

Sigara ve Sistemik Etkileri

SMOKING AND SYSTEMIC EFFECTS

Ahmet ERGÜN*

*Doç.Dr.,Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji AD, Öğr.Üy., ANKARA

Sigara içiminin ve satımını kısıtlamayı öngören yasanın çıkması çok sevindiricidir (1). Çünkü sigara alışkanlığı günümüzde dünya nüfusunu tehdit eden en önemli ölüm nedenidir. Her yıl dünyada sigara veya tütün alışkanlığı yüzünden ortalama üç milyon kişi yaşamını yitirmektedir. Sigara alışkanlığının, kanserle de doğrudan veya dolaylı yollardan kesin ilişkisi vardır. Sigara içiminden yalnızca içenler değil aynı zamanda sigara içilen ortamı paylaşanlarda zarar görürler (2). Bu yayındaki amaç, sigaranın ve nikotinin insan vücuduna ve sistemlerine etkilerini gözden geçirmektir.

Tarihçe

7 Kasım 1996 tarih 4207 sayılı tütün mamüllerinin zararlarının önlenmesine dair kanunun öyküsü tütünün Anadolu'ya gelişiyle başlar (1). Tütün, Amerikanın keşfiyle, önce Avrupaya daha sonra da tüm dünyaya yayılmıştır. Anadolu'da ilk kez 17. Yüzyıl başında yaygın olarak kullanılmaya ve sonuna doğru da ekilmeye başlanmıştır. Anadolu'da tütün ekimi 1861'de yeterli hale geldi ve dış alımı durduruldu.1880'lerde sigara üreten makinaların yapılması tütün kullanımının sigara şeklinde yaygınlaşmasını sağladı. Daha sonra sigara üreten fabrikalar kurularak sigara yapımı sanayilemiş sigara üreten batı ülkeleri için büyük gelir kaynağı haline dönüştü (2,3). 1930'larda sigaranın sağlığa zararlı etkileri, kanser-sigara iliş-

kisi üzerine bilimsel araştırmalar tıp literatüründe görülmeye başlandı. Bu araştırmalar sonunda 1960'larda Amerika'da sigaranın zararlı olduğu, kanser, kronik akciğer hastalığı ve kalp damar hastalığına yol açtığı resmen kabul edildi (2). 1980'lerde WHO sigara içme alışkanlığının giderek yaygınlaştığını, dünya sigara tüketiminin her yıl ortalama (%2,1) arttığını ve bu artışın dünya nüfus artışının çok üzerinde olduğunu, yasaklanma şeklinde önlem alınması gerektiğini, tüm ülkelere bildirdi. Türkiye'de sigara üreticilerinin baskısı ve yanlış politikalarla bu yasağa Avrupa ülkelerinden 16 yıl sonra 1996'da 4207 sayılı kanunla tütün mamüllerinin zararlarının önlenmesi için sigaranın reklamı bir ölçüde önlendi ve toplu bulunan kalp alanlarda içilmesi yasaklandı (1).

Sigara İçme ve Sigara Dumanı

Sigara ve tütün konusunda yapılan araştırmalar ve elde edilen bilgiler incelendiğinde; sağlığı ve toplumu olumsuz şekilde etkileyen bu zararlı alışkanlıktan korumak gerektiği ortaya çıkmaktadır (3, 4). Son yıllarda batı toplumlarında alınan önlemlerle sigara içme oranı hızla azalırken Türkiye'de artma eğilimi göstermektedir (3). 1980'lerde Türkiye'de sigara içme oranı, 15 yaş üstü nüfusta %43,6 bulunmuşken 1997'de bu rakamlar kadınlarda %25 erkeklerde % 43 kadardır (4). 4207 sayılı kanunla yapılmak istenen 2000'li yıllarda sigara içimini %10'nun altına çekmek ve hiç sigara içilmemesini sağlamaktır. Sigara içimi gelişmiş ülkelerde %24-42 arasında olup tüketim giderek azalmakta, buna karşılık gelişmekte olan ülkelere sigara tüketimi giderek artmaktadır (5,6). 1980 yılında sigara sanayi sigara reklamı için 2 milyar dolar harcamıştır, buna karşın sigaranın sağlığı

Geliş Tarihi: 06.12.1997

Yazışma Adresi: Dr.Ahmet ERGÜN
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Fizyoloji AD, ANKARA

verdiği zararların giderilmesi için harcanan para bunun 4 katı kadar olduğu hesaplanmıştır (2). Yanan sigara izmaritinin sebep olduğu yangınlar hesaba katılmamıştır. Son veriler 15 yaş üstü nüfusta sigara içme oranının %45'lere tırmandığını göstermektedir (4).

Tütün ürünleri sigara, püro ve nargile yandığında 4000 kadar kimyasal madde ve partikül, ortam havasına yayılmaktadır (5). Kabaca subuharı, gaz ve katran kısımlarından oluşan bu tütün yanma ürünleri hem tütün içeni hem de, kapalı ortamda bulunuluyorsa, etrafta bulunanları (eşi, arkadaşı, kardeşi, çocuğu) etkilemektedir (Pasif içicilik). Bu partiküller ortalama 0,1-1 mikron çapında olup tüm akciğer solunum ağacına ve alveole ulaşabilmektedir. Normal bir havalandırılmış çalışma odasında 20 mg/m³ olan partikül düzeyi bir sigara içildiğinde 200 mg/m³ çok sigara içildiğinde 500-1000 mg/m³ çıkabilmektedir (2,4).

Sigara içimiyle oluşan dumanda kanserle ilişkili, kanser yaptığı kesin belli olan 6 madde (4-Aminobifenil, Arsenik, Benzen, Krom, Nikel ve Vinilklorürün yanında 30 kadar da kanserojen olasılığı olan madde bulunur (2-5). Bu kanserojenler solunum havasıyla partikül halinde solunduğunda üst solunum yolları (ağız, farenks, larenks), trakea bronş ve bronşiolle çökerek solunum yolu epitelinde uyarıcı etkiyle hiperplazi gibi bazı kalıcı değişikliklere, sekresyon artışına ve obstrüksiyona neden olurlar (5,6). Daha sonra da kansere varan süreç başlamış olur. Bu süreç günlük içilen sigara sayısı, içme süresi, sigaraya başlama yaşı, sigaradaki katran/nikotin oranı ve sigarayı bırakma yaşıyla ilişkili olarak değişir.

Sigara dumanında bulunan gazlar:

1. Toksik olmayan gazlar: Azot (%59), O₂ (%13.4), CO₂ (%13.6)
2. Toksik Gazlar: CO (%3,2), Cl, SO₂, SO₃, NO₂, HNO₃, NH₃, NH₄, Asetaldehit gibi... (2,4).

CO

Her bir sigarayla 5-20 mg oluşan CO kana hızla düföze olarak hemoglobine (Hb) bağlanır ve Hb'nin O₂ taşıma ve O₂'e bağlanma kapasitesini azaltır. Kaslarda miyoglobülinle birleşerek yine O₂'nin yerini alır ve kasta anaerobik metabolizmanın kullanımını stimüle eder (4,5). Mitokondrielerde ATP sentezini bozarak yağ asidi oluşumunu

arttırır. Özellikle akciğer arterlerinde dilatatör etkilidir. Kandaki toksik letal değeri %20 COHb miktarıdır. Sigara içenlerde bu oran %10 COHb sınırlarına ulaşarak hipoksik belirtilerin ortaya çıkmasını sağlar. Eritrosit yapımı ve eritropoietin salgılanması bu yolla artar. Sigara içenin yakınında bulunanlarda da COHb kanda %3 kadar artar ki CO kanda asgari bulunması gereken miktarın 8 katı kadardır (3).

Nikotin

Renksiz uçucu bir sıvı olan Nikotin, sigara içimiyle alveollere ulaşarak çok hızla (%60 kadar) absorbe olur. Dolaşıma geçen nikotin seviyesi (10-20 dakika kadar yüksek kalır). Sigara içildiğinde bu süre 20-40 dakikaya çıkar. Bir sigara ile kana geçen miktar 1-25 mg kadardır. Nikotin, merkezi ve otonom sinir sisteminde asetilkolin reseptörleriyle birleşerek sitimulan etki yapar, karaciğerde yakılarak, kotinin ve nikotin-N-oksit halinde idrarla atılır. Adrenalin, nöradrenalin salgısını artırır. Dolaşım sisteminde vazokonstriktör, kalp frekansını arttırıcı etki gösterir. Hem sistemik hem de diastolik kan basıncında artış yapan etkinin bir kısmı artan adrenalin ve nöradrenaline bağlıdır. Nikotin, sigara da bağımlık yapan maddedir ve sigara bırakıldığında yoksunluk belirtileri gelişir.

Sigaranın Sistemik Etkileri

Sigaranın organizmada yaptığı olumsuz etkiler ve değişikliklerin bağlı olduğu faktörler (7-9):

1. Sigaranın içerdiği katran ve nikotin miktarı,
2. Sigara içme süresi
3. Günlük içilen sigara sayısı
4. Sigarayı içme şekli (ağız, dudak tiryakiliği)
5. Sigaraya başlama yaşı
6. Sigarayı bırakma yaşı olarak sıralanabilir.

Solunum Sistemi

Sigara içimi veya sigara dumanına maruz kalma ilk etkisini solunum sisteminde gösterir. Solunum yolları epiteline iritan etki nedeniyle solunum yolları epiteli arasında bulunan nöroendokrin hücreler (NE)'in sayısında ve büyüklüklerinde artma olur. Solunum yolları içine doğru sekresyon artışı ve silier aktivitede azalma, sekresyon içinde tutulan partiküller küçük çaplı bronşiolle daralmaya ve obstrüksiyona yol açar. Alve-

ol boşluklarında, alveolleri temizleyen makrofajlarda artış olur. Makrofajlar ve diğer fagositik hücreler, toksik oksijen radikallerince alveoler parankim ve hücre hasarı subendotelyal fibroze neden olur. Alveol membranı kalınlaştığında alveoler gaz difüzyonu azalır. Sigara içenlerde görülen alfa-1 antitripsin eksikliği amfizem ve kronik obstruktif akciğer hastalığı (KOA) gelişimini sağlar (10). Bu gelişimde nöroendokrin hücrelerce salgılanan bombesin benzeri peptitler (BLP)'in salgılanmasında rolü vardır. BLP makrofajlarda fagositik fonksiyonları ve sitokinin (GM-CSF) salgılanmasını artırır. Sigara içimi bir taraftan tüm solunum fonksiyonlarını azaltırken (FEV1, PEF, FEF 25-75, FEF 75-85), diğer taraftan KOA, amfizem, ve akciğer kanseri gelişim sürecini başlatır (11-13). Sigara içenlerde bronş epitelinde hipersekresyon, deskuamasyon, bazal hücrelerde hiperplazi, metaplazi ve atipik hücrelerin artması görülür. Bu değişiklikler sigara içmeyenlerin %1'inde ve sigarayı bırakanların %6'sında da izlenir (5,14).

Dolaşım Sistemi

Sigaranın kardiovasküler sisteme etkisi nikotin aracılığıyla ve nikotinin dozuna bağlıdır. Küçük dozlarda (0,05 mg/kg) bradikardi ve hipotansiyon parasempatik stimülasyona bağlı olarak gelişir. Fakat doz arttırılırsa (0,5 mg/kg) taşikardi ve kan basıncında yükselme görülür. Bu etki sempatik stimülasyon, adrenal medulla kromafin hücrelerinin uyarılması, karotik ve aortik kemoreseptörlerin uyarılmasıyla vazomotor merkezin aktive olması, adrenerjik sinir uçlarından nöradrenalin salınımının arttırılması ve kalpte parasempatik blokaj sonucu ortaya çıkar (3,15,16). Bu etkiler sinirsel vazokonstriksiyon gelişmesine neden olur. Kan basıncı artışı kalpte O₂ harcamasını artırır, anaerobik glikoliz artışı ve laktik asit (LA), EKG de miyokard infarktüsü (MI) belirtilerinin ortaya çıkmasına neden olur (16,17).

Ateroskleroz için major risk faktörlerinden birini oluşturan sigara içimi, damar duvarı irritasyonu ve hasarına neden olur. Endotel irritasyonu nitrik oksit (NO) sentezini azaltırken endotelin (ET-1) salgılanmasında artışa yol açar (18). Endotel hasarı trombositlerin agregasyonu ve adezyonunu artırır ve plazma trigliserit, LDL, VLDL; ve total kolesterol miktarını artırır (17,18). Bu artışlar kalp

frekansı artışıyla korelasyon gösterir. Kan lipit profilindeki değişiklikler sigarayla lipit peroksidasyonu ile okside-LDL miktarında artış, damar duvarındaki düz kaslardaki İnterlökin-1, etkilenerek atherom plak oluşumu hızlandırılır. Okside LDL ile antioksidan savunma dengesi bozulur, sonunda ateroskleroz gelişir. Aterosklerozun koroner arterlerde gelişmesi 10 yıl alırken beyin arterlerinde ve periferik arterlerde oluşması 20 yıl sürer (19). Ateroskleroz gelişmesinde Tromboksan-A₂ (TxA₂) sentezindeki, trombosit agregasyonu ve adezyonunda artışın, plazmada adrenalın, ve noradrenalin artışının büyük rolü vardır. Sigarayla oksidan lehine vücutta oksidan antioksidan dengesi bozulur (20). Yine sigarayla plazma serotonin azlığı ve angiotensin-I'in angiotensin-II'ye dönüşmesinin yavaşladığı görülür. Sigara dumanı solumakla pulmoner dolaşım vazodilatatör cevap oluşur, bu cevabın büyük bir kısmı (3/4) NO olmaması ve (1/4) CO den kaynaklanır (21,36). Tek bir sigaranın içimiyle kalp frekansı ortalama 8, ikinci sigaranın içimiyle 9 sayı artar. Bu artış kan plazma nikotin ve kotinin seviyesiyle korelasyon gösterir. Nikotinin nikotinik adrenerjik etkiyle perifer vazokonstriksiyon, ekstremitelerde uçlarındaki deri sıcaklığını azalttığı da bilinmektedir (3).

Sindirim Sistemi

Sigara içimiyle gastrointestinal (GI) sistemdeki değişiklikler incelendiğinde nikotinin parasempatik ganglionlarda stimulan etkisi sonucu peristaltik hareketler artar. Bazen GI motilite artışı diareye neden olabilir. Nikotinin gastrik asit ve pepsin sekresyonunu arttırdığı gastrik boşalmayı yavaşlattığı bilinmektedir. Duodenal pH, pankreas ve duodenum bikarbonat sekresyonunun azaldığı görülür. Akut sigara içimiyle, safra reflü hızı, gastrik safra konsantrasyonu artmaktadır. Özefagus sfinkter basıncı, pilor motor aktivitesinde azaldığı deneylerle saptanmıştır (24,25).

Sinir Sistemi

Merkezi sinir sisteminde sigaranın etkinliği nikotinle gerçekleşir. Çizgili kaslarda gevşeme, iştah ve uyandırılabilmede azalma olur ve öğrenme, dikkat artar. Aortik ve karotik glomus kemoreseptörlerini uyararak indirekt etkiyle solunum merkezini stimüle eder ve solunumu hızlandırır.

Hipotalamusu etkileyerek arka hipofizden ADH, ön hipofizden ACTH salınımını artırır, LH ve prolaktin salgılanması inhibe olur (26).

İmmün Sistem

Organizmada yabancı maddelerle savaşan sistem immün sistemdir. Sigara içimi sonucu oluşan yabancı maddeler antijenik reaksiyonlara neden olur. Bunlar daha çok burun çekme, öksürük, baş ağrısı, gözlerde sulanma, kanlanma ve kaşıntı gibi reaksiyonlardır. Sigara içimiyle solunum yollarındaki titreşim şeylerde hem azalma hem de hareket kaybı akciğerlerin en önemli savunma mekanizmasını zayıflatmış olur. Alveoler makrofajlar (AM) alveollerde difüzyona engel olan yabancı maddelerle savaşan, alveoler temizlikten sorumlu hücrelerdir. Sigara içimiyle AM hücrelerde artış görülür. Bu hücrelerdeki artış yabancı maddelerin fagositozunu intrasellüler adezyon moleküllerine karşı antikor oluşmasını (Anti-KAM) hem CDIIa, CDIIb, CDIIc, CD18 artışını hem de süperoksit (O₂) üretimindeki artışı tetikler. Dolaşımdaki reaktif oksijen metaboliklerindeki artış, monositleri harekete geçirir. Monositlerin damar duvarına adezyonunda artış nedeniyle sigara içenlerde monosit sayısında hafifçe azalma olur. Monositlerin damardan uzaklaşması aterogenezi başlatması açısından önemlidir (27,28,35).

Oksidan Sistem

Sigara dumanında bulunan oksidan maddeler ve oksijen radikalleri toksik oksijen radikallerinin kaynağıdır ve sigaraya bağlı kalp damar hastalıklarının oluşmasında önemli rol oynar. Sigara dumanı oksidan-antioksidan dengesini organizmada oksidan lehine bozar. En önemli antioksidanlar olan: Albumin, Üratlar ve C vitamini plazmanın antioksidan kapasitesinin %85'ini oluştururken diğer antioksidanlar %15'ini oluşturur (28). Bir sigara içimiyle 10¹⁴ serbest radikal oluşur. Alveoler makrofaj ve plazmadaki fagositik hücrelerden salgılanan oksidanlar serbest radikal artışına ve okside LDL artışına neden olarak lipit peroksidasyon artışıyla hem vazodilatasyonda azalma hem de aterosklerotik süreç başlamış olur. Serbest radikallerde artış aynı zamanda anti oksidan savunma kapasitesini de artırır (35). Sigara içenlerde plazma vitamin E, vitamin C, beta-karoten seviyesinde azalma görülür. Antioksidan savunmayı güçlen-

dirme içi sigara içenlere fazladan günlük ortalama 40 mg C vitamini tavsiye edilmektedir (31).

Pasif İçicilik

Kendileri sigara içmedikleri halde tütün dumanı ile kirlenmiş havayı soluyarak duman altı olanlar pasif içicileri oluşturur. Pasif sigara dumanına maruz kalanlar sigara içenin arkadaşı, eşi ve çocuklarıdır. Yapılan pasif içicilik çalışmalarında pasif içicilerde de sigara içenler gibi solunum fonksiyonlarında azalma olduğu çeşitli çalışmalarla gösterilmiştir. (32,33,35) Kalp-damar hastalığı riskinin pasif içicilerde de %30-50 arttığı bulunmuştur (32). İnsan yaşamının önemli bölümü, yaklaşık %80'i, kapalı yerlerde geçmektedir. İşyerlerinde sigara içmeyenlerin en çok ve uzun süre istemsiz sigara dumanına maruz kaldıkları saptanmıştır Sigara dumanına maruz kalan pasif içicilerde idrar kotinin düzeyi maruz kalma süresiyle birlikte artmaktadır. (2). Sigara dumanına maruz kalan çocuklarda pnomoni, bronşit, bronşiolit gibi hastalıkların yüksek oranda olduğu, üst solunum yolu enfeksiyonlarına yakalanma riskinin arttığı saptanmıştır (34). Fetüs'e etkisi, düşük doğum ağırlıklı bebek riski, annenin sigara içme sayısı ile ilişkili olduğu bulunmuştur (34). Fetüs'u etkileyen iki madde nikotin ve CO'dir. Nikotin plesantal vazokonstriksiyona neden olurken CO de kanın oksijen taşıma kapasitesini azaltmaktadır. Hb ve eritropoetin yüksek olması ve yüksek kan basıncı doğan çocukta kan basıncı 7-8 yaşına kadar yüksek kalmaktadır.

KAYNAKLAR

1. Resmi Gazete. 4207 Sayılı Kanun. 26 Kasım 1996; 22829:1-2.
2. Aşut Ö. Hekim ve Sigara, TTB Yayınları 1993.
3. Kayaalp O. Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji. Hacettepe ÜTF Yayınları, 1986; 3:1137-49.
4. Gazioğlu K. Akciğer hastalıkları. İstanbul: Nobel Kitabevi, 1997: 206.
5. Zhu B, Sun Y, Sievers RE, Shumon SL, Glontz SA, Chotlarjee K, Pormley L WW. Wolfe, larginine teceases in fact. Size in rots exposed to environmental tobacco smoke. Am Hearts J 1996; 132:91-100.
6. Wogt MT, Couley SA, Scott SC, Kuller LH, Browner WS. Smoking and mortali among older women. Arch Intern Med 1996; 156:630-6.
7. Özdemir Ö. Yaşlılık ve aile hekimliği. AÜ Tıp Fakültesi Yayınları 1996: 65-82.

8. Ergün A, Demirer H, Yardımcı S, Baştuğ M. Akut sigara içiminin solunum fonksiyonlarına etkisi. *Solunum* 1988; 13:317-22.
9. Ergün A, Yardımcı S, Yavuzer S, Delibaşı T. Sigara içiminin solunum fonksiyon testleri üzerine akut ve kronik etkileri. *Yeni Tıp Dergisi* 1996; 13(6):378-81.
10. Schaberg TC, Laver H, Lote H, Fischer J, Holler H. Increased number of alveolar macrophages expressing adhesion molecules of the leucocyte adhesion molecule family in smoking subjects. *Am Rev Respir Dis* 1992; 146:1287-93.
11. Withers RT, Bourdon MA, A. Crockett lung volume standard for healthy male life time nonsmokers. *Chest* 1988; 92(1):91-7.
12. Gottlieb DJ, Sparrow D, O'connor GT, Weiss ST. Skin test reactivity to common aeroallergens and decline of lung function. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 153:561-6.
13. Aguayo SM. Determinants of susceptibility to cigarette smoke. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 149:1692-98.
14. Nadler JN, Velasca S, Horton R. Cigarette smoking inhibits prostacyclin formation. *Lancet* 1983; 1248-50.
15. Nietermoier ON, Simith ML, Beightol LA, Gro Z, Goldstein jec DS, Eckberg DL. Influence of cigarette smoking on human autonomic function. *Circulation* 1993; 88:562-71.
16. Meht JL, Fla G. Endothelium, corining vozofilololion and organic nitrotes. *Am Hearts J* 1995; 129:382-91.
17. Kiowski W, Linder L, Stoschitzky K, Pfisterer M, Burakhort D, Burkorf F, Bühler FR. Diminished vaskular response to inhibition of endothelium-derived nitric oxide and enhance vasoconstriction to exogenously administered endothelin-1 in clinically healthy smokers. *Circulation* 1994; 90:27-34.
18. Heitzer T, Yla-Herttua J, Luoma J, Kurz S, Munzel T, Just H, Olschewski M, Drexler H. Cigarette smoking potentiates endothelial dysfunction of forearm resistance vessels in patients with hipercholesterolemia. *Circulation* 1996; 93: 1346-53.
19. Glosser SP, Selwyn AP, Ganz P, Fla T, B. Mass atherosclerosis: Risk factors and the vascular endothelium. *Am Hearts* 1996; 131:379-84.
20. Lassila R, Laustiola KE. Cigarette smoking and platelet vessel wall interactions prostaglandins leukotrienes and essential fatty acids 1992; 46:81-6.
21. Murray JF, Nowak J, Oates JA, Fitzgerald GA. Platelet-vessel wall interactions in individuals who smoke cigarettes. Tobacco smoking and atherosclerosis. Edited by Diana SN plenum press. New York, 1990: 189-98.
22. Glontz SA, Parmley WW. Passive smoking and heart disease. *Circulation* 1991; 83(1):12.
23. Heitzer T, Just H, Munzel T. Antioxidant vitamin-C improves endothelial dysfunction in chronic smokers. *Circulation* 1996; 94:6-9.
24. Lissner SA, Ivş L, Fraass, Bile reflue is increased in cigarette smokers. *Gastroenterology* 1986; 90:1205-09.
25. Scott AM, Kellow SE, Shuter B, Nolan JM, Hoschl R, Jones MP. Effects of cigarette smoking on solid and liquid intragastric distribution and gastrik emptying. *Gastroen-terology* 1993; 104:410-6.
26. Pomerleou OF. Nikotine and the central nervous system. Biobehavioral effect of cigarette smoking. *Am J Med* 1992; 93(1A):2-7.
27. Rahmon I, Morrison D, Donatson K, W Mac NEE. Sistemik oksidative stress in asthma COPD and smokers. *Am J Respir Dis Crit Care Med* 1996; 154:1055-60.
28. Cross EB. Halliwell, nutrition and human disease: how much extra vitamin C might smokers need? *Lancet* 1993; 34 1 (24):1091.
29. Higgins MW, Enright PL, Kronmal RA, Schenker MB, Anton C, Lyles M, Smoker and lung function in elderly men and women. *JAMA* 1993; 269(21):2785.
30. Troisi RS, Heirbold JW, Vokonas PS, Weiss ST. Cigarette smoking dietary intake and physical activity: effects on body fat distribution the normative aging study. *Am J Clin Nutr* 1991; 53(5):1104-11.
31. Weber C, Erl W, Weber K. Increased adhesiveness of isolated monocytes to endothelium is prevented by vitamin C intake in smokers. *Circulation* 1996; 93:1488-92.
32. Das TK, Moutguin SM, Parent SG. Effect of cigarette smoking on maternal airway function during pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1991; 165:675-9.
33. Beerutis NG, Panogoulas D, Varvarigou A. Increase blood pressure in neonates and infants whose mothers smoked during pregnancy. *J Pediatr* 1996; 128:806-12.
34. Hanrahan SP, Tager IB, Segal MR, Tosteson TD, Castile RO, Vunokis H, Weiss ST, Speizer FE. The effect of maternal smoking during pregnancy on early infant lung function. *Am Rev Respir Dis* 1992; 145:1129-35.
35. Jiokal I, Devaraj S. "Low-density lipoprotein oxidation, antioxidants and atherosclerosis: a clinical biochemistry perspective. *Clinical Chemistry* 1996; 42(4):498-506.
36. Kanazowalt H, Shoji S, Hirata K, Kurihova N, Yoshikawa S. Role of endogenous nitric oxide in airflow obstruction in smokers. *Chest* 1996; 110:927-9.