±8.0	98.1±12.0	5.0±9.3	0.006*
Kalp hızı (atım/dk)				
E-sigara	78.4±9.5	84.3±8.6	5.8±3.6	<0.001*
Tütün sigara	73.8±10.8	84.0±10.4	10.2±5.7	<0.001*
Kotinin (pg/mL)				
E-sigara	23.2±9.1	28.7±9.9	5.4±3.2	<0.001*
Tütün sigara	28.7±7.6	33.1±7.9	4.4±2.8	<0.001*
ADMA (ng/mL)				
E-sigara	1166.9 (814.2-2214.0)	1376.4 (797.9-2327.4)		0.469
Tütün sigara	1251.2 (953.2-2354.4)	1307.0 (1128.9-2804.2)		0.108
TAK (U/mL)				
E-sigara	0.78±0.13	0.69±0.14	-0.09±0.14	<0.001*
Tütün sigara	0.84±0.16	0.72±0.17	-0.12±0.21	0.003*
Adiponektin (µg/mL)				
E-sigara	22.7 (14.5-32.3)	18.85(14.4-24.9)		0.001*
Tütün sigara	21.4 (14.0-32.3)	18.1(14.0-25.2)		0.001*
TDI-Em (cm/s)				
E-sigara	14.3±2.3	14.1±3.2	-0.10±2.9	0.842
Tütün sigara	13.8±2.5	15.4±3.6	1.6±3.2	0.014*
TDI-Am (cm/s)				
E-sigara	11.1±1.8	14.7±3.4	3.6±3.5	<0.001*
Tütün sigara	11.1±1.8	14.4±3.7	3.3±3.6	<0.001*
TDI-Sm (cm/s)				
E-sigara	9.9±1.3	12.4±1.7	2.5±1.9	<0.001*
Tütün sigara	9.7±1.2	13.2±2.1	3.4±2.0	<0.001*
PWV (m/s)				
E-sigara	5.6±0.7	5.8±0.8	0.22±0.39	0.003*
Tütün sigara	5.5±0.4	5.7±0.5	0.22±0.41	0.014*

Tablo 4.3: (Devam) E-sigara ve tütün sigarası kullarlarda hemodinamik parametreler, endotel disfonksiyon belirteçleri ve laboratuvar parametrelerinin sigara öncesi ve sonrası karşılaştırılması

Parametreler	Sigara öncesi	Sigara sonrası	Değişim	p
Damar yaşı				
E-sigara	33.5±7.8	36.0±8.7	2.5±4.6	0.005*
Tütün sigara	32.5±5.5	34.4±6.0	1.8±3.9	0.012*
FMD				
E-sigara	8.95±2.76	8.49±2.24	-0.46±1.5	0.088
Tütün sigara	9.53±2.48	8.38±2.63	-1.15±2.4	0.012*
KAR				
E-sigara	2.91±0.46	2.75±0.41	-0.16±0.40	0.026*
Tütün sigara	2.67±0.51	2.42±0.8	-0.24±0.28	<0.001*
Kardiyak output				
(L/min)				
E-sigara	6.0±1.5	7.0±1.9	1.07±0.99	<0.001*
Tütün sigara	6.0±1.5	7.1±2.0	1.0±0.97	<0.001*
Stroke volüm (mL/atım)				
E-sigara	81.6±17.1	84.9±20.0	3.2±11.3	0.109
Tütün sigara	82.3±17.4	84.8±19.4	2.4±11.0	0.221
MPI				
E-sigara	0.44±0.05	0.45±0.07	0.009±0.07	0.508
Tütün sigara	0.44±0.05	0.46±0.06	0.016±0.074	0.243

ADMA: Asimetrik dimetilarginin, **Am:** geç diyastolik mitral anüler hız, **DKB:** Diyastolik kan Basıncı, **Em:** Erken diyastolik mitral anüler hız, **FMD:** Akım aracılı dilatasyon, **KAR:** Koroner akım rezervi, **KIMK:** Karotis intima media kalınlığı, **MPI:** Miyokardiyal performans indeksi, **OKB:** Ortalama kan basıncı, **PWV:** Nabız dalga hızı, **SKB:** Sistolik kan Basıncı, **Sm:** Sistolik pik hız, **TAK:** Total antioksidan kapasite, **TDI:** doku Doppler görüntüleme.

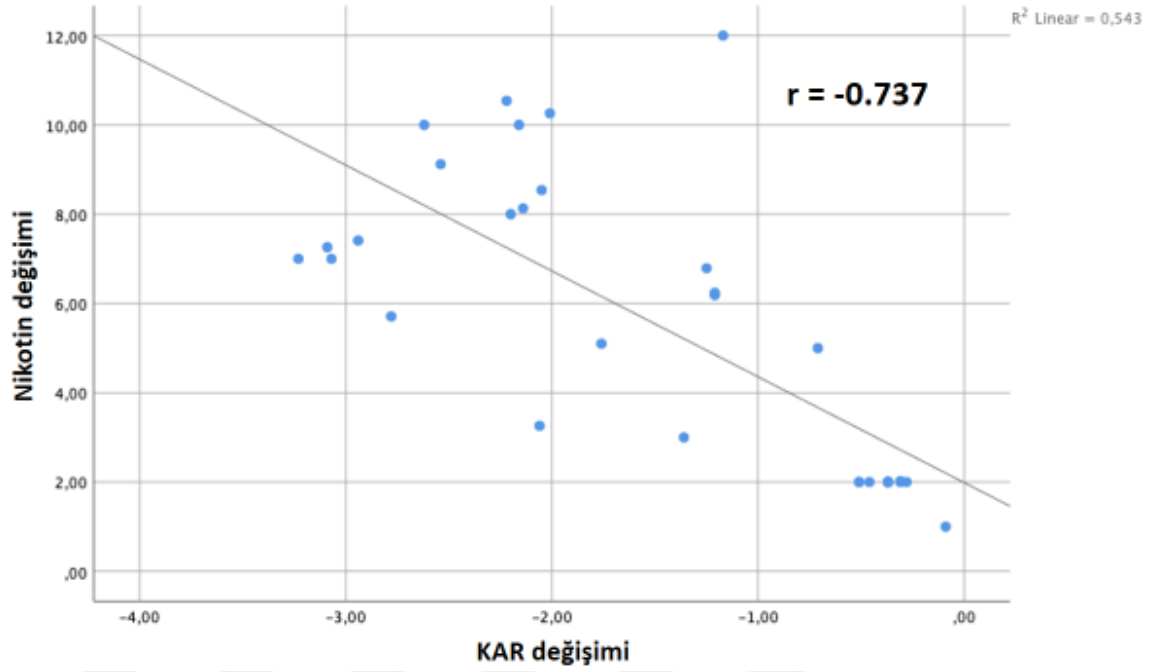
*p<0,005

Korelasyon analizinde kotinin seviyesi; KAR (r= -0.737; p<0.001), FMD (r= -0.502; p=0.003) ile istatistiksel olarak anlamlı ve negatif korelasyon gösterirdi (Tablo 4.4) (Figür 4.9).

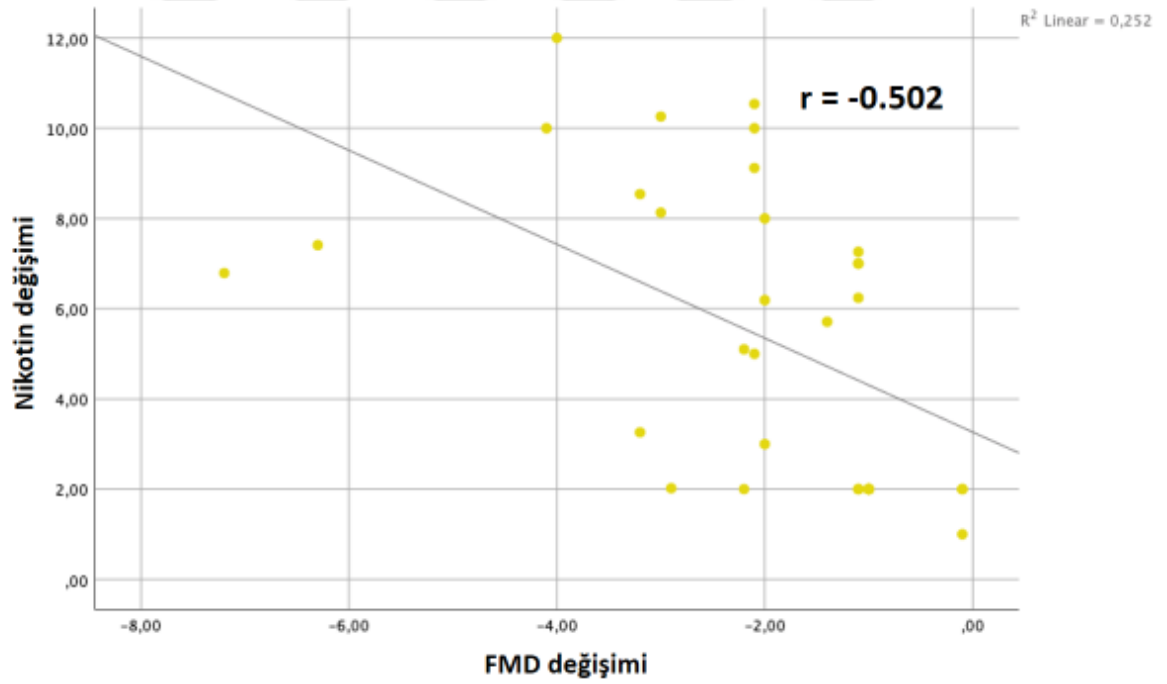
Tablo 4.4: E-sigara öncesi sonrası nikotin düzeyi farkı ile endotel disfonksiyon belirteçleri arasındaki ilişkinin korelasyon analizi ile değerlendirmesi

E-sigara	Kotinin değişimi	Kotinin değişimi
	korelasyon katsayısı (r)	p
KAR	-0.737	<0.001
FMD	-0.502	0.003
PWV (m/s)	-0.237	0.198

FMD: Akım aracılı dilatasyon, **KAR:** Koroner akım rezervi, **PWV:** Nabız dalga hızı.



Şekil 4.9: E-sigara öncesi sonrası nikotin düzeyi farkı ile KAR değişimi arasındaki ilişkinin korelasyonu



Şekil 4.10: E-sigara öncesi sonrası nikotin düzeyi farkı ile FMD değişimi arasındaki ilişkinin korelasyonu

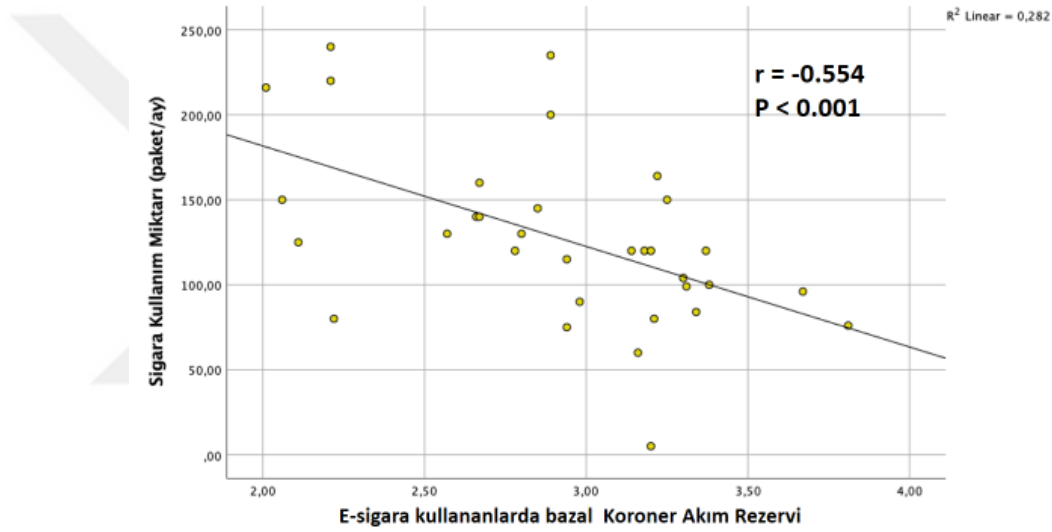
5. TARTIŞMA

Çalışmamızın ana bulguları şu şekilde özetlenebilir: Genç ve sağlıklı elektronik sigara içenlerde, akut e-sigaraya maruz kalma koroner akım rezervini azaltırken, arteriyel stiffnessi artırdı, sistolik kan basıncında ve kalp atış hızında artışa neden oldu ve plazma total antioksidan kapasite ve adiponektin seviyesini düşürdü.

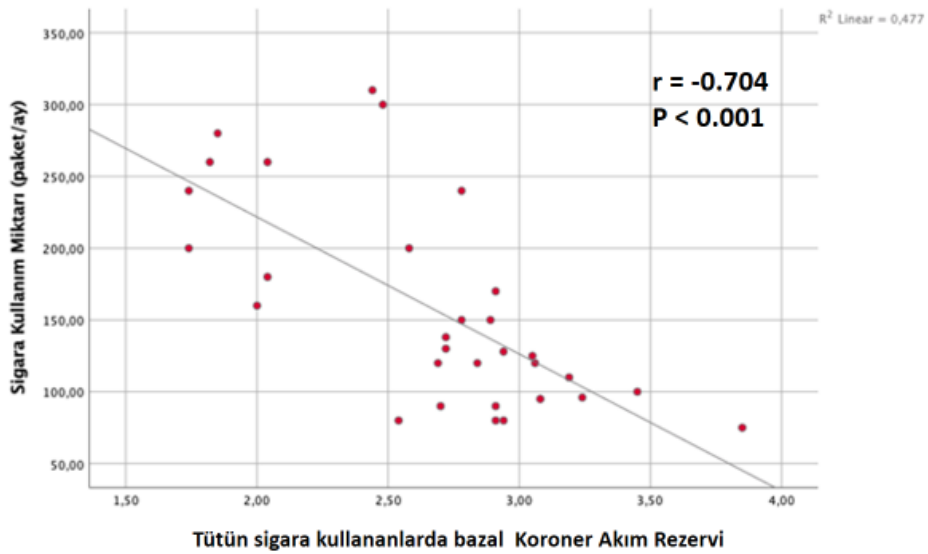
E-sigaralar, genellikle kardiyovasküler hastalıklardan muzdarip eski tütün tiryakileri tarafından sigarayı bırakmak için kullanılır (200). Nikotin replasman tedavilerinin etkinliği, öncelikle sigarayı bırakma semptomlarının giderilmesi ile belirlenir. Puf başına büyük miktarda e-sıvıyı buharlaştıran son nesil yüksek güçlü elektronik sigaraların, hızlı bir şekilde yüksek nikotin seviyesi sağladıklarından bu semptomları gidermede etkili olduğu görülmüştür (201,202). Elektronik sigara ile insan vücuduna nikotin iletiminin farmakokinetiğinin, hem büyüklük hem de zirve seviyelerine ulaşma hızı açısından tütün içmekten farklı olduğu göz önüne alındığında, "e-vaped" nikotin kardiyovasküler sistem üzerinde bir etkisinin olup olmadığını değerlendirmek önemlidir. Ne yazık ki, elektronik sigaranın kardiyovasküler sistem üzerine etkileri ile ilgili yapılan çalışmalar sınırlı ve tartışmalıdır.

Biz bu çalışmamızda elektronik sigaranın koroner mikrovasküler disfonksiyonun önemli bir göstergesi olan KAR üzerine etkisini araştırdık. Hem elektronik sigara kullananlarda hem de tütün sigarası kullananlarda bazal KAR'nin kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha düşük olduğunu saptadık. Ancak elektronik sigara içenler ile tütün sigarası içenler arasında anlamlılık saptanmadı. Elektronik sigara grubundaki bireylerin daha önceden tütün sigarası kullanıyor olmaları nedeniyle bazal KAR'deki azalmanın klasik tütün sigarasının kullanımından mı yoksa elektronik sigaradan mı kaynaklandığı saptamak mümkün değildir. Ancak elektronik sigaranın akut kullanımının KAR üzerine etkisine baktığımızda, elektronik sigara içimi sonrası KAR'nin bazal değere göre anlamlı olarak azaldığını saptadık. Bildiğimiz kadarıyla bu, elektronik sigaranın KAR üzerindeki etkisini ele alan ve bunun açıkça olumsuz bir etki yarattığını gösteren ilk çalışmadır.

Ayrıca tütün sigarası kullanan grupta sigara kullanım miktarı (paket/ay) ile bazal KAR'deki azalma arasındaki korelasyon daha yüksek iken elektronik sigara kullanan grupta bu korelasyon daha düşük olarak saptandı (r^2 0.704 karşı 0.554) (Figür 5.1). Tütün sigarası kullanan gruptaki ortalama sigara kullanım miktarı ile elektronik sigara kullanan gruptaki önceden kullanılan tütün sigarası ve daha sonra kullanılan elektronik sigaranın toplam kullanım süresi benzer olmasına rağmen; tütün sigarası kullanan gruptaki sigara kullanım miktarı ile KAR'deki azalmanın korelasyonunun daha belirgin olması tütün sigarasının elektronik sigaraya göre KAR'de daha fazla bozulmaya neden olmasından kaynaklanıyor olabilir. Ancak çalışmamızdaki bulgular ile bunu net olarak söyleyemeyiz ve bu konuda her iki grubun prospektif olarak uzun süre takip edildiği çalışmalara ihtiyaç vardır.



Şekil 5.1: E-sigara kullananlarda toplam sigara maruziyeti ile KAR arasındaki ilişkinin korelasyon



Şekil 5.2: Tütün sigara kullananlarda toplam sigara maruziyeti ile KAR arasındaki ilişkinin korelasyonu

Bir miyokardiyal bölgeye kan akışı, epikardiyal koroner arterlerde akımı sınırlayan tıkanıklıkların varlığı ile sınırlı olmayıp, mikro damarlardaki kan akışının metabolik düzenlenmesi ve otoregülasyonu, mikrovasküler dolaşımın dağılımı ve açıklığı, endotel fonksiyonu, sol ventrikül kütlesi ve sol ventrikül diyastol sonu basıncı dahil çeşitli faktörlerden etkilenir (203). Bu işlev bozukluğunun nedeni tam olarak anlaşılmış olmasa da, koroner mikrovasküler yataktaki anormallikler miyokardiyal iskemiye yol açabilir. İnflamasyonun, vasküler endotelde NO metabolizmasını ve biyoyararlanımı etkileyerek endotel fonksiyonlarını etkilediği iyi bilinmektedir. Bu bağlamda hem akut hem de kronik inflamasyon endotel disfonksiyonuna ve dolayısıyla koroner mikrovasküler dolaşım bozukluğuna yol açtığı saptanmıştır (204). Sigara kaynaklı nikotinin sempatik aktivasyonu artırmasının ötesinde kronik inflamasyona neden olarak arteriyel sertliğe, endotel disfonksiyonuna ve insülin direncine yol açmak suretiyle ateroskleroza neden olduğu bilinmektedir (205-210).

Diğer taraftan nikotin, vasküler endotelial dokuda reaktif oksijen türlerinin mobilizasyonu veya üretimi etkilemek suretiyle NO biyoyararlanımını azaltarak KAR'de bozulmaya neden olabilir. Bu bağlamda çalışmamızda, akut elektronik sigara kullanımı sonrası KAR'deki azalma ile nikotinin yıkım ürünü olan kotinin seviyesindeki artışın korele saptandı ($r:-0.737$) (Figür 4). Benzer şekilde, Rader ve arkadaşları da elektronik sigara kullanımının koroner mikrovasküler fonksiyonlar üzerine etkilerini araştırdıkları çalışmalarında; sigara içmeyen kontrol grubunda, izometrik egzersizin uyardığı endotel bağımlı koroner vazodilatasyon yanıtının korunduğu ve bu sayede koroner kan akımının arttığını saptarlarken elektronik sigara ve tütün sigara kullanıcılarında bu yanıtın olmadığı ve dolayısıyla miyokardiyal kan akışının artmadığını saptadılar. (211).

Arteriyel sertleşmenin, olumsuz kardiyovasküler sonuçların ve tüm nedenlere bağlı ölümlerin güvenilir, bağımsız bir belirleyicisi olduğu bilinmektedir (212). Kuntic ve ark. yaptıkları çalışmada, sağlıklı sigara içenlerde kısa süreli e-sigara kullanımının endotel fonksiyonunda belirgin bozulmaya ve arter sertliğinde artışa neden olduğunu göstermiştir (213). Chaumont ve ark. da genç ve sağlıklı tütün içenlerde, nikotinsiz bir elektronik sigaranın yüksek sıcaklıkta buharlaşmasına akut maruz kalmanın, arteriyel sertlik ve oksidatif stresin yanı sıra mikrodolaşım fonksiyonunu değiştirmediğini; oysa aynı vaping karışımı nikotin içeren e-sigaraya maruz kalma sonucu arteriyel sertliği artırdığını saptadılar (45). Aksine Caporale ve ark. nikotinsiz e-sigara kullanımı sonrası da PWV'nin arttığını saptadılar (214). Bizim çalışmamızda da akut e-sigara maruziyeti sonrası arteriyel stiffnesin göstergesi olan PWV'de artış saptandı. Ancak PWV'deki bu artış ile nikotinin

yıkım ürünü olan kotinin seviyesindeki artış korele olmasına rağmen istatistiksel anlamlılığa ulaşmadı. Nikotin farmakodinamiğindeki değişkenlik, serum kotinin konsantrasyonu ile değerlendirdiğimiz kardiyovasküler parametreler arasındaki korelasyon eksikliğini açıklayabilir. Ek olarak, nikotin ile birlikte e-sıvılarda en yaygın kullanılan çözücüler (propilen glikol ve gliserol) arteriyel sertliğin artmasından birlikte sorumlu olabilirler. Ayrıca çalışmamızda sigara kullananlar ile kontrol grubu arasındaki bazal PWV değerlerinde anlamlı farklılık yoktu. Benzer şekilde Fetterman ve ark. tarafından yapılan kesitsel bir çalışmada da e-sigara akut maruziyeti sonrası PWV artarken; e-sigara ve tütün sigara kullanıcılarının, kullanmayanlara göre bazal PWV'de hiçbir fark göstermediğini buldular (215).

Vazodilatör NO tükenmesi, endotelial ve vasküler disfonksiyonun yaygın olarak kabul edilen bir nedenidir (216). Birkaç çalışma, akut elektronik sigara kullanımından sonra plazmadaki NO biyoyararlanımı veya NO metabolit konsantrasyonlarında önemli düşüşler olduğunu bildirdi (56,217). Ayrıca akut e-sigara kullanımından sonra damar genişletici fonksiyonda azalma olduğunu göstermiştir (56,214). Carnevale ve ark. sağlıklı genç sigara içenler ve içmeyenlerde endotel fonksiyonu üzerinde aynı nominal nikotin içeriğine sahip tütün ve e-sigara akut etkisini karşılaştırdı ve tütün ve e-sigara arasında anlamlı bir fark göstermeksizin her iki grupta da FMD'nin azaldığını saptadılar (56). Bizim çalışmamızda ise akut e-sigara maruziyeti sonrası FMD'de azalma olmakla birlikte istatistiksel anlamlılığa ulaşmazken tütün sigarası içenlerde akut maruziyet sonrası FMD'de anlamlı azalma oldu. Benzer şekilde Haptonstall ve ark. akut e-sigara maruziyeti sonrası FMD'de anlamlı değişiklik olmazken, tütün sigarası alımı sonrası FMD'nin azaldığını saptadılar (218).

Çalışmalardaki bu farklılık, çalışma popülasyonu, e-sigara cihaz voltajı, sıvı bileşimi (nikotin içeriği ve tatlandırıcı) ve buhar miktarı ve süresindeki farklılıklar dahil olmak üzere çalışmalarda kullanılan çeşitli farklı yaklaşımlardan kaynaklanıyor olabilir.

Endotel fonksiyonundaki azalmalara ek olarak, elektronik sigaradan sonra hasta serumunda endotel hasarına ilişkin akut olarak yükselmiş biyobelirteçler gözlemlenmiştir (46,219). Oksidatif stres, birçok kardiyovasküler bozukluğun temelini oluşturur ve NO'yu tükettiği ve endotel hücre hasarını indüklediği bilinmektedir. Akut e-sigara inhalasyonu $\pm$ nikotin ile ilgili klinik ve gözlemsel deneyler, oksidatif stresin biyobelirteçlerinde önemli artışların olduğunu gösterdi (220-222). Buna paralel olarak çalışmamızda da akut e-sigara maruziyeti sonrası TAK'nin ve insülin duyarlılığı ve anti-inflamatuvar hormon olarak bilinen adiponektinin plazma seviyesinin azaldığı saptanmıştır. Ayrıca endojen NO sentaz

inhibitörü olan asimetrik dimetilarjinin (ADMA) düzeylerinin hem e-sigara kullanıcılarında hem de tütün sigarası kullanıcılarında kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek saptanmıştır.

Birçok çalışma, e-sigara kullanımının kalp hızı ve kan basıncı gibi hemodinamik parametreleri akut ve olumsuz (artmış) şekilde etkilediğini göstermektedir (51,52). Elektronik sigaralarda bulunan nikotinin kolinerjik reseptörlerine bağlanarak sempatik sinir sistemi aktive etmesi semptomimetik etkilerine neden olmaktadır. Bu bağlamda, Andrea ve arkadaşları da e-sigara kullanımından sonra kalp hızının keskin bir şekilde arttığını gösterdi (52). Ek olarak, Yan ve ark. e-sigara içenlerde hem diyastolik kan basıncını hem de kalp atış hızını yükselttiğini gösterdiler, ancak tütün sigaralarıyla karşılaştırıldığında daha az oranda yükselttiğini saptamışlardır (53). Bu bulgulara paralel şekilde bizim çalışmamızda da hem e-sigara hem de tütün sigarası içiminden sonra sistolik kan basıncı ve kalp hızı anlamlı olarak artmıştır.

6. SONUÇ

Sonuç olarak tütün sigarası dumanının, endotel fonksiyonlarında bozulmaya, oksidatif strese artışa neden olduğu ve diğer yan etkileri ile birlikte kardiyovasküler kaynaklı morbidite ve mortaliteye artışına yol açtığı konusunda şüphe yoktur. Diğer taraftan, e-sigara buharının tütün dumanından daha az toksik olduğuna dair kanıtlar olmakla birlikte çalışmamızda akut e-sigaraya maruz kalmanın KAR'ı azaltırken, arteriyel sertliği artırdığı, sistolik kan basıncında ve kalp atış hızında artışa neden olduğu ve plazma TAK'yi azalttığı saptanmıştır. Bu minvalde bizim çalışmamız, e-sigaranın bilinenin aksine masum olmayabileceğini ve tütün sigarasına benzer riskler taşıyabildiğinin ön kanıtlarını sundu. Ancak elektronik sigaranın kardiyovasküler etkileri ile ilgili daha kapsamlı, uzun soluklu prospektif çalışmalara ihtiyaç olduğu kuşkusuzdur

KAYNAKLAR

1. (Lerner CA, Sundar IK, Yao H, Gerloff J, Ossip DJ, McIntosh S, Robinson R, Rahman I. Vapors produced by electronic cigarettes and e-juices with flavorings induce toxicity, oxidative stress, and inflammatory response in lung epithelial cells and in mouse lung. *PLoS One*. 2015;10:e0116732
2. (Marco E, Grimalt JO. A rapid method for the chromatographic analysis of volatile organic compounds in exhaled breath of tobacco cigarette and electronic cigarette smokers. *J Chromatogr A*. 2015;1410:51–59.
3. A. Aicher, C. Heeschen, M. Mohaupt, et al., Nicotine strongly activates dendritic cell-mediated adaptive immunity: potential role for progression of atherosclerotic lesions, *Circulation* 107 (2003) 604–611.)
4. A. Kapan, S. Stefanac, I. Sandner, S. Haider, I. Grabovac, and T. E. Dorner, “Use of electronic cigarettes in European populations: a narrative review,” *International Journal of Environmental Research and Public Health*, vol. 17, no. 6, p. 1971, 2020
5. Aird, C.W. Endothelium as an organ system. *Crit. Care Med*. 2004, 32, S271–S279.
6. Aird, W.C. Phenotypic Heterogeneity of the Endothelium. II. Representative Vascular Beds. *Circ. Res*. 2007, 100, 174–190
7. Ambrose JA, Barua RS. The pathophysiology of cigarette smoking and cardiovascular disease: an update. *J Am Coll Cardiol*. 2004;43:1731–1737)
8. Anderson JO, Thundiyil JG, Stolbach A. Clearing the air: a review of the effects of particulate matter air pollution on human health. *J Med Toxicol*. 2012;8:166–175
9. Antoniewicz L, Bosson JA, Kuhl J, Abdel-Halim SM, Kiessling A, Mobarrez F, Lundback M. Electronic cigarettes increase endothelial progenitor cells in the blood of healthy volunteers. *Atherosclerosis*. 2016;255:179–185
10. Antoniewicz L, Brynedal A, Hedman L, Lundback M & Bosson JA (2019). Acute effects of electronic cigarette inhalation on the vasculature and the conducting airways. *Cardiovasc Toxicol* 19, 441–450
11. B. Eliasson, M.R. Taskinen, U. Smith, Long-term use of nicotine gum is associated with hyperinsulinemia and insulin resistance, *Circulation* 94 (1996) 878–881.)
12. B. Messner and D. Bernhard, “Smoking and cardiovascular disease,” *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, vol. 34, no. 3, pp. 509–515, 2014
13. Baeza-Loya S, Viswanath H, Carter A, Molfese DL, Velasquez KM, Baldwin PR, Thompson-Lake DG, Sharp C, Fowler JC, De La Garza R II, Salas R. Perceptions about e-cigarette safety may lead to e-smoking during pregnancy. *Bull Menninger Clin*. 2014;78:243–252.
14. Ballbe M, Martinez-Sanchez JM, Sureda X, Fu M, Perez-Ortuño R, Pascual JA, Salto E, Fernandez E. Cigarettes vs. e-cigarettes: passive exposure at home measured by means of airborne marker and biomarkers. *Environ Res*. 2014;135:76–80
15. Benowitz NL, Fitzgerald GA, Wilson M, Zhang Q. Nicotine effects on eicosanoid formation and hemostatic function: comparison of transdermal nicotine and cigarette smoking. *J Am Coll Cardiol*. 1993;22:1159–1167
16. Benowitz NL, Gourlay SG. Cardiovascular toxicity of nicotine: implications for nicotine replacement therapy. *J Am Coll Cardiol*. 1997;29:1422–1431.
17. Benowitz NL, Porchet H, Sheiner L, Jacob P III. Nicotine absorption and cardiovascular effects with smokeless tobacco use: comparison with cigarettes and nicotine gum. *Clin Pharmacol Ther*. 1988;44:23–28

18. Bhatnagar A. Cardiovascular perspective of the promises and perils of e-cigarettes. *Circ Res.* 2016;118:1872–1875
19. Bhatnagar A. E-cigarettes and cardiovascular disease risk: evaluation of evidence, policy implications, and recommendations. *Curr Cardiovasc Risk Rep.* 2016;10:24
20. Biering-Sørensen T, Mogelvang R, Pedersen S et al (2011) Usefulness of the myocardial performance index determined by tissue Doppler imaging m-mode for predicting mortality in the general population. *Am J Cardiol* 107:478–483. doi:10.1016/j.amjcard.2010.09.044
21. Biering-Sørensen T, Mogelvang R, Søgaard P et al (2013) Prognostic value of cardiac time intervals by tissue Doppler imaging M-mode in patients with acute ST-segment-elevation myocardial infarction treated with primary percutaneous coronary intervention. *Circ Cardiovasc Imaging* 6:457–465. doi:10.1161/CIRCIMAGING.112.000230
22. Biondi-Zoccai G, Sciarretta S, Bullen C, Nocella C, Violi F, Loffredo L, Pignatelli P, Perri L, Peruzzi M, Marullo AGM, et al. Acute Effects of Heat-Not-Burn, Electronic Vaping, and Traditional Tobacco Combustion Cigarettes: The Sapienza University of Rome-Vascular Assessment of Proatherosclerotic Effects of Smoking (SUR-VAPES) 2 Randomized Trial. *J Am Heart Assoc.* 2019;8:e010455. doi: 10.1161/JAHA.118.010455. [PubMed: 30879375]
23. Bonetti, P.O.; Lerman, L.O.; Lerman, A. Endothelial dysfunction: A marker of atherosclerotic risk. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2003, 23, 168–175
24. Brandon TH, Goniewicz ML, Hanna NH, Hatsukami DK, Herbst RS, Hobin JA, Ostroff JS, Shields PG, Toll BA, Tyne CA, Viswanath K, Warren GW. Electronic nicotine delivery systems: a policy statement from the American Association for Cancer Research and the American Society of Clinical Oncology. *J Clin Oncol.* 2015;33:952–963.
25. Brown CJ, Cheng JM. Electronic cigarettes: product characterisation and design considerations. *Tob Control.* 2014;23(suppl 2):ii4–ii10
26. Buettner-Schmidt K, Miller DR, Balasubramanian N. Electronic cigarette refill liquids: child-resistant packaging, nicotine content, and sales to minors. *J Pediatr Nurs.* 2016;31:373–379
27. Bullen C, McRobbie H, Thornley S, Glover M, Lin R, Laugesen M. Effect of an electronic nicotine delivery device (e cigarette) on desire to smoke and withdrawal, user preferences and nicotine delivery: randomised cross-over trial. *Tob Control.* 2010;19:98–103
28. Bush D, Goniewicz ML. A pilot study on nicotine residues in houses of electronic cigarette users, tobacco smokers, and non-users of nicotinecontaining products. *Int J Drug Policy.* 2015;26:609–611
29. C. Heeschen, M. Weis, J.P. Cooke, Nicotine promotes arteriogenesis, *J. Am. Coll. Cardiol.* 41 (2003) 489–496
30. Callahan-Lyon P. Electronic cigarettes: human health effects. *Tob Control.* 2014;23:ii36–ii40
31. Camici, P.G.; Crea, F. Coronary Microvascular Dysfunction. *N. Engl. J. Med.* 2007, 356, 830–840.
32. Camici, P.G.; d’Amati, G.; Rimoldi, O. Coronary microvascular dysfunction: Mechanisms and functional assessment. *Nat. Rev. Cardiol.* 2015, 12, 48–62.
33. Caporale A, Langham MC, Guo W, Johncola A, Chatterjee S, Wehrli FW. Acute effects of electronic cigarette aerosol inhalation on vascular function detected at quantitative MRI. *Radiology.* 2019;293:97–106. doi: 10.1148/radiol.2019190562.
34. Carnevale R, Sciarretta S, Violi F, Nocella C, Loffredo L, Perri L, Peruzzi M, Marullo AG, De Falco E, Chimenti I, Valenti V, Biondi-Zoccai G, Frati G. Acute impact of tobacco vs electronic cigarette smoking on oxidative stress and vascular function. *Chest.* 2016;150:606–612. doi: 10.1016/j.chest.2016.04.012. [PubMed: 27108682]
35. Cataldo JK, Petersen AB, Hunter M, Wang J, Sheon N. E-cigarette marketing and older smokers: road to renormalization. *Am J Health Behav.* 2015;39:361–371.
36. Centers for Disease Control and Prevention (US); National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion (US); Office on Smoking and Health (US). How Tobacco Smoke Causes Disease: The Biology and Behavioral Basis for Smoking-Attributable Disease: A Report of the Surgeon General. Atlanta, GA: Centers for Disease Control and Prevention (US); 2010
37. Centers for Disease Control and Prevention. CDC death report. 2014
38. Centers for Disease Control and Prevention. Youth and tobacco use. 2015.

39. Chatterjee S, Tao JQ, Johncola A, Guo W, Caporale A, Langham MC, Wehrli FW. Acute exposure to e-cigarettes causes inflammation and pulmonary endothelial oxidative stress in nonsmoking, healthy young subjects. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2019;317:L155–L166. doi: 10.1152/ajplung.00110.2019. [PubMed: 31042077]
40. Chaumont M, de Becker B, Zaher W, Culie A, Deprez G, Melot C, Reye F, Van Antwerpen P, Delporte C, Debbas N, Boudjeltia KZ & van de Borne P (2018). Differential effects of e-cigarette on microvascular endothelial function, arterial stiffness and oxidative stress: a randomized crossover trial. *Sci Rep* 8, 10378.)
41. Cho JH, Paik SY. Association between electronic cigarette use and asthma among high school students in South Korea. *PLoS One*. 2016;11:e0151022
42. Conklin DJ, Barski OA, Lesgards JF, Juvan P, Rezen T, Rozman D, Prough RA, Vladyskovskaya E, Liu S, Srivastava S, Bhatnagar A. Acrolein consumption induces systemic dyslipidemia and lipoprotein modification. *Toxicol Appl Pharmacol*. 2010;243:1–12
43. Czogala J, Goniewicz ML, Fidelus B, Zielinska-Danch W, Travers MJ, Sobczak A. Secondhand exposure to vapors from electronic cigarettes. *Nicotine Tob Res*. 2014;16:655–662
44. Daiber A, Steven S, Weber A, Shuvaev VV, Muzykantov VR, Laher I, Li H, Lamas S, Munzel T. Targeting vascular (endothelial) dysfunction. *Br J Pharmacol* 2017;174:1591–1619
45. DeJarnett N, Conklin DJ, Riggs DW, Myers JA, O'Toole TE, Hamzeh I, Wagner S, Chugh A, Ramos KS, Srivastava S, Higdon D, Tollerud DJ, DeFilippis A, Becher C, Wyatt B, McCracken J, Abplanalp W, Rai SN, Ciszewski T, Xie Z, Yeager R, Prabhu SD, Bhatnagar A. Acrolein exposure is associated with increased cardiovascular disease risk. *J Am Heart Assoc*. 2014;3:e000934. DOI: 10.1161/JAHA.114.000934
46. Deussen, A.; Ohanyan, V.; Jannasch, A.; Yin, L.; Chilian, W. Mechanisms of metabolic coronary flow regulation. *J. Mol. Cell. Cardiol*. 2012, 52, 794–801).
47. Dimitrow PP, Transthoracic Doppler echocardiography – noninvasive diagnostic window for coronary flow reserve assessment. *Cardiovascular Ultrasound* 2003;1:4.
48. Du Y, Xu X, Chu M, Guo Y, Wang J. Air particulate matter and cardiovascular disease: the epidemiological, biomedical and clinical evidence. *J Thorac Dis*. 2016;8:E8–E19
49. Duncker, D.J.; Koller, A.; Merkus, D.; Canty, J.M. Regulation of Coronary Blood Flow in Health and Ischemic Heart Disease. *Prog. Cardiovasc. Dis*. 2015, 57, 409–422.
50. Dutra LM, Glantz SA. Electronic cigarettes and conventional cigarette use among U.S. adolescents: a cross-sectional study. *JAMA Pediatr*. 2014;168:610–617
51. E-cigarette use among youth and young adults. A Report of the Surgeon General. 2016
52. Egle JL Jr. Effects of inhaled acetaldehyde and propionaldehyde on blood pressure and heart rate. *Toxicol Appl Pharmacol*. 1972;23:131–135.
53. Eissenberg T. Electronic nicotine delivery devices: ineffective nicotine delivery and craving suppression after acute administration. *Tob Control*. 2010;19:87–88.
54. Erdogan D, Gullu H, Caliskan M, Yildirim I, Baycan S, Ciftci O, Muderrisoglu H. The influence of circadian blood pressure changes on aortic distensibility and left ventricular diastolic function in hypertensive individuals. *Int J Cardiovasc Imaging* 2006; 22: 157-65.
55. Escaned, J.; Flores, A.; García-Pavía, P.; Segovia, J.; Jimenez, J.; Aragoncillo, P.; Salas, C.; Alfonso, F.; Hernández, R.; Angiolillo, D.J.; et al. Assessment of Microcirculatory Remodeling With Intracoronary Flow Velocity and Pressure Measurements. *Circulation* 2009, 120, 1561–1568
56. Etter JF. Levels of saliva cotinine in electronic cigarette users. *Addiction*. 2014;109:825–829
57. Fahim MA, Nemmar A, Singh S, Hassan MY. Antioxidants alleviate nicotine-induced platelet aggregation in cerebral arterioles of mice in vivo. *Physiol Res*. 2011;60:695–700
58. Farah C, Michel LYM, Balligand JL. Nitric oxide signalling in cardiovascular health and disease. *Nat Rev Cardiol*. 2018;15:292–316. doi: 10.1038/nrcardio.2017.224. [PubMed: 29388567].
59. Farsalinos K, Tsiapras D, Kyrzopoulos S, Stefopoulos C, Spyrou A, Tsakalou M, Avramidou E, Vasilopoulou D, Romagna G, Voudris V. Immediate effects of electronic cigarette use on coronary circulation and blood carboxyhemoglobin levels: comparison with cigarette smoking. *Eur Heart J*. 2013;34 (suppl_1):102. doi: 10.1093/eurheartj/ehs307.102

60. Farsalinos KE, Spyrou A, Tsimopoulou K, Stefopoulos C, Romagna G, Voudris V. Nicotine absorption from electronic cigarette use: comparison between first and new-generation devices. *Sci Rep*. 2014;4:4133
61. Farsalinos KE, Tsiapras D, Kyrzopoulos S, Savvopoulou M, Voudris V. Acute effects of using an electronic nicotine-delivery device (electronic cigarette) on myocardial function: comparison with the effects of regular cigarettes. *BMC Cardiovasc Disord*. 2014;14:78.
62. Farsalinos, K., Poulas, K. & Voudris, V. Changes in puffing topography and nicotine consumption depending on the power setting of electronic cigarettes. *Nicotine Tob Res*. <https://doi.org/10.1093/ntr/ntx219> (2017)
63. Fernandez E, Ballbe M, Sureda X, Fu M, Salto E, Martinez-Sanchez JM. Particulate matter from electronic cigarettes and conventional cigarettes: a systematic review and observational study. *Curr Environ Health Rep*. 2015;2:423–429
64. Ferrari M, Zanasi A, Nardi E, Morselli Labate AM, Ceriana P, Balestrino A, Pisani L, Corcione N & Nava S (2015). Short-term effects of a nicotine-free e-cigarette compared to a traditional cigarette in smokers and non-smokers. *BMC Pulm Med* 15, 120.
65. Fetterman JL, Keith RJ, Palmisano JN, McGlasson KL, Weisbrod RM, Majid S, Bastin R, Stathos MM, Stokes AC, Robertson RM, et al. Alterations in Vascular Function Associated With the Use of Combustible and Electronic Cigarettes. *J Am Heart Assoc*. 2020;9:e014570. doi: 10.1161/JAHA.119.014570. [PubMed: 32345096]
66. Flora JW, Meruva N, Huang CB, Wilkinson CT, Ballentine R, Smith DC, Werley MS, McKinney WJ. Characterization of potential impurities and degradation products in electronic cigarette formulations and aerosols. *Regul Toxicol Pharmacol*. 2016;74:1–11
67. Flouris AD, Chorti MS, Poulianiti KP, Jamurtas AZ, Kostikas K, Tzatzarakis MN, Wallace Hayes A, Tsatsakis AM, Koutedakis Y. Acute impact of active and passive electronic cigarette smoking on serum cotinine and lung function. *Inhal Toxicol*. 2013;25:91–101
68. Flouris AD, Chorti MS, Poulianiti KP, Jamurtas AZ, Kostikas K, Tzatzarakis MN, Wallace Hayes A, Tsatsakis AM, Koutedakis Y. Acute impact of active and passive electronic cigarette smoking on serum cotinine and lung function. *Inhal Toxicol*. 2013;25:91–101
69. Fuoco FC, Buonanno G, Stabile L, Vigo P. Influential parameters on particle concentration and size distribution in the mainstream of e-cigarettes. *Environ Pollut*. 2014;184:523–529.
70. Galderisi M, Cicala S, Caso P, et al., Coronary flow reserve and myocardial diastolic dysfunction in arterial hypertension. *Am J Cardiol* 2002;90:860–4.
71. Garcia-Gomez D, Gaisl T, Barrios-Collado C, Vidal-de-Miguel G, Kohler M & Zenobi R (2016). Real-time chemical analysis of e-cigarette aerosols by means of secondary electrospray ionization mass spectrometry. *Chemistry* 22, 2452–2457
72. Geiss O, Bianchi I, Barrero-Moreno J. Correlation of volatile carbonyl yields emitted by e-cigarettes with the temperature of the heating coil and the perceived sensorial quality of the generated vapours. *Int J Hyg Environ Health*. 2016;219:268–277
73. Gillman IG, Kistler KA, Stewart EW, Paolantonio AR. Effect of variable power levels on the yield of total aerosol mass and formation of aldehydes in ecigarette aerosols. *Regul Toxicol Pharmacol*. 2016;75:58–65
74. Girdhar G, Xu S, Bluestein D, Jesty J. Reduced-nicotine cigarettes increase platelet activation in smokers in vivo: a dilemma in harm reduction. *Nicotine Tob Res*. 2008;10:1737–1744.
75. Giroud C, de Cesare M, Berthet A, Varlet V, Concha-Lozano N, Favrat B. E-cigarettes: a review of new trends in cannabis use. *Int J Environ Res Public Health*. 2015;12:9988–10008
76. Goligorsky, M.S. Microvascular rarefaction. *Organogenesis* 2010, 6, 1–10
77. Goniewicz ML, Gupta R, Lee YH, Reinhardt S, Kim S, Kim B, Kosmider L, Sobczak A. Nicotine levels in electronic cigarette refill solutions: a comparative analysis of products from the U.S., Korea, and Poland. *Int J Drug Policy*. 2015;26:583–588
78. Goniewicz ML, Knysak J, Gawron M, Kosmider L, Sobczak A, Kurek J, Prokopowicz A, Jablonska-Czapla M, Rosik-Dulewska C, Havel C, Jacob P III, Benowitz N. Levels of selected carcinogens and toxicants in vapour from electronic cigarettes. *Tob Control*. 2014;23:133–139

79. Goniewicz ML, Lee L. Electronic cigarettes are a source of thirdhand exposure to nicotine. *Nicotine Tob Res.* 2015;17:256–258.
80. González, A.; Ravassa, S.; Beaumont, J.; López, B.; Díez, J. New Targets to Treat the Structural Remodeling of the Myocardium. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2011, 58, 1833–1843.
81. Grana R, Benowitz N, Glantz SA. E-cigarettes: a scientific review. *Circulation.* 2014;129:1972–1986.)
82. Granger, D.N.; Rodrigues, S.F.; Yildirim, A.; Senchenkova, E.Y. Microvascular Responses to Cardiovascular Risk Factors. *Microcirculation* 2010, 17, 192–205.
83. Gulec M, Songur A, Sahin S, Ozen OA, Sarsilmaz M, Akyol O. Antioxidant enzyme activities and lipid peroxidation products in heart tissue of subacute and subchronic formaldehyde-exposed rats: a preliminary study. *Toxicol Ind Health.* 2006;22:117–124
84. Gullu H, Erdogan D, Caliskan M, et al. Interrelationship between noninvasive predictors of atherosclerosis: transthoracic coronary flow reserve, flow-mediated dilation, carotid intima-media thickness, aortic stiffness, aortic distensibility, elastic modulus, and brachial artery diameter. *Echocardiography.* 2006;23(10):835-842. doi:10.1111/j.1540-8175.2006.00342.x
85. Gurgueira SA, Lawrence J, Coull B, Murthy GG, Gonzalez-Flecha B. Rapid increases in the steady-state concentration of reactive oxygen species in the lungs and heart after particulate air pollution inhalation. *Environ Health Perspect.* 2002;110:749–755
86. Gutiérrez, E.; Flammer, A.J.; Lerman, L.O.; Elízaga, J.; Lerman, A.; Fernández-Avilés, F. Endothelial dysfunction over the course of coronary artery disease. *Eur. Heart J.* 2013, 34, 3175–3181.)
87. Haptonstall KP, Choroomi Y, Moheimani R, et al. Differential effects of tobacco cigarettes and electronic cigarettes on endothelial function in healthy young people. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2020;319(3):H547-H556. doi:10.1152/ajpheart.00307.2020).
88. Harvanko AM, Havel CM, Jacob P & Benowitz NL (2020). Characterization of nicotine salts in 23 electronic cigarette refill liquids. *Nicotine Tob Res* 22, 1239–1243
89. Hazari MS, Haykal-Coates N, Winsett DW, Krantz QT, King C, Costa DL, Farraj AK. TRPA1 and sympathetic activation contribute to increased risk of triggered cardiac arrhythmias in hypertensive rats exposed to diesel exhaust. *Environ Health Perspect.* 2011;119:951–957
90. Heesch C, Jang JJ, Weis M, Pathak A, Kaji S, Hu RS, Tsao PS, Johnson FL, Cooke JP. Nicotine stimulates angiogenesis and promotes tumor growth and atherosclerosis. *Nat Med.* 2001;7:833–839
91. Helderman, F.; Segers, D.; de Crom, R.; Hierck, B.P.; Poelmann, R.E.; Evans, P.C.; Krams, R. Effect of shear stress on vascular inflammation and plaque development. *Curr. Opin. Lipidol.* 2007, 18, 527–533
92. Henning RJ, Johnson GT, Coyle JP, Harbison RD. Acrolein can cause cardiovascular disease: a review. *Cardiovasc Toxicol.* 2017;17:227
93. Herrmann, J.; Kaski, J.C.; Lerman, A. Coronary microvascular dysfunction in the clinical setting: From mystery to reality. *Eur. Heart J.* 2012, 33, 2771–2783.
94. Hess CA, Olmedo P, Navas-Acien A, Goessler W, Cohen JE, Rule AM. E-cigarettes as a source of toxic and potentially carcinogenic metals. *Environ Res.* 2017;152:221–225
95. Higashi Y, Noma K, Yoshizumi M, Kihara Y. Endothelial function and oxidative stress in cardiovascular diseases. *Circ J.* 2009;73:411–418.
96. Hioki H, Aoki N, Kawano K, Homori M, Hasumura Y, Yasumura T, Maki A, Yoshino H, Yanagisawa A, Ishikawa K. Acute effects of cigarette smoking on platelet-dependent thrombin generation. *Eur Heart J.* 2001;22:56–61.
97. Hoef, T.P.V.d.; Lavieren, M.A.V.; Damman, P.; Delewi, R.; Piek, M.A.; Chamuleau, S.A.J.; Voskuil, M.; Henriques, J.P.S.; Koch, K.T.; Winter, R.J.d.; et al. Physiological Basis and Long-Term Clinical Outcome of Discordance Between Fractional Flow Reserve and Coronary Flow Velocity Reserve in Coronary Stenoses of Intermediate Severity. *Circ. Cardiovasc. Interv.* 2014, 7, 301–311
98. Hom S, Chen L, Wang T, Ghebrehwet B, Yin W, Rubenstein DA. Platelet activation, adhesion, inflammation, and aggregation potential are altered in the presence of electronic cigarette extracts of variable nicotine concentrations. *Platelets.* 2016;27:694–702.

99. Hong, H.; Aksenov, S.; Guan, X.; Fallon, J.T.; Waters, D.; Chen, C. Remodeling of Small Intramyocardial Coronary Arteries Distal to a Severe Epicardial Coronary Artery Stenosis. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2002; 22, 2059–2065
100. Hozumi T, Yoshida K, Ogata Y, et al. Noninvasive assessment of significant left anterior descending coronary artery stenosis by coronary flow velocity reserve with transthoracic color Doppler echocardiography. *Circulation.* 1998;97(16):1557-1562. doi:10.1161/01.cir.97.16.1557
101. Humans IWGotEoCRt. Formaldehyde, 2-butoxyethanol and 1-tert-butoxypropan-2-ol. IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum. 2006;88:1–478
102. HutzlerC, Paschke M, Kruschinski S, Henkler F, Hahn J, Luch A. Chemical hazards present in liquids and vapors of electronic cigarettes. *Arch Toxicol.* 2014;88:1295–1308.
103. Ikonomidis I, Vlastos D, Kourea K, Kostelli G, Varoudi M, Pavlidis G, Efentakis P, Triantafyllidi H, Parissis J, Andreadou I, et al. Electronic Cigarette Smoking Increases Arterial Stiffness and Oxidative Stress to a Lesser Extent Than a Single Conventional Cigarette. *Circulation.* 2018;137:303–306. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.117.029153. [PubMed: 29335291]
104. Ingebrethsen BJ, Cole SK, Alderman SL. Electronic cigarette aerosol particle size distribution measurements. *Inhal Toxicol.* 2012;24:976–984
105. J. Chen, C. Bullen, and K. Dirks, “A comparative health risk assessment of electronic cigarettes and conventional cigarettes,” *International Journal of Environmental Research and Public Health*, vol. 14, no. 4, p. 382, 2017
106. J. F. Etter and C. Bullen, “Electronic cigarette: users profile, utilization, satisfaction and perceived efficacy,” *Addiction*, vol. 106, no. 11, pp. 2017–2028, 2011
107. J. Hahn, Y. B. Monakhova, J. Hengen et al., “Electronic cigarettes: overview of chemical composition and exposure estimation,” *Tobacco Induced Diseases*, vol. 12, no. 1, pp. 1-2, 20.
108. James TN, Bear ES. Cardiac effects of some simple aliphatic aldehydes. *J Pharmacol Exp Ther.* 1968;163:300–308
109. Jensen RP, Luo W, Pankow JF, Strongin RM, Peyton DH. Hidden formaldehyde in e-cigarette aerosols. *N Engl J Med.* 2015;372:392–394.
110. John M. Canty, Dirk J. Duncker. Braunwald's Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine, Tenth Edition. 49 (2015) 1029-1056
111. John, W.P.; Johnson, B.D.; Kevin, E.K.; Anderson, R.D.; Eileen, M.H.; Barry, S.; Puja, K.M.; Sheryl, F.K.; Merz, C.N.B.; Carl, J.P. TIMI frame count and adverse events in women with no obstructive coronary disease: A pilot study from the NHLBI-sponsored Women's Ischemia Syndrome Evaluation (WISE). *PLoS ONE* 2014, 9, e96630
112. Kaisar MA, Prasad S, Liles T, Cucullo L. A decade of e-cigarettes: limited research & unresolved safety concerns. *Toxicology.* 2016;365:67–75.
113. Karim ZA, Alshbool FZ, Vemana HP, Adhami N, Dhall S, Espinosa EV, MartinsGreen M, Khasawneh FT. Third-hand smoke: impact on hemostasis and thrombogenesis. *J Cardiovasc Pharmacol.* 2015;66:177–182
114. Kinlay, S.; Libby, P.; Ganz, P. Endothelial function and coronary artery disease. *Curr. Opin. Lipidol.* 2001, 12, 383–389
115. Kiviniemi T. Assessment of coronary blood flow and the reactivity of the microcirculation non-invasively with transthoracic echocardiography. *Clin Physiol Funct Imaging.* 2008;28(3):145-155. doi:10.1111/j.1475-097X.2008.00794.x
116. Kjaergaard J, Hassager C, Oh JK et al (2005) Measurement of cardiac time intervals by Doppler tissue M-mode imaging of the anterior mitral leaflet. *J Am Soc Echocardiogr Off Publ Am Soc Echocardiogr* 18:1058–1065. doi:10.1016/j.echo.2005.03.043
117. Kloog I, Coull BA, Zanutti A, Koutrakis P, Schwartz JD. Acute and chronic effects of particles on hospital admissions in New-England. *PLoS One.* 2012;7:e34664
118. Kuntic M, Oelze M, Steven S, Kroller-Schon S, Stamm P, Kalinovic S, Frenis K, Vujacic-Mirski K, Jimenez B, Kvandova MT, Filippou M, Al Zuabi K, Bruckl A, Hahad V, Daub O, Varveri S, Gori F, Huesmann T, Hoffmann R, Schmidt T, Keaney FP, Daiber JF, Munzel A. T. Short-term e-cigarette vapour exposure causes vascular oxidative stress and dysfunction: evidence for a close connection to

- brain damage and a key role of the phagocytic NADPH oxidase (NOX2). *Eur Heart J* 2019;doi:10.1093/eurheartj/ehz772.
119. Kunzli N, Jerrett M, Mack WJ, Beckerman B, LaBree L, Gilliland F, Thomas D, Peters J, Hodis HN. Ambient air pollution and atherosclerosis in Los Angeles. *Environ Health Perspect.* 2005;113:201–206
 120. L. Kaijser, B. Berglund, Effect of nicotine on coronary blood-flow in man, *Clin. Physiol.* 5 (1985) 541–552
 121. L'Abbate A, Sambuceti G, Haunsø S, Schneider-Eicke J, et al., Methods for evaluating coronary microvasculature in humans. *Eur Heart J* 1999;20:1300–13
 122. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, et al., Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr*, 28 (2015)1-39
 123. Langone JJ, Gjika HB, Van Vunakis H. Nicotine and its metabolites. *Radioimmunoassays for nicotine and cotinine. Biochemistry.* 1973;12:5025–5030
 124. Lanza, G.A.; Crea, F. Primary Coronary Microvascular Dysfunction. *Circulation* 2010, 121, 2317–2325
 125. Lind, L.; Berglund, L.; Larsson, A.; Sundström, J. Endothelial Function in Resistance and Conduit Arteries and 5-Year Risk of Cardiovascular Disease. *Circulation* 2011, 123, 1545–1551
 126. Lindemann, H.; Petrovic, I.; Hill, S.; Athanasiadis, A.; Mahrholdt, H.; Schaufele, T.; Klingel, K.; Sechtem, U.; Ong, P. Biopsy-confirmed endothelial cell activation in patients with coronary microvascular dysfunction. *Coron. Artery Dis.* 2018, 29, 216–222.
 127. Ljungberg LU, Persson K, Eriksson AC, Green H, Whiss PA. Effects of nicotine, its metabolites and tobacco extracts on human platelet function in vitro. *Toxicol In Vitro.* 2013;27:932–938
 128. Luo J, Hill BG, Gu Y, Cai J, Srivastava S, Bhatnagar A, Prabhu SD. Mechanisms of acrolein-induced myocardial dysfunction: implications for environmental and endogenous aldehyde exposure. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2007;293:H3673–H3684
 129. M. A. Villarroel, A. E. Cha, and A. Vahratian, “Electronic cigarette use among U.S. adults, 2018,” in *NCHS Data Brief*, no 365p. 2020
 130. M. S. Duncan, M. S. Freiberg, R. A. Greevy, S. Kundu, R. S. Vasan, and H. A. Tindle, “Association of smoking cessation with subsequent risk of cardiovascular disease,” *Journal of the American Medical Association*, vol. 322, no. 7, pp. 642– 650, 2019
 131. M. Sarabi, L. Lind, Short-term effects of smoking and nicotine chewing gum on endothelium-dependent vasodilation in young healthy habitual smokers L. Kaijser, B. Berglund, Effect of nicotine on coronary blood-flow in man, *Clin. Physiol.* 5 (1985) 541–552, *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 35 (2000) 451–456.
 132. Maddox, T.M.; Stanislawski, M.A.; Grunwald, G.K.; Bradley, S.M.; Ho, P.M.; Tsai, T.T.; Patel, M.R.; Sandhu, A.; Valle, J.; Magid, D.J.; et al. Nonobstructive Coronary Artery Disease and Risk of Myocardial Infarction. *JAMA* 2014, 312, 1754–1763.
 133. Magari SR, Schwartz J, Williams PL, Hauser R, Smith TJ, Christiani DC. The association between personal measurements of environmental exposure to particulates and heart rate variability. *Epidemiology.* 2002;13:305–310
 134. Mahmud A, Feely J. Effect of smoking on arterial stiffness and pulse pressure amplification. *Hypertension* 2003; 41: 183-7
 135. Manigrasso M, Buonanno G, Fuoco FC, Stabile L, Avino P. Aerosol deposition doses in the human respiratory tree of electronic cigarette smokers. *Environ Pollut.* 2015;196:257–267.
 136. Marsot A, Simon N. Nicotine and cotinine levels with electronic cigarette: a review. *Int J Toxicol.* 2016;35:179–185
 137. Martinelli N, Olivieri O, Girelli D. Air particulate matter and cardiovascular disease: a narrative review. *Eur J Intern Med.* 2013;24:295–302
 138. Matsumara Y, Hozumi T, Watanabe H, et al., Cut-off value of coronary flow velocity reserve by transthoracic Doppler echocardiography for diagnosis of significant left anterior descending artery stenosis in patients with coronary risk factors. *Am J Cardiol* 2003;92:1389–93.

139. Meimoun P, Tribouilloy C. Non-invasive assessment of coronary flow and coronary flow reserve by transthoracic Doppler echocardiography: a magic tool for the real world. *Eur J Echocardiogr* 2008;9:449–57
140. Messner B, Bernhard D. Smoking and cardiovascular disease: mechanisms of endothelial dysfunction and early atherogenesis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2014;34:509–515
141. Mobarrez F, Antoniewicz L, Hedman L, Bosson JA, Lundbäck M. Electronic cigarettes containing nicotine increase endothelial and platelet derived extracellular vesicles in healthy volunteers. *Atherosclerosis.* 2020;301:93–100. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2020.02.010. [PubMed: 32122618]
142. Moheimani RS, Bhetaratana M, Yin F, Peters KM, Gornbein J, Araujo JA, Middlekauff HR. Increased cardiac sympathetic activity and oxidative stress in habitual electronic cigarette users: Implications for cardiovascular risk. *JAMA Cardiol.* 2017;2:278–285. doi: 10.1001/jamacardio.2016.5303. [PubMed: 28146259]].
143. Munzel T, Sinning C, Post F, Warnholtz A, Schulz E. Pathophysiology, diagnosis and prognostic implications of endothelial dysfunction. *Ann Med* 2008;40: 180–196
144. Nelin TD, Joseph AM, Gorr MW, Wold LE. Direct and indirect effects of particulate matter on the cardiovascular system. *Toxicol Lett.* 2012;208:293– 299.
145. Nides MA, Leischow SJ, Bhattar M, Simmons M. Nicotine blood levels and short-term smoking reduction with an electronic nicotine delivery system. *Am J Health Behav.* 2014;38:265–274
146. Nohtomi Y, Takeuchi M, Nagasawa K, et al., Simultaneous assessment of wall motion and coronary flow velocity in the left anterior descending coronary artery during dipyridamole stress echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 2003;16:457–63
147. O’Connell G, Graff DW, D’Ruiz CD. Reductions in biomarkers of exposure (BoE) to harmful or potentially harmful constituents (HPHCs) following partial or complete substitution of cigarettes with electronic cigarettes in adult smokers. *Toxicol Mech Methods.* 2016;26:443–454
148. O’Riordan, E.; Mendelev, N.; Patschan, S.; Patschan, D.; Eskander, J.; Cohen-Gould, L.; Chander, P.; Goligorsky, M.S. Chronic NOS inhibition actuates endothelial-mesenchymal transformation. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 2007, 292, H285–H294.
149. O’Riordan, E.; Mendelev, N.; Patschan, S.; Patschan, D.; Eskander, J.; Cohen-Gould, L.; Chander, P.; Goligorsky, M.S. Chronic NOS inhibition actuates endothelial-mesenchymal transformation. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 2007, 292, H285–H294.
150. Ong, P.; Camici, P.G.; Beltrame, J.F.; Crea, F.; Shimokawa, H.; Sechtem, U.; Kaski, J.C.; Bairey Merz, C.N. International standardization of diagnostic criteria for microvascular angina. *Int. J. Cardiol.* 2018, 250, 16–20
151. Padro, T.; Manfrini, O.; Bugiardini, R.; Cauty, J.; Cenko, E.; De Luca, G.; Duncker, D.J.; Eringa, E.C.; Koller, A.; Tousoulis, D.; et al. ESC Working Group on Coronary Pathophysiology and Microcirculation position paper on ‘coronary microvascular dysfunction in cardiovascular disease’. *Cardiovasc. Res.* 2020, 116, 741–755.9)
152. Palazzolo DL. Electronic cigarettes and vaping: a new challenge in clinical medicine and public health. A literature review. *Front Public Health.* 2013;1:56
153. Pasquereau, A., Guignard, R., Andler, R. & Nguyen-Tanh, V. Electronic cigarettes, quit attempts and smoking cessation: a 6-month follow-up. *Addiction.* 112, 1620–1628, <https://doi.org/10.1111/add.13869> (2017)
154. Patel D, Davis KC, Cox S, Bradfield B, King BA, Shafer P, Caraballo R, Bunnell R. Reasons for current e-cigarette use among U.S. adults. *Prev Med.* 2016;93:14–20
155. Patel, B.; Fisher, M. Therapeutic advances in myocardial microvascular resistance: Unravelling the enigma. *Pharmacol. Ther.* 2010, 127, 131–147
156. Pearson JL, Richardson A, Niaura RS, Vallone DM, Abrams DB. E-cigarette awareness, use, and harm perceptions in US adults. *Am J Public Health.* 2012;102:1758–1766
157. Pepine, C.J.; Ferdinand, K.C.; Shaw, L.J.; Light-McGroary, K.A.; Shah, R.U.; Gulati, M.; Duvernoy, C.; Walsh, M.N.; Bairey Merz, C.N.; Committee, A.C.i.W. Emergence of Nonobstructive Coronary Artery Disease: A Woman’s Problem and Need for Change in Definition on Angiography. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2015, 66, 1918–1933.

158. Perez CM, Hazari MS, Ledbetter AD, Haykal-Coates N, Carll AP, Cascio WE, Winsett DW, Costa DL, Farraj AK. Acrolein inhalation alters arterial blood gases and triggers carotid body-mediated cardiovascular responses in hypertensive rats. *Inhalation Toxicol.* 2015;27:54–63
159. Peters A, Dockery DW, Muller JE, Mittleman MA. Increased particulate air pollution and the triggering of myocardial infarction. *Circulation.* 2001;103:2810–2815
160. Pfueller SL, Burns P, Mak K, Firkin BG. Effects of nicotine on platelet function. *Haemostasis.* 1988;18:163–169
161. Ponzoni L, Moretti M, Sala M, Fasoli F, Mucchietto V, Lucini V, Cannazza G, Gallesi G, Castellana CN, Clementi F, Zoli M, Gotti C, Braida D. Different physiological and behavioural effects of e-cigarette vapour and cigarette smoke in mice. *Eur Neuropsychopharmacol.* 2015;25:1775–1786
162. Pope CA III, Burnett RT, Krewski D, Jerrett M, Shi Y, Calle EE, Thun MJ. Cardiovascular mortality and exposure to airborne fine particulate matter and cigarette smoke: shape of the exposure-response relationship. *Circulation.* 2009;120:941–948
163. Pope CA III, Dockery DW. Health effects of fine particulate air pollution: lines that connect. *J Air Waste Manag Assoc.* 2006;56:709–742
164. Porchet HC, Benowitz NL, Sheiner LB, Copeland JR. Apparent tolerance to the acute effect of nicotine results in part from distribution kinetics. *J Clin Invest.* 1987;80:1466–1471
165. Pu M, Dong Z, Zhou L, et al. Impact of anatomical variations of the left ventricular outflow tract on stroke volume calculation by Doppler echocardiography in aortic stenosis. *Echocardiography.* 2020;37(6):815–821. doi:10.1111/echo.14681
166. Puett RC, Hart JE, Yanosky JD, Paciorek C, Schwartz J, Suh H, Speizer FE, Laden F. Chronic fine and coarse particulate exposure, mortality, and coronary heart disease in the Nurses' Health Study. *Environ Health Perspect.* 2009;117:1697–1701.
167. Rader F, Rashid M, Nguyen TT, et al. E-Cigarette Use and Subclinical Cardiac Effects. *Circ Res.* 2020;127(12):1566–1567. doi:10.1161/CIRCRESAHA.120.316683
168. Rahman, H.; Corcoran, D.; Aetesam-ur-Rahman, M.; Hoole, S.P.; Berry, C.; Perera, D. Diagnosis of patients with angina and non-obstructive coronary disease in the catheter laboratory. *Heart* 2019, 105, 1536–1542
169. Ramoa CP, Hiler MM, Spindle TR, Lopez AA, Karaoghlanian N, Lipato T, ^ Breland AB, Shihadeh A, Eissenberg T. Electronic cigarette nicotine delivery can exceed that of combustible cigarettes: a preliminary report. *Tob Control.* 2016;25:e6–e9
170. Recio-Mayoral A, Mason JC, Kaski JC, Rubens MB, Harari OA, Camici PG. Chronic inflammation and coronary microvascular dysfunction in patients without risk factors for coronary artery disease. *Eur Heart J.* 2009;30(15):1837–1843. doi:10.1093/eurheartj/ehp205
171. Rigo F, Murer B, Ossena G, et al., Transthoracic echocardiographic imaging of coronary arteries: tips, traps, and pitfalls. *Cardiovascular Ultrasound* 2008;6:7
172. Rigo F, Richieri M, Pasanisi E, et al. Usefulness of coronary flow reserve over regional wall motion when added to dual-imaging dipyridamole echocardiography. *Am J Cardiol.* 2003;91(3):269–273. doi:10.1016/s0002-9149(02)03153-3
173. Robinson RJ, Hensel EC, Morabito PN, Roundtree KA. Electronic cigarette topography in the natural environment. *PLoS One.* 2015;10:e0129296
174. S.G. Gourlay, N.L. Benowitz, Arteriovenous differences in plasma concentration of nicotine and catecholamines and related cardiovascular effects after smoking, nicotine nasal spray, and intravenous nicotine, *Clin. Pharmacol. Ther.* 62 (1997) 453–463.
175. Sagris, M.; Theofilis, P.; Antonopoulos, A.S.; Oikonomou, E.; Paschalioti, C.; Galiatsatos, N.; Tsioufis, K.; Tousoulis, D. Inflammation in Coronary Microvascular Dysfunction. *Int. J. Mol. Sci.* 2021, 22, 13471
176. Scheffler S, Dieken H, Krischenowski O, Forster C, Branscheid D, Aufderheide M. Evaluation of e-cigarette liquid vapor and mainstream cigarette smoke after direct exposure of primary human bronchial epithelial cells. *Int J Environ Res Public Health.* 2015;12:3915–3925
177. Schober W, Szendrei K, Matzen W, Osiander-Fuchs H, Heitmann D, Schettgen T, Jorres RA, Fromme H. Use of electronic cigarettes (e-cigarettes) impairs indoor air quality and increases FeNO levels of e-cigarette consumers. *Int J Hyg Environ Health.* 2014;217:628–637.)

178. Schoenborn CA, Gindi RM. Electronic cigarette use among adults: United States, 2014. NCHS Data Brief. 2015;217:1–8
179. Schripp T, Markewitz D, Uhde E, Salthammer T. Does e-cigarette consumption cause passive vaping? Indoor Air. 2013;23:25–31.)
180. Simova I. Coronary Flow Velocity Reserve Assessment with Transthoracic Doppler Echocardiography. *Eur Cardiol*. 2015;10(1):12–18. doi:10.15420/ecr.2015.10.01.12
181. Sithu SD, Srivastava S, Siddiqui MA, Vladyskovskaya E, Riggs DW, Conklin DJ, Haberzettl P, O'Toole TE, Bhatnagar A, D'Souza SE. Exposure to acrolein by inhalation causes platelet activation. *Toxicol Appl Pharmacol*. 2010;248:100– 110
182. Sleiman M, Logue JM, Luo W, Pankow JF, Gundel LA, Destailats H. Inhalable constituents of thirdhand tobacco smoke: chemical characterization and health impact considerations. *Environ Sci Technol*. 2014;48: 13093–13101
183. Spindel ER, McEvoy CT. The role of nicotine in the effects of maternal smoking during pregnancy on lung development and childhood respiratory disease. Implications for dangers of e-cigarettes. *Am J Respir Crit Care Med*. 2016;193:486–494
184. Spindle, T. R. et al. The influence of a mouthpiece-based topography measurement device on electronic cigarette user's plasma nicotine concentration, heart rate, and subjective effects under directed and ad libitum use conditions. *Nicotine Tob Res*. 19, 469–476, <https://doi.org/10.1093/ntr/ntw174> (2017)
185. Srivastava S, Sithu SD, Vladyskovskaya E, Haberzettl P, Hoetker DJ, Siddiqui MA, Conklin DJ, D'Souza SE, Bhatnagar A. Oral exposure to acrolein exacerbates atherosclerosis in apoE-null mice. *Atherosclerosis*. 2011;215:301–308.
186. St Helen G, Havel C, Dempsey DA, Jacob P III, Benowitz NL. Nicotine delivery, retention and pharmacokinetics from various electronic cigarettes. *Addiction*. 2016;111:535–544.
187. Staudt MR, Salit J, Kaner RJ, Hollmann C & Crystal RG (2018). Altered lung biology of healthy never smokers following acute inhalation of E-cigarettes. *Respir Res* 19, 78.doi: 10.1186/ s12931-018-0778-z. [PubMed: 29754582]
188. Stegh AH (2012). Targeting the p53 signaling pathway in cancer therapy - the promises, challenges and perils. *Expert Opin Ther Targets* 16, 67–83
189. Steinvil A, Kordova-Biezuner L, Shapira I, Berliner S, Rogowski O. Short-term exposure to air pollution and inflammation-sensitive biomarkers. *Environ Res*. 2008;106:51–61.
190. Sullivan J, Sheppard L, Schreuder A, Ishikawa N, Siscovick D, Kaufman J. Relation between short-term fine-particulate matter exposure and onset of myocardial infarction. *Epidemiology*. 2005;16:41–48
191. Sussan TE, Gajghate S, Thimmulappa RK, Ma J, Kim JH, Sudini K, Consolini N, Cormier SA, Lomnicki S, Hasan F, Pekosz A, Biswal S. Exposure to electronic cigarettes impairs pulmonary anti-bacterial and anti-viral defenses in a mouse model. *PLoS One*. 2015;10:e0116861.
192. Suzuki, H.; Takeyama, Y.; Koba, S.; Suwa, Y.; Katagiri, T. Small vessel pathology and coronary hemodynamics in patients with microvascular angina. *Int. J. Cardiol*. 1994, 43, 139–150.)
193. Szoltysek-Boldys I, Sobczak A, Zielinska-Danch W, Barton A, Koszowski B, Kosmider L. Influence of inhaled nicotine source on arterial stiffness. *Przegl Lek*. 2014;71:572–575.
194. T. Cheng, "Chemical evaluation of electronic cigarettes," *Tobacco Control*, vol. 23, Supplement 2, pp. ii11–ii17, 2014)
195. Tani T, Horiguchi Y. Effects of formaldehyde on cardiac function. *Jpn J Pharmacol*. 1990;52:563–572.
196. Tani T, Kogi K, Horiguchi Y. Inhibitory effects of formaldehyde inhalation on the cardiovascular and respiratory systems in unanesthetized rabbits. *Jpn J Pharmacol*. 1986;40:551–559
197. Tani T, Satoh S, Horiguchi Y. The vasodilator action of formaldehyde in dogs. *Toxicol Appl Pharmacol*. 1978;43:493–499
198. Taqueti, V.R.; Di Carli, M.F. Coronary Microvascular Disease Pathogenic Mechanisms and Therapeutic Options: JACC State-of-the-Art Review. *J. Am. Coll. Cardiol*. 2018, 72, 2625–2641

199. Uchiyama S, Senoo Y, Hayashida H, Inaba Y, Nakagome H, Kunugita N. Determination of chemical compounds generated from second-generation ecigarettes using a sorbent cartridge followed by a two-step elution method. *Anal Sci.* 2016;32:549–555
200. US Department of Health and Human Services. *E-cigarette use among youth and young adults: a report of the Surgeon General.* 2016
201. US Department of Health and Human Services. 14th report on carcinogens (RoC). 2016
202. Van Eeden SF, Tan WC, Suwa T, Mukae H, Terashima T, Fujii T, Qui D, Vincent R, Hogg JC. Cytokines involved in the systemic inflammatory response induced by exposure to particulate matter air pollutants (PM₁₀). *Am J Respir Crit Care Med.* 2001;164:826–830.
203. Vansickel AR, Cobb CO, Weaver MF, Eissenberg TE. A clinical laboratory model for evaluating the acute effects of electronic “cigarettes”: nicotine delivery profile and cardiovascular and subjective effects. *Cancer Epidemiol Biomark Prev.* 2010;19:1945–1953.
204. Vansickel AR, Eissenberg T. Electronic Cigarettes: Effective Nicotine Delivery After Acute Administration. *Nicotine & Tobacco Research.* 2013;15(1):267–270. doi:10.1093/ntr/ntr316
205. Vardavas CI, Anagnostopoulos N, Kougias M, Evangelopoulou V, Connolly GN, Behrakis PK. Short-term pulmonary effects of using an electronic cigarette: impact on respiratory flow resistance, impedance, and exhaled nitric oxide. *Chest.* 2012;141:1400–1406.
206. Villarreal FJ, Hong D, Omens J. Nicotine-modified postinfarction left ventricular remodeling. *Am J Physiol.* 1999;276:H1103–H1106
207. Vita, J.A. Endothelial Function. *Circulation* 2011, 124, e906–e912.
208. Vlachopoulos C, Aznaouridis K, Stefanadis C. Prediction of Cardiovascular Events and AllCause Mortality With Arterial Stiffness. *J Am Coll Cardiol.* 2010;55:1318–1327. doi: 10.1016/j.jacc.2009.10.061. [PubMed: 20338492]
209. Vlachopoulos C, Ioakeimidis N, Abdelrasoul M, Terentes-Printzios D, Georgakopoulos C, Pietri P, Stefanadis C, Tousoulis D. Electronic cigarette smoking increases aortic stiffness and blood pressure in young smokers. *J Am Coll Cardiol.* 2016;67:2802–2803.
210. Wang GW, Guo Y, Vondrisk TM, Zhang J, Zhang S, Tsai LL, Zong NC, Bolli R, Bhatnagar A, Prabhu SD. Acrolein consumption exacerbates myocardial ischemic injury and blocks nitric oxide-induced PKCε signaling and cardioprotection. *J Mol Cell Cardiol.* 2008;44:1016–1022
211. Wang P, Chen W, Liao J, Matsuo T, Ito K, Fowles J, Shusterman D, Mendell M, Kumagai K. A device-independent evaluation of carbonyl emissions from heated electronic cigarette solvents. *PLoS One.* 2017;12:e0169811
212. Wang T, Lang GD, Moreno-Vinasco L, Huang Y, Goonewardena SN, Peng YJ, Svensson EC, Natarajan V, Lang RM, Linares JD, Breyse PN, Geyh AS, Samet JM, Lussier YA, Dudley S, Prabhakar NR, Garcia JG. Particulate matter induces cardiac arrhythmias via dysregulation of carotid body sensitivity and cardiac sodium channels. *Am J Respir Cell Mol Biol.* 2012;46:524–531
213. Watanabe H, Hozumi T, Hirata K, et al., Noninvasive coronary flow velocity reserve measurement in the posterior descending coronary artery for detecting coronary stenosis in the right coronary artery using contrast-enhanced transthoracic Doppler echocardiography. *Echocardiography* 2004;21:225–33
214. Wellenius GA, Boyle LD, Wilker EH, Sorond FA, Coull BA, Koutrakis P, Mittleman MA, Lipsitz LA. Ambient fine particulate matter alters cerebral hemodynamics in the elderly. *Stroke.* 2013;44:1532–1536
215. Wheat LA, Haberkott P, Hellmann J, Baba SP, Bertke M, Lee J, McCracken J, O’Toole TE, Bhatnagar A, Conklin DJ. Acrolein inhalation prevents vascular endothelial growth factor-induced mobilization of Flk-1+/Sca-1+ cells in mice. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2011;31:1598–1606
216. Wickstrom R. Effects of nicotine during pregnancy: human and experimental evidence. *Curr Neuropharmacol.* 2007;5:213–222.
217. World Health Organization (WHO), Cardiovascular diseases, WHO, Geneva (CH), 2021, <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-cvds>
218. Yamada H, Bishnoi M, Keijzers KF, van Tuijl IA, Small E, Shah HP, Bauzo RM, Kobeissy FH, Sabarinath SN, Derendorf H, Bruijnzeel AW. Preadolescent tobacco smoke exposure leads to acute nicotine dependence but does not affect the rewarding effects of nicotine or nicotine withdrawal in adulthood in rats. *Pharmacol Biochem Behav.* 2010;95:401–409

219. Yan XS, D’Ruiz C. Effects of using electronic cigarettes on nicotine delivery and cardiovascular function in comparison with regular cigarettes. *Regul Toxicol Pharmacol*. 2015;71:24–34
220. Zannad, F.; Radauceanu, A. Effect of MR Blockade on Collagen Formation and Cardiovascular Disease with a Specific Emphasis on Heart Failure. *Heart Fail. Rev*. 2005, 10, 71–78.
221. Zhang Y, Liu X, McHale C, Li R, Zhang L, Wu Y, Ye X, Yang X, Ding S. Bone marrow injury induced via oxidative stress in mice by inhalation exposure to formaldehyde. *PLoS One*. 2013;8:e74974
222. Zhang Y, Sumner W, Chen DR. In vitro particle size distributions in electronic and conventional cigarette aerosols suggest comparable deposition patterns. *Nicotine Tob Res*. 2013;15:501–508.



EKLER

Ek-1: Etik Kurul Onayı

S.B. İSTANBUL MEDENİYET ÜNİVERSİTESİ GÖZTEPE EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ KLİNİK ARAŞTIRMALARI ETİK KURULU (2013-KAEK-64) KARAR FORMU

SAYI:

Tarih: 02.11.2022

KONU: Etik Kurulu Kararı

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	E-sigara kullanımı ile subklinik ateroskleroz belirteçleri arasındaki ilişki
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	

ETİK KURUL BİLGİLERİ	ETİK KURULUN ADI	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu
	AÇIK ADRESİ:	Doktor Erkin Cad. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi
	TELEFON	216 570 91 90
	FAKS	216 565 55 26
	E-POSTA	etik@sbgoztepehastanesi.gov.tr

BAŞVURU BİLGİLERİ	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Prof Dr Mustafa Çalışkan- Dr Fatma Betül Çelik				
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	Kardiyoloji				
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi				
	VARSA İDARİ SORUMLU UNVANI/ADI/SOYADI					
	DESTEKLEYİCİ					
	PROJE YÜRÜTÜCÜSÜ UNVANI/ADI/SOYADI (TÜBİTAK vb. gibi kaynaklardan destek alanlar için)					
	DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ					
	ARAŞTIRMANIN FAZİ VE TÜRÜ	FAZ 1		☐		
		FAZ 2		☐		
		FAZ 3		☐		
FAZ 4			☐			
Gözetimsel ilaç çalışması			☐			
Tıbbi cihaz klinik araştırması			☐			
In vitro tıbbi tanı cihazları ile yapılan performans değerlendirme çalışmaları			☐			
İlaç dışı klinik araştırma			☒			
	Retrospektif		☐			
ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ ☒	ÇOK MERKEZLİ ☐	ULUSAL ☐	ULUSLARARASI ☐		

DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili		
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ			Türkçe ☐	İngilizce ☐	Diğer ☐
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU			Türkçe ☒	İngilizce ☐	Diğer ☐
	OLGU RAPOR FORMU			Türkçe ☐	İngilizce ☐	Diğer ☐
	ARAŞTIRMA BROŞÜRÜ			Türkçe ☐	İngilizce ☐	Diğer ☐
DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	Belge Adı			Açıklama		
	SİGORTA	☐				
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	☐				
	BIYOLOJİK MATERYEL TRANSFER FORMU	☐				
	İLAN	☐				
	YILLIK BİLDİRİM	☐				
	SONUÇ RAPORU	☐				
	GÜVENLİLİK BİLDİRİMLERİ	☐				
KARAR BİLGİLERİ	Karar No: 2022/0620	Tarih: 02.11.2022				
	Yukarıda bilgileri verilen başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın gerekece, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve uygun bulunmuş olup araştırmanın/çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezlerde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına toplantıya katılan etik kurul üye tam sayısının salt çoğunluğu ile karar verilmiştir. İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik kapsamında yer alan araştırmalar/çalışmalar için Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu'ndan izin alınması gerekmektedir.					

S.B. İSTANBUL MEDENİYET ÜNİVERSİTESİ GÖZTEPE EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
KLİNİK ARAŞTIRMALARI ETİK KURULU (2013-KAEK-64)
KARAR FORMU

SAYI:

Tarih: 02.11.2022

KONU: Etik Kurulu Kararı

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	E-sigara kullanımı ile subklinik ateroskleroz belirteçleri arasındaki ilişki
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU	
ETİK KURULUN ÇALIŞMA ESASI	İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu
BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI:	

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet		Araştırma ile ilişki		Katılım *	
Doç. Dr. Şükrü Sadık ÖNER	Tıbbi Farmakoloji	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐
Prof. Dr. Aytekin OĞUZ	İç Hastalıkları Anabilim Dalı	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐
Prof. Dr. Işıl MARAL	Halk Sağlığı Anabilim Dalı	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☐	H ☒
Prof. Dr. Asif Yıldırım	Üroloji	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐
Prof. Dr. Süleyman Daşdağ	Biyofizik	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☐	K ☒
Prof. Dr. Derya Büyükkayhan	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı	T.C. Sağlık Bakanlığı Zeynep Kamil Kadın ve Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐
Doç. Dr. Asiye KANBAY	Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☐	H ☒
Doç. Dr. Sıdika Şeyma ÖZKANLI	Tıbbi Patoloji	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐
Doç. Dr. Hacer Hicran Mutlu	Aile Hekimliği	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐
Uzm. Dr. Ergül Demirçivi	Kadın Hastalıkları ve Doğum	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐
Avukat Mahmut ÇELİK	Avukat	Çelik Hukuk Bürosu	E ☒	K ☐	E ☐	H ☐	E ☐	H ☐
Saliha Şahin	İşçi		E ☐	K ☒	E ☐	H ☐	E ☐	H ☐

*:Toplantıda Bulunma

Karar: ☒ Onaylandı ☐ Reddedildi

Ek-2: Benzerlik Oranı

The similarity index by ithenticate- Elektronik sigara kullanımı ile subklinik ateroskleroz belirteçleri arasındaki ilişki

ORIGINALITY REPORT

5%

SIMILARITY INDEX

PRIMARY SOURCES

1	acikbilim.yok.gov.tr Internet	275 words – 2%
2	www.tipdergi.duzce.edu.tr Internet	60 words – < 1%
3	9lib.net Internet	44 words – < 1%
4	tjtes.org Internet	35 words – < 1%
5	dergipark.org.tr Internet	27 words – < 1%
6	Raghad A. Abd Al-Jaleel. "A comparative study between E.Coli O157:H7 and Coliform bacteria isolated from locally soft cheese", The Iraqi Journal of Veterinary Medicine, 2008 Crossref	24 words – < 1%
7	dspace.baskent.edu.tr:8080 Internet	20 words – < 1%
8	Gulcan, Ali, Mustafa Karakas, Refik Altekin, Sinan Ozbek, Baris Akdemir, and Huseyin Yilmaz. "Relation of left atrial volume index with subclinical	16 words – < 1%