

# Sigara; Anestezi - Cerrahi Yönünden Önemi ve Ameliyat Öncesi Bırakılmasının Getireceği Yararlar

Zeynep ESENER Ragıp ESENER

Ondokuzmayıs üniversitesi Tıp Fakültesi Anesteziyoloji Anabilim Dalı, SAMSUN

Geliş Tarihi: 9 Ekim 1988

Erişkin nüfusun önemli bir kısmı sigara içmektedir. Kronik sigara kullanımı, koroner arter hastalığından akciğer kanserine kadar birçok ciddi hastalığın etyolojisinde önemli rol oynamaktadır. Bu etki içilen sigaranın miktarı, içilme şekli ve süresine bağlı olup, sigara veya pipo içenlerde daha az olduğu belirtilmektedir (7, 22). Sigara içenlerde anestezi ve cerrahi gerektiğinde, sigaranın meydana getirdiği değişiklikler daha da önem kazanmaktadır. Bu grupta pre ve post-operatif riskin içmeyenlerden çok daha fazla olduğu bilinmektedir (16, 23, 27, 29, 40). Tütünün yanması ile, gaz veya partikül halinde, yaklaşık 4000 madde açığa çıkmakta, bunların oranı sigaranın özellikleri ile içilme tarzına bağlı olmak üzere değişmektedir (22). Bu maddelerin kardiovasküler sistem, anestezi uygulaması ve ameliyat bakımından önemli sistemlere etkileri vardır. Bu etkilerle sigara içenlerde pre ve post-operatif risk artmaktadır. Örneğin Morton (27) abdominal ameliyatlardan sonra, morbiditenin günde 10 veya daha fazla sigara içenlerde, içmeyenlerin 6 misli olduğunu bundan 40 yıl önce saptamıştı. Öte yandan kısa süreli de olsa sigaranın bırakılması, bazı etkilerin ortadan kalkması, bazılarının da düzelmesine yol açmaktadır. Buradan hastaların anestezi ve ameliyat öncesi sigarayı bırakmaya özendirilmesi konusu ortaya çıkmaktadır. Bu yazıda sigara içmenin, pre ve post-operatif komplikasyonlar bakımından önemli etkileri ile, ameliyat öncesi sigarayı bırakmanın sağlayacağı yararlar ve hastalara ameliyattan ne kadar önce sigarayı bırakmayı önermek gerektiği konuların gözden geçirildi.

Sigaranın doku ve organlarda yaptığı değişiklikler çok sayıda ve komplekstir. Sigara dumanının tamamının olduğu gibi, içindeki önemli toksik maddelerin tek tek etkileri araştırılmıştır. Sağlık riski açısından bu maddelerin en önemlileri, nikotin, karbon monoksit, pulmoner iritanlar ve katrandaki kanserojen maddelerdir (3, 20, 22). Konumuzla ilgisi nedeniyle, Dunların ilk üçünden söz edilecektir.

Nikotin oldukça toksik bir alkaloid olup, hem ganglion stimülasyonu, hem de depresyonu yapmaktadır.

İler sigaranın içilmesi ile 2 mg nikotin alındığı kabul edilmektedir. Nikotinin etkilerinin çoğu katekolamin salımı yolu ile olmaktadır. Bu yolla doza bağımlı olarak meydana gelen akut kardiovasküler değişiklikler arasında sistolik ve diastolik kan basıncında, kalp hızında, miyokardial kontraktilitede, miyokardın oksijen tüketiminde, koroner kan akımında ve miyokardial iritabilitede artma ile periferik vazokonstriksiyon sayılabilir. Nikotin ayrıca trombosit agregasyonunda, serum serbest yağ asitleri, büyüme hormonu, kortizol ve antidiüretik hormon düzeylerinde artışa neden olmaktadır (13, 20, 29). Nikotin karaciğer, akciğer ve böbrekte metabolize olup, böbrekler yolu ile atılır ve yarı ömrü 30-60 dakikadır (38).

Sigara dumanında % 2-6 oranında bulunan karbon monoksit (KM) ise oksijenin hem transportu hem de utilizasyonunu olumsuz yönde etkilemektedir. Hemoglobinin (Hb) KM'e affinitesi, oksijene affinitesininin 200 katıdır. Bu şekilde KM miktarında küçük artışlar bile önemli miktarda karboksihemoglobin (KHB) oluşumuna yol açmaktadır. Sigara içmeyenlerde % 1'e yakın değerlerde olan KHB oranı, sigara içenlerde, sigaranın cinsi, içilme miktarı ve şekli, içilme sırasında egzersiz ve solunum durumuna bağlı olmak üzere % 2-15 arasındadır (20, 32). KM bu şekilde hem oksijenin bağlanacağı Hb miktarını azaltmakta, hem de oksijen dissosiyasyon eğrisini sola kaydırarak, doku seviyesinde oksijenin bırakılmasını güçleştirmektedir. Bu iki etkinin net sonucu, dokulara ulaşan oksijen miktarının azalmasıdır. Özellikle miyokardın, düşük KHB düzeylerine bile çok duyarlı olduğu belirtilmektedir (7, 29). Ayrıca KM'in negatif inotrop etkisi de vardır (39). Öte yandan, sigara içenlerde, KHB düzeyi yüksekliğinin neden olduğu bu kronik doku hipoksisi, eritrosit sayısında artma ile kompanse edilmektedir. Bu şekilde kanın oksijen saturasyonu normal tutulmakta, ancak bunun neden olduğu viskozite artışı, kardiovasküler sisteme olumsuz etki yapmaktadır (29).

İnhale edilen KM'in hemen tamamı akciğerlerden değişmeden atılmaktadır. Yüzde 10 oranındaki KHB'in eliminasyon yarı ömrü 4 saat olup, bu süre zorlu egzersizle 1 saate inmekte, uykuda ise 10-11 saate

çıkılmaktadır. Uykuda, KHb eliminasyonundaki bu yavaşlama nedeniyle, yatmadan önce fazla miktarda sigara içip, ertesi gün ameliyata gelen hastalarda riskin artacağı belirtilmektedir (29). KHb yarı ömrü % 100 oksijen inhalasyonu ile 80 dakikaya, hiperbarik oksijen ile 23 dakikaya inmektedir (25). Bunlar, KM zehirlenmesi tedavisinde önemli dayanak noktalarıdır.

Nikotin ve KHb'in yukarıda belirtilen etkilerinin net sonucu, miyokard oksijen tüketimi ile miyokarda ulaşan oksijen miktarı arasındaki dengesizlik olup, bu koroner yetmezliği belirtilerini ortaya çıkarmaktadır. Bütün bu nedenlerle sigara içilmesi, hem tek başına, hem de diğer etkenlerle sinerjistik olarak koroner hastalığı riskini artırmaktadır. Sigara içenlerde koroner kalp hastalığı riskinin içmeyenlerden % 60-70 daha yüksek olduğu belirtilmektedir (20).

Nikotin ve KM'in etkilerine atfedilebilecek diğer hastalıklar içinde, serebrovasküler hastalık, periferik vasküler hastalık ve Buerger hastalığı sayılabilir. KM'in neden olduğu kronik hipoksi ve nikotinin serbest yağ asitleri, lipoproteinler ve pıhtılaşma üzerindeki etkileri de arteriosklerozu hızlandırıcı etki yapmaktadır (7, 22).

Post-operatif mortalite ve morbidite nedenleri arasında akciğer komplikasyonları ilk sırayı almaktadır. Akciğer komplikasyonlarının gelişmesinde etkili faktörler arasında da ameliyatın tipi, cinsiyet, yaş, mevsim, anestezi ve sigara içilmesi sayılmaktadır. Bu etkenlerin en önemlilerinden biri sigara içilmesidir (16, 40). Post-operatif akciğer komplikasyonlarının sigara içenlerde daha çok görüldüğü kesin olarak gösterilmiştir (11, 20, 27,40).

Post-operatif respiratuar morbidite kriterleri olarak ateş, balgamlı öksürük ve göğüste pozitif fizik bulgular kabul edilmektedir. Chalon ve ark. (11) morbiditenin sigara içenlerde, içilen miktara bağımlı olarak daha yüksek olduğunu göstermiştir. Bu çalışmada, post-operatif morbidite oranı, günde 1-9 sigara içenlerde % 9. 10-19 sigara içenlerde % 23, 20-29 sigara içenlerde % 29 ve günde 30'dan fazla sigara içenlerde % 43 olarak bulunmuştur. Sigara içmeyenlerde ise bu oranı % 7.9 olarak bulmuşlardır. Sigara dumanında mevcut pulmoner iritanlar ve siliotoksinler, a) mukus salgısının miktar ve yapışkanlığında artma, b) bronşları döşeyen titretili epitelin mukusu yukarı ve dışa doğru iten hareketinin inhibisyonu ile trakeobronşial temizliğin bozulması ve c) küçük hava yollarında daralma olmak üzere 3 mekanizma ile solunum sistemini etkilemektedirler (12, 19, 20, 28, 29, 34). Burada proteolitik enzimlerde artma ve sigaranın immün mekanizmalar üzerindeki etkilerinin de önemli katkısı olmaktadır (19, 28). Bütün bu etkilerin sonucunda, fonksiyonel rezidüel kapasitede, akciğer esnekliğinde, akım hızında, diffüzyon kapasitesinde ve sürfaktanlarda azalma ve ventilasyon-perfüzyon oranında bozulma ile karakterize kronik obstrüktif

akciğer hastalığı (KOAH) ortaya çıkmaktadır (2). KOAH gelişiminde en önemli etyolojik etken sigara olup, sigara içme süre ve miktarına bağımlı olmak üzere KOAH tan ölüm oranı, sigara içenlerde 4-25 misli artmaktadır (20). Solunum fonksiyon testleri de, içilen sigaranın sayısı ve süresi ile orantılı olmak üzere bozulmaktadır (6). İlk olarak çapları 3 mm'den küçük olan ince hava yolları etkilendiğinden, küçük hava yolları fonksiyonunu gösteren testler daha önce bozulmaktadır. Öte yandan anestezinin, pulmoner komplikasyonların fizyopatolojisindeki rolü henüz tam açıklığa kavuşmamıştır. Hegab ve Matulionis (19), inhalasyon ajanlarının pulmoner makrofaj fonksiyonunu deprese ettiğini, dolayısı ile solunum yollarının temizliğinin bozulduğunu belirtmektedir. Bu etkiler, anestezi ve cerrahinin, solunum sistemi üzerine, solunum kaslarının zayıflığı, solunum merkezi depresyonu, ameliyat ağrısı nedeniyle derin nefes alamama, öksürük gibi diğer etkileri ile birleştiğinde, sigara içenlerde daha da önemli boyutlara ulaşmaktadır.

Sigara içenlerde bazı ilaçların metabolizması, muhtemelen dumanda mevcut bazı maddelerce intestinal mukoza ve karaciğerde enzim indüksiyonu ile hızlanmaktadır (5, 22). Bu ilaçlar arasında teofilin, varfarin, fenasetin, propranolol, imipramin, kafein, antipirin (22) ve diazepam (23) sayılmaktadır. Sigara içenlerin ağrı giderilmesi için daha çok opiat ve sedasyon için de daha çok benzodiazepin gereksinimi olduğu belirtilmektedir (26). Pearce ve Jones (29) bu hastalarda ameliyat sonrası devrede hem ilaç metabolizmasının artması, hem de sigara içmemenin getirdiği sıkıntı nedeniyle, daha çok analjezik-sedatif gerekebileceğini ileri sürmektedir.

Sigara içmenin immün yanıtı da etkilediği belirtilmektedir. Sigara içenlerde lökosit sayısında artma, nötrofil kemotaksisinde azalma, immün globulin düzeylerinde ve T-cell aktivitesinde değişiklikler meydana geldiği saptanmıştır (29). Solunum sisteminde de, yerel direnç mekanizmasında rol oynayan alveoler makrofaj sayısında artma, morfoloji ve metabolizmasında değişme, lizozim salgılanmasında, artma olmaktadır (19, 29). Bu değişikliklerin, konakçının direnç mekanizması üzerindeki etkileri, anestezi ve cerrahinin immün sistem yanıtında neden olacağı supresyona eklendiğinde önemli boyutlara ulaşabilir.

Sigara içmenin mide boşalma zamanını hızlandırdığı (17) veya sadece kişisel küçük değişikliklere neden olduğu (30) belirtilmektedir. Mide salgısı ise hafif derecede artmakta veya değişmemektedir (1, 8). Sigara içmenin özofagus ve pilor sfinkterlerinin basıncını (20) ve gastro-özofageal basıncı azaltarak (37), özofageal reflü ve beraberinde pulmoner aspirasyon riskinde artışa neden olabileceği belirtilmektedir. Ancak Adelhoj ve ark. (1) bu değişikliğin sigara içmeyi takiben 8 dakika içinde görüldüğünü ve geçici olduğunu belirterek, bunun aspirasyon riskini artırmayacağını belirtmektedir.

Gelişmiş ülkelerde cerrahi girişim uygulanan hastaların yaklaşık üçte birinin sigara içtiği belirtilmektedir (23). Ancak bu ülkelerde sigara tüketimi giderek azalmaktadır. Örneğin ABD'de 1965'te erişkinlerde sigara içme oranı, erkeklerde % 52, kadınlarda % 34 iken, bu oranlar 1980'de sırası ile % 38 ve % 29, 1984'te ise % 35 ve 29 olarak bulunmuştur (15). Türkiye'de ise kişi başına yıllık tütün tüketiminin son 15 yılda hızla arttığı belirtilmektedir (34). Türkiye genelinde, sigara içme oranları ve epidemiyolojik özelliklerini ortaya koyacak kapsamlı bir çalışmaya rastlamadık. Bu konuda mevcut çalışmalar daha çok adolesan çağıdaki öğrenciler arasında yapılmıştır. Sezer'in (33) 1983'te orta öğrenim düzeyindeki öğrenciler ve yakınları arasında yaptığı bir çalışmaya göre, orta-okulun son sınıfındaki öğrenciler arasında % 5 olan sigara içme oranı, lise son sınıfta % 24'e çıkmaktadır. Bu çocukların ağabeylerinde bu oran % 66, babalarında % 60, ablalarında kültür düzeyine göre % 34 ve 47, annelerinde ise yine kültür düzeyine göre % 15 ve 51 olarak bulunmuştur. Diğer bir çalışmada lise öğrencilerinin % 43'ünün sigara içtiği, ancak bunların % 36'sının hergün, geri kalanının ise ara sıra sigara kullandığı saptanmıştır (14). İlimizde yapılan diğer bir çalışmada da, öğrencilerin % 56'sının sigara içtiği, ancak bunların % 22'sinin günde bir paket ve daha fazla sigara içtiği belirlenmiştir (4). Bu sonuçlar, sigara sorununun ülkemiz için gelişmiş ülkelere göre çok daha önemli boyutlarda olduğunu göstermektedir.

Pre ve post-operatif morbidite üzerindeki etkisinin önemli nedeni ile, ameliyattan önce hastanın sigara içip içmediği, içiyorsa özellikleri, süresi ve günde miktarı öğrenilmelidir, özellikle torasik girişimlerin yapılacağı hastalar, ameliyat öncesinde sigarayı azaltmış olabilirler. Bu nedenle hikâye alınırken, son günlerde içtiği sigara sayısı yerine, yıllık miktarın dikkate alınmasında yarar olacağı belirtilmektedir (21).

### Sigaranın Bırakılmasının Etkileri

Anestezi ve cerrahiden önce sigaranın bırakılmasının yararları konusunda kuşku yoktur. Ancak ne zaman bırakılması gerektiği konusunda değişik önerilerde bulunmaktadır. Genellikle önerilen, özellikle torasik ameliyatlardan önce en az iki hafta süre ile sigara içilmemesidir (9, 31, 36). Bazı yazarlar da solunum fonksiyonlarında belirgin bir düzelme görülebilmesi için 1-2 ay (6, 23, 29) veya 3 aylık (10) bir süre önermektedir. Kuşkusuz sigaranın bırakılması ile elde edilecek yararlar, bırakma süresi ile orantılı olarak artacaktır. Ancak, sigaranın ameliyattan önce 12 saat süre ile bile içilmemesinin yararlı etkileri olmaktadır. Sigaranın bırakılmasından 5-10 yıl sonra ise, sigara içmiş olanlarda hastalık riski sigara içmeyenlere yaklaşmaktadır. Sigaranın bırakılması, sigara içimine ait klinik belirtiler olmasa da yararlı olmaktadır. Bu yarar, klinik belirtileri olan, KOAH veya koroner arter hastalığı gelişmiş olanlarda çok daha önemli boyutlarda olmaktadır.

Sigaranın bırakılması ile, akciğer dokusundaki hasar ortadan kalkmasa da hem semptomlarda hem de solunum fonksiyonlarında giderek düzelme olmaktadır (22). Sigaranın % 25 oranında azaltılması dahi öksürük ve balgam miktarını belirgin derecede azaltmaktadır (10). Bonner (6), sigaranın 1 aydan kısa süre ile bırakılmasının, solunum fonksiyon testlerinde ölçülebilir değişiklik yapmasa da, bu süre içinde öksürük ve balgamın azalmasının büyük yarar sağlayacağını ve pre-operatif hazırlıkta çok önemli olduğunu vurgulamaktadır, Pearce ve Jones (29) da balgam miktarının 2 hafta içinde % 50 oranında olmak üzere 6 hafta içinde önemli derecede azaldığını belirtmektedir.

Hava yollarında meydana gelmiş değişiklikler, sigaranın bırakılmasından sonra, bir dereceye kadar da olsa geri dönebilmektedir. Sigaranın bırakılmasından 8 hafta sonra, küçük hava yollarındaki daralmanın düzeldiğine ait belirtiler ortaya çıkmakta, mukosilier akım ise daha geç olmak üzere 3 ay sonra düzelmektedir (10). İmmün mekanizma üzerindeki olumsuz etkilerin çoğu da 6 haftalık bir süreden sonra ortadan kalkmaktadır (23, 29). O halde post-operatif pulmoner komplikasyonların kayda değer derecede azaltılabilmesi için sigaranın, ameliyattan en az 6-8 hafta önce kesilmesi gerekmektedir.

Çok kısa süreli de olsa, sigaranın bırakılmasının kardiovasküler sistem üzerinde de çok olumlu etkileri olmaktadır. KHb yarı ömrünün kısa olması nedeniyle, sigaranın 12 saat gibi bir süre ile bırakılması bile, miyokardial oksijenasyonun düzelmesine yol açmaktadır. Bu durum anestezi ve cerrahi girişim uygulanacak bütün hastalar için yararlı olurken, koroner arter hastalığı olanlarda daha da etkili olacaktır (23). Karbon monoksitin etkilerinin ortadan kalkması için, 3 KHb yarı ömrü, yani 12-18 saatlik bir süre gerekmektedir. Bu süre içinde KHb düzeyinde önemli ölçüde düşme olduğu, 48 saat içinde ise KHb düzeyinin sigara içmeyenlerdeki değere düştüğü bildirilmektedir (29). Bu süre içinde oksijen dissosiyasyon eğrisi de normal konumuna dönmektedir (24).

Sigaranın bırakılması ile nikotinin neden olduğu pressor yanıt ortadan kalkacağından kalp hızı yavaşlamakta, kan basıncı ve katekolamin düzeyi düşmektedir (29). Miyokard infarktüsü geçirenlerde, sigaranın bırakılması ile, tekrar infarktüs olasılığı da azalmaktadır (41).

Sigaranın neden olduğu polisitemi ve hematokrit yüksekliği ise, bırakılmasından birkaç gün sonra düzeltilmektedir (35).

Sigaranın ilaç metabolizması, özellikle pre-operatif analjezik gereksinimi üzerindeki etkisinin de 6-8 hafta içinde ortadan kalkabileceği belirtilmektedir (18).

Sonuç olarak;

Sigara içenlerde, sigara alışkanlığının özelliklerine bağlı olarak pre ve post-operatif morbidite artmaktadır.

Sigaranın kesilmesi ile süreye bağımlı olarak şu düzelmeler olmaktadır: a) 12-24 saat sonra karbon monoksit ve nikotin eliminasyonu sonucu miyokardın oksijen tüketiminin azalması ve miyokarda ulaşan oksijen miktarının artması ile özellikle koroner arter yetersizliği olanlarda yarar sağlanmakta, b) birkaç gün sonra hava yollarında silier hareketler artarken, balgam miktarı önemli derecede azalmakta, c) 4-6 hafta sonra sigaraya bağlı post-operatif komplikasyonlar önemli derecede azalmakta, d) 5-10 yıl sonra ise risk sigara içmeyenlerin düzeyine inmektedir. Bu noktalar

dikkate alınarak anestezi ve cerrahi uygulanacak hastalar sigarayı bırakmaya özendirilmeli, sigaranın zararları ile bırakmanın sağlayacağı yararlar konusunda aydınlatılmalı ve uyarılmalıdır.

Sigaranın etkilerinde düzelme zamana bağımlı olduğuna göre, hastalara anestezi ve ameliyattan en az 1-2 ay önce sigarayı bırakmaları önerilmeli, ancak bu mümkün değilse, artık çok geç olduğu düşünülmemeli ve çok kısa süre ile bırakmanın da yararlı olacağı hatırlatılmalıdır.

## KAYNAKLAR

1. Adelhoj B, OU Petring, F Frosig, et al.: Influence of cigarette smoking on the risk of acid pulmonary aspiration. *Acta.Anaesthesiol.Scand.* 31:7, 1987.
2. Atkinson RS, GB Rushman, LJ Alfred: Pre-anaesthetic care and preparation. Chapter VII in "A Synopsis of Anaesthesia", 8th ed., John Wright and Sons Ltd., Bristol, p. 98, 1977.
3. Ball K, R Turner: Smoking and the heart. *Lancet* 2:822, 1974.
4. Baysal K, Y Pekşen, Ş Küçüködük: Samsun il merkezindeki lise çağı öğrencilerinde bazı alışkanlıklar üzerinde bir araştırma. *Türk Pediatri Kurumu Yayınları* 28:163, İstanbul, 1986.
5. Beckett AH, EJ Triggs: Enzyme induction in man caused by smoking. *Nature* 216:587, 1967.
6. Banner JT: Preoperative preparation in "Thoracic Anesthesia", Kaplan JA (ed.), Churchill Livingstone, New York, pp. 180-181, 1983.
7. Bowman WC, MJ Rand: Textbook of Pharmacology. 2nd ed., Blackwell Scientific Pub., Oxford, pp. 25-40, 1980.
8. Boyd ESJ, JA Wilson, KG Wormsley: Smoking impairs therapeutic gastric inhibition. *Lancet* 1 55, 1983.
9. Bryant LR, CV Morgan: Chest wall, pleura, lung and mediastinum. Chapter 17 in "Principles of Surgery", 4th ed., Schwartz I (ed.), McGraw-Hill Book Co., New York, p. 617, 1984.
10. Buist AS, GV Sexton, JM Nagy, et al.: The effects of smoking cessation and modification on lung function. *Rev.Resp'dis.* 114:115, 1976.
11. Chalon J, MA Tayyab, S Ramanathan: Cytology of respiratory epithelium as a predictor of respiratory complications after operation. *Chest* 67:35, 1975.
12. Cohen D, SF Arai, JD Brain: Smoking impairs long-term dust clearance from the lung. *Science* 204:514, 1979.
13. Cryer PE, MW Haymond, JV Santiago, et al.: Nor-epinephrine and epinephrine release and adrenergic mediation of smoking associated hemodynamic and metabolic events. *N.Eng.J.Med.* 295:573, 1976.
14. Ender RÖ, A Egemen: Lise çağı gençliğinin sigara içme durumu. *Türk Hij.Den.Biyol.Derg.* 44:121, 1987.
15. Fielding JE: Smoking: Health effects and control. *N. Eng.J.Med.* 313:491, 1985.
16. Garibaldi RA, MR Britt, ML Coleman, et al.: Risk factors for postoperative pneumonia. *Am.J.Med.* 70:267, 1981.
17. Grimes DS, J Goddard: Effect of cigarette smoking on gastric emptying. *Br.Med.J.* 2:460, 1978.
18. Hart P, GC Farrell, WGE Cooksley, et al.: Enhanced drug metabolism in cigarette smokers. *Br.Med.J.* 2:147, 1976.
19. Megab ES, DK Matulionis: Pulmonary macrophage mobilisation in cigarette smoke-exposed mice after halothane anaesthesia. *Anesth.Analg.* 65:37, 1986.
20. Holbrook JK: Tobacco smoking in "Principles of Internal Medicine", 8th ed., Isselbacher MJ, RD Adams, U Braunwald, et al. (eds.), McGraw-Hill Kogakusha Ltd., Tokyo, p. 38, 1980.
21. König HI: Preoperative evaluation. Chapter 4 in "Thoracic Anesthesia", Kaplan JA (ed.), Churchill Livingstone, New York, p. 123, 1983.
22. Jaffe JU: Drug addiction and drug abuse. Chapter 23 in "The Pharmacological Basis of Therapeutics", Gilman AG, LS Goodman, A Gilman (eds.), 6th ed., McMillan Pub. Co., Inc., pp. 557-559, 1980.
23. Jones PM, M Rosen, L Seymour: Editorial. Smoking and anaesthesia. *Anaesthesia* 42:1, 1987.
24. Kambam JR, L Chen, ME Turner, et al.: Effect of smoking on the oxy-hemoglobin dissociation curve. *Anesthesiology* 57A492, 1982.
25. Klaassen CD: Non-metallic environmental toxicants: Air pollutants, solvents and vapors, and pesticides in "The Pharmacological Basis of Therapeutics", Gilman AG, LS Goodman, A Gilman (eds.), 6th ed., McMillan Pub. Co., Inc., p. 1648, 1980.
26. Miller RR: Effects of smoking on drug action. *Clin. Pharmacol.Ther.* 22:743, 1977.
27. Morton MJV: Tobacco smoking and pulmonary complications after operation. *Lancet* 1 :368, 1944.
28. Newhouse M, J Sanchis, J Bienenstock: Lung defence mechanisms. *N.Eng.J.Med.* 295:590, 1045, 1976.

29. Pearce AC, RM Jones: Smoking and anesthesia: Pre-operative abstinence and perioperative morbidity. *Anesthesiology* 61:576, 1984.
30. Petring OU, B Adelhoj, M Ibsen, et al.: Abstaining from cigarette smoking has no major effect on gastric emptying in habitual smokers. *Br.J.Anaesth.* 57:1104, 1985.
31. Polk HC: Principles of preoperative preparation of the surgical patient. Chapter 5 in "Davis-Christopher Textbook of Surgery", Sabiston DC (ed.), 11th ed., WB Saunders Co., Philadelphia, p. 127, 1977.
32. Richmond R, I Webster: Blood cotinine, earhoxyhaemoglobin, and thiocyanate concentrations and cigarette consumption. *Br.Med.J.* 293:1280, 1986.
33. Sezer RE: Ankara'nın ortaokul, lise ve lise dengi okullarında sigara içme durumu ve sigaraya başlama nedenleri (1983). *Doğa Bilim Dergisi, Seri C*, 8:375, 1984.
34. Sezer RE: Sigar:] sorunu ile mücadele. Milli Tütün Komitesi, sayfa 88-104, 5-7 Kasım 1985.
35. Smith JR, SA Landaw: Smoker's polycythemia. *N.Eng. J.Med.* 298:6, 1978.
36. Snow JC: Anestezi El Kitabı, Elar Z (cev.), İzmir Giiven Kitabevi, say fa 4, 1986.
37. Stanciv C, JR Bennett: Smoking and gastro-oesophageal reflux. *Br.Med.J.* 3:793, 1972.
38. Taylor P: Ganglionic stimulating and blocking agents in "The Pharmacological Basis of Therapeutics", Oilman AG, LS Goodman, A Oilman (eds.), 6th ed., McMillan Pub. Co., Inc. p. 214, 1980.
39. Turino OM: Effect of carbon monoxide on the cardio-respiratory system. *Circulation* 63:253A, 1981.
40. Wightman JAK: A prospective survey of the incidence of postoperative pulmonary complications. *BrJ.Surg.* 55:85, 1968.
41. VVilliehnsson C, JA Vedin, I) Elmfeldt, et al.: Smoking and myocardial infarction. *Lancet* 1 :415, 1975.