

Sigara Dumanına Maruziyetin Bebeklerin Sağlığına ve Serum Antioksidan Düzeylerine Etkisi

THE EFFECT OF CIGARETTE SMOKE EXPOSURE ON GENERAL HEALTH AND SERUM ANTIOXIDANT LEVEL OF INFANTS

Gonca YILMAZ*, Kadriye YURDAKÖK**

* Uz.Dr., Hacettepe Üniversitesi Çocuk Sağlığı Enstitüsü Sosyal Pediatri AD, Doktora Öğr.,

** Prof.Dr., Hacettepe Üniversitesi Çocuk Sağlığı Enstitüsü Sosyal Pediatri AD, Başk., ANKARA

Özet

Ülkemizde sigara içen aile bireyleri ile aynı ortamda kalıp, istemeden sigara dumanına maruz kalan çocukların sayısı artmaktadır. Çocukluk çağında, sigara dumanının içerdiği çok sayıda toksine bağlı olarak, alt solunum yolları enfeksiyonları, sinüzit, orta kulak iltihapları, bronşial astım atakları sıklığı ve şiddeti artmaktadır. Ayrıca, pasif sigara içiciliği ile ani bebek ölümleri arasında bir ilişki olduğu gösterilmiştir. Sigara dumanında bulunan büyük miktardaki serbest radikaller, vücutta bulunan vitamin A, C, E gibi antioksidan maddeleri tüketmektedir. Ayrıca, anne sütü alan ve almayan bebeklerin sigara dumanından etkilenmeleri farklı olabilmektedir. Annesi sigara içen ve anne sütü alan bebeklerde, idrar kotinin seviyeleri mama ile beslenenlere göre birkaç kat fazla olabilmektedir. Böyle bebeklerde anne sütünün sigaranın zararlı etkilerine karşı koruyucu olup olmadığı tam olarak açıklığa kavuşmamıştır. Bu konuda yeni prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: Sigara dumanı kirliliği, Bebek sağlığı, Antioksidanlar

T Klin Pediatri 2003, 12:260-266

Summary

Cigarette smoking has reached alarming rates in our country. The number of children who live together with the smoking household members and who are unintentionally exposed to this cigarette smoke keeps increasing every day. The frequency and severity of respiratory infections, sinusitis, otitis media and bronchial asthma increase due to the toxins that cigarette smoke includes. Furthermore, passive cigarette smoking is closely related to sudden infant death. Free radicals that are found in the cigarette smoke in tremendous quantities consume antioxidants (vitamin A, E, C) of the body. The breastfed and non-breastfed babies may be affected by the tobacco smoke differently. Urinary cotinine levels of babies who are breastfed and whose mothers smoke may be several times higher than those of formula-fed babies. It is not entirely clear yet, whether mother's milk has any protective effect against the dangerous effects of tobacco smoke. To clarify this subject new prospective studies are necessary.

Key Words: Tobacco smoke pollution, Infant, Antioxidants

T Klin J Pediatr 2003, 12:260-266

Sigara içimi, hem gelişmiş hem de gelişmekte olan birçok ülkede yıllardır süren çok önemli bir sağlık sorunudur. Ölüm uzun bir süre sonra ve dolaylı bir şekilde olduğu için sigaranın zararı yeterince önemsenmemektedir.

Türkiye'de, sigara içimi korkulacak bir boyut kazanmıştır. Halen erkeklerin %63'ü, kadınların ise %24'ü sigara içmektedir. Erkek çocukların %20'si 8-12 yaşlarında iken sigarayı denemişlerdir. Erkek çocuklarda, kızlardan daha fazla olmak üzere, orta dereceli okullardaki çocukların %33'ü sigara içmektedir (1).

Sigara içen aile bireyleriyle aynı evde kalan çocuklar istemeden sigara dumanına maruz kalmaktadırlar. Amerika'da daha önceki çalışmalarda %53-76 sıklığında evde en az bir sigara içen bulunduğu bildirilirken, son araştırmalarda bu sıklığın %43 olduğu belirtilmiştir (2,3). Sigara içme alışkanlığı çok düşük sosyoekonomik düzeyde daha sık olduğu için, pasif içiciliğin de bu düzeyde daha sık olacağı açıktır (4).

Türkiye genelinde pasif içicilik sıklığına yönelik yapılmış geniş kapsamlı bir çalışma yoktur. Bölgesel yapılmış çalışmalarda Türk evlerinin

ancak %25'inde sigara içilmediği belirtilmiştir (1).

Toksik etken olarak sigara dumanı: Sigara dumanının bileşimi, tütünün bileşiminden oldukça farklıdır. Bu farkın nedeni tütünün yanması (piroliz) sonucu tütün içindeki kimyasal bileşiklerin kısmen veya tamamen yeni bileşiklere dönüşmesidir.

Sigara dumanı bir aerosoldür. Çapları genellikle 0.1 ile 1 mikron arasında değişen sıvı ve katı partiküllerle gazlardan oluşur. Sigara dumanı içeri çekildiği sırada çıkan dumanla, arada kalan zaman sırasında dışa giden duman arasında ve ayrıca sigara yakıldığında başlangıçta çıkan dumanla, sigaranın bitimine yakın çıkan duman arasında bileşim bakımından fark vardır. Sigara dumanı içinde tütünün yanması sonucu oluşan ve çoğu karsinojen olan yaklaşık 4000 çeşit kimyasal zehir bulunur (2).

Sigara dumanında nikotin, nem ve karbonmonoksit çıktıktan sonra geri kalan maddelerin tümü, dumanın **katran fazı** olarak tanımlanır. Katran fazı içinde **nitrozaminler, aromatik aminler ve polisiklik aromatik hidrokarbonlar** (örneğin benzo (a) piren ve 2-OH benzo(a)piren gibi karsinojenik etkinliği yüksek olan maddeler) bulunur. Bunlar içinde sigara dumanının karsinojenik etkisine en fazla katkıda bulunanların **tütüne-özgül N-nitrozaminler** (tobacco specific N-nitrosamines, TSNA)'in olduğu zannedilmektedir. Bu maddeler nikotinden ve diğer tütün alkaloidlerinden tütünün işlenmesi ve sigara içilmesi sırasında oluşur. Sigara dumanının katran fazı içinde ayrıca amonyak, hidrosyanik asid, furfural, akrolleın, nitrik oksit, nitrojen dioksit ve fenol bileşikleri gibi tahriş edici ve toksik organik bileşikler bulunur. Dumandaki siyanür nedeni ile sigara içenlerin kanında onun metaboliti olan tiyosyanat vardır. Duman içinde nikel, radyoaktif polonyum-210 gibi metaller ve arsenik oksit de bulunur. Bu maddeler de karsinojeniktir. Tütündeki polonyumun kaynağı suni gübredir. Tütün tarımı için kullanılan insektisid maddeler ve bun-

ların yanma ürünleri de tütün içinde bulunabilir (3).

Sigara dumanı, siliotoksinleri ve başlıca göz, burun ve boğaz gibi organlarda zararlı olabilecek maddeleri içerir. Sigara dumanına maruz kalan silia hareketleri bozulur, fazla miktarda mukus birikimi olur ve bu özellikle aşağı solunum yolları ve kulak enfeksiyonlarına meyil hazırlar.

Sigara Dumanının Çocuk Sağlığına Etkileri

1.Çevresel sigara dumanına maruz kalan çocuklarda **bronşiolit ve pnömoni** gibi alt solunum yolu enfeksiyonları sıklığı artmaktadır. Bu artış özellikle hayatın ilk bir yılında olmaktadır. İlk bir yaşta, annesi sigara içen bebekler içmeyenlere göre iki kat daha fazla bu enfeksiyonlara yakalanmaktadır. Anneleri sigara içen çocuklarda bu enfeksiyonların gelişmesi ile doz-cevap ilişkisi mevcuttur (5-8). Hayatın erken döneminde geçirilen bu enfeksiyonlar ilerde kronik obstrüktif pulmoner hastalıklara yol açabilmektedir. Bununla birlikte nazofarenjit ve sinüzit gibi üst solunum yolu enfeksiyonlarının da sigara içen annelerin çocuklarında, içmeyenlere göre 1.5 kez daha fazla olduğu gösterilmiştir (9-12).

2. Pasif sigara dumanı içiciliğinin ikinci etkisi, **kronik orta kulak efüzyonlarının** artışına neden olmasıdır. Bir vaka-kontrol çalışmasında evde günde 3 paketten fazla sigara içilen çocuklarda persistan orta kulak iltihabına bağlı timpanostomi tüplerinin 4 kat daha fazla kullanıldığı saptanmıştır. Orta kulak efüzyonlarının oluşmasında pasif içiciliğe atfedilen risk %8-15'dir. Bununla birlikte akut otitis media sıklığı da artmaktadır (13-15).

3. Pasif içiciliğin üçüncü etkisi **pulmoner fonksiyonlar** üzerindedir. Pasif içiciliğe bağlı pulmoner fonksiyonlarda istatistikî olarak belirgin ama klinik olarak belirgin olmayan değişiklikler oluşmaktadır. Bir çalışmada, anneleri sigara içen çocuklarda FEV₁ artışları daha düşük hızlarda tespit edilmiştir (16). Bu etki klinik çalışmalarda gösterilememesine rağmen, ilerdeki sigara alışkanlığı ile birlikte kronik obstrüktif akciğer hastalıklarına yol açabilmektedir. Annenin aynı

ortamda sigara içmeyi kesmesi ile bu durumun oluşması engellenebilmektedir (17,18).

4. Pasif sigara içiciliği **astma ataklarına** yol açmaktadır. Ailesinde sigara içen bireyleri bulunan çocuklarda hem astma atakları daha sık gelmekte hem de daha ciddi seyretmektedir. Evde daha az sigara içildiği zaman astmatik semptomlar daha hafif olmaktadır (17-19).

5. Pasif sigara içiciliği ile **ani bebek ölüm sıklığı** arasında da bir ilişki mevcuttur. Bu ilişki doğum ağırlığı ve gestasyonel yaştan bağımsızdır (20).

6. On yaşından önce annesi aynı ortamda sigara içen çocuklarda, yetişkin hayatları boyunca **lösemi, lenfoma** riski artmıştır. Eşlerden biri sigara içiyorsa diğerinde akciğer kanseri riski artmıştır. Kanser ile çocukluk çağında sigaraya maruz kalma arasındaki ilişkiyi inceleyen sınırlı sayıda çalışma mevcuttur (21-23).

7. Adolesan yaş grubunda pasif içiciliğin **serum lipid profilini bozduğu** gösterilmiştir. Adolesan yaş grubunda yapılan çalışmalarda yüksek plazma kotinin seviyesine sahip grupta total kolesterol/ HDL kolesterol oranı yüksek olarak bulunmuştur. Bu durum pasif içicilerde artmış koroner kalp hastalığı riskini açıklamaktadır (24).

8. Pasif içici çocuklarda hastaneye yatmayı gerektiren **ciddi enfeksiyonların da sık** olduğu da gösterilmiştir. Bir çalışmada 3-59 ay yaş grubu çocuklarda bu enfeksiyonların 4 kat daha fazla görüldüğü gösterilmiştir (25).

Pasif içicilerin **ne oranda sigara dumanına maruz kaldıkları** çeşitli metodlarla anlaşılabilir. Oda havasında solunabilen partiküllerin ölçümü bir yöntemdir. Hastane bekleme odalarında sigara içmeye izin verildiği zaman, bu ölçümün, belirlenen ulusal hava niteliği standartlarının üzerine çıktığı görülmüştür. Sigarayı içenin soluduğu ve dışarıya verdiği sigara dumanından (mainstream smoke) çok, sigaranın yanan ucundan çıkıp çevre havasına karışan duman (sidestream smoke) daha çok toksik madde içermektedir. Sigara içilen or-

tamda karbonmonoksit (CO), nikotin ve benzo (a) pyrene ölçümü yapan çalışmalar mevcuttur. Özellikle nikotin seviyeleri pasif difüzyon sampling filtreleriyle güvenilir olarak ölçülebilmektedir (26-29).

Evde sigara içme durumunu bireysel bilgilere dayanarak değerlendiren çalışmaların güvenilir olmadığı açıktır. Annenin bebeği için sigara maruziyetininin bildirmedeği durumlarda idrarda kotinin düzeyleri pozitif olabilmektedir (30). Bununla birlikte çevresel sigara dumanına maruziyet açısından basit anket ve günlüklerin yararlı olabileceğini belirten epidemiyolojik çalışmalar vardır (30-31). Ancak, pasif içicinin sigara kaynağına uzaklığı, exposure zamanı, çevrede ventilatör olup olmamasının da toksik maddelerin vücuda alınmasında (absorbsiyon miktarı) önemi vardır. Bu yüzden tütün dumanının organizmaya alınan miktarını, objektif olarak ölçen yöntemlere ihtiyacı vardır.

Sigaraya maruziyeti değerlendirmenin objektif metodlarından biri, sigaraya maruz kalanların kan, tükürük ve idrarında nikotin veya onun major metaboliti kotinin (diğer metaboliti nikotin N'-oksit) ölçümünün yapılmasıdır. Kotinin, diğer metabolitlere göre daha spesifiktir ve vücut sıvılarında daha uzun kalır. Kotinin yarı ömrü 37-160 saat iken, nikotinin yarı ömrü 30 ila 110 dakikadır (32). Böylece kotinin, sigaraya uzun süre maruz kalmanın göstergesi olurken, nikotin son dönemde maruz kalmayı gösteren bir marker olabilir. Sigara içenlerde veya maruz kalanlarda kan kotinin düzeyi, nikotinin ortalama 15 katıdır.

Serum kotinin seviyesi ölçümü, izotop dilüsyon gaz, likid kromatografi ve tandem mass spektrometri metodu ile yapılabilmektedir. <2ng/ml, düşük düzeyde maruziyeti; 2 ng/ml-15 ng/ml, yüksek düzeyde maruziyeti; >15 ng/ml ise aktif sigara içiciliğini göstermektedir (33).

İdrar kotinin seviyesi ölçümü gaz, likit kromatografi ve radioimmünoassay metodu ile yapılabilmektedir. Gaz kromatografi metodunda nitrojen selektif dedektör (PN dedektörü) kullanılmaktadır. 24 saatlik idrarın toplanamadığı durum-

larda idrarda kotinin/kreatinin oranları ile belirtilmektedir (33,34).

Ortamdaki sigara içenlerin sayısı ile sigaraya maruz kalan kişinin idrar kotinin düzeyi arasında bir doz cevap ilişkisi mevcuttur. İdrar kotinin analizi, serum kotinin analizine göre invaziv olmayan bir metottur, ve idrar kotinin seviyeleri, plazma kotinin seviyeleri ile korele gitmektedir. İdrarda yapılan kotinin analizi, tükürükte yapılan kotinin analizinden daha sensitif bir metottur (32,35).

Bazı araştırmacılar, nikotinin metabolizmasının ve farmokinetiğinin farklı olmasına bağlı, aynı miktarda nikotine maruz kalan bireylerde, hatta aynı çocukta değişik yaşlarda, değişik idrar kotinin düzeyleri oluşabileceğini ileri sürmüşlerdir. Bununla birlikte, sigara dumanındaki binlerce toksik maddeden biri olan nikotinin, oluşan pasif içicilik sonucu meydana gelen sağlık sorunlarına neden olmayabileceği öne sürülmüştür (36-37). Kolorimetrik metodlarla ölçülen serum tiyosiyanat seviyesinin, çocuklarda pasif içiciliği gösteren iyi bir marker olabileceği üzerinde durulmuştur. Bunun başlıca nedeni, tiyosiyanatın serumdaki yarı ömrünün iki hafta gibi uzun bir süre olmasıdır. Serum kotinine göre uzun süreli maruziyeti göstermede daha önemli olabileceği düşünülmüştür (38).

Sigara ve Antioksidanlar Arasındaki İlişki

Enzim olmayan antioksidanlar vücudun korunma mekanizmalarındandır. Bunlar, reaktif oksijen türleri ile reaksiyona giren moleküllerdir. Lipid peroksidasyonunun ilerlemesini önlerler. Dolayısıyla hücre membranlarını stabilize eder ve DNA oksidasyonunu engellerler. Bu moleküllerin en yaygınları arasında glutatyon, alfa-tokoferol (Vitamin E), askorbik asit (Vitamin C), beta-karoten (vitamin A), albümin, bilirubin, ürik asit sayılabilir (39). Antioksidan seviyelerinde düşüklük değişik hastalıklara yatkınlık yaratabilmektedir. Vitamin C, suda eriyen komponentin en önemli antioksidanı iken vitamin E de yağda eriyen komponentin antioksidanıdır ve vücutta bol miktarda bulunmak-

tadır. İn vitro şartlarda alfa-tokoferol (Vitamin E), vitamin C'nin redükte olması ile okside formundan rejenere olabilmektedir. Deneysel şartlarda ortamda halen diğer antioksidanlar olmasına rağmen vitamin C tükendiği zaman lipidlerin perokside olmaya başladığı gösterilmiştir.

Solunum yollarını örten sıvılar, inhale edilen oksidanların potansiyel etkilerine karşı ilk savunma sistemidir. Bu sıvılarda pek çok antioksidan bulunmaktadır. Yapılan çalışmalarda, alt ve üst solunum yollarındaki major antioksidanların askorbat ve ürik asit olduğu saptanmıştır. İndirgenmiş glutatyonun (GSH) ise alt solunum yollarında yüksek konsantrasyonlarda bulunduğu gösterilmiştir (40).

Sigara dumanında büyük miktarda serbest radikal (superoksit, NO, O₂⁻) mevcuttur (10¹⁴/ inhalasyon). Bu radikaller, doğrudan oksidatif yükü artırarak etkin olabilmektedir. Bununla birlikte sigara dumanının inflamatuvar ve immün sistemin aktivasyonuna sebep olmasıyla oluşan reaktif oksidan maddeler de lipid peroksidasyonunu başlatılabilir ve sürdürebilir. Pasif sigara içiciliğinin bu iyi belirlenen hastalık yapıcı etkileri, dolaşımda bulunan nötrofillerin migratuvar aktivitelerinin ve oksidan madde üretimlerinin artmasına bağlanmıştır. Fagositlerce yapılan oksidan maddeler, immunosüpresif, sitotoksik ve potansiyel olarak karsinojeniktir. Pasif içicilerde görülen düşük β-karoten, vitamin C ve vitamin E seviyeleri artan oksidatif strese bağlıdır. Hava kirliliği de aynı sonuçlara yol açabilmekte, ortamda bulunan sigara dumanının etkisiyle birlikte aditif etki ortaya çıkmaktadır. Son trimesterde, fetusun hızlı büyümesine bağlı artan metabolik hız ile, sigara dumanındaki karbonmonoksitin hemoglobinin oksijen taşıma kapasitesinin azaltması daha belirgin hale gelmektedir (41,42).

Az sayıda erişkin üzerinde yapılmış, birkaç çalışmada, sigara dumanına maruz kalma ile vitamin C seviyelerinin düştüğü gösterilmiştir (43,44). Pasif içici çocuklarda antioksidan maddeler ve vitamin seviyeleri üzerinde az sayıda çalışma yapılmıştır. Bu çalışmalarda, vitamin E, askorbik asit, dehidroaskorbik asit seviyeleri, sigaraya maruz

kalan çocuklarda düşük bulunmuştur (45,46). Bu çalışmalardan birinde (46), çocukların beslenme öyküleri, vitamin C alımı yönünden sorgulanmıştır; ancak, gruplar arasında fark bulunmamıştır. Annesi sigara içen bebeklerde erken postnatal dönemde yapılan bir çalışmada, plazma vitamin E seviyeleri düşük bulunmuş, vitamin A ve β karoten seviyeleri arasında gruplar arasında fark bulunmamıştır. Ancak bu çalışmada da sadece annelerin sigara öyküleri alınarak, sigaraya maruziyetin objektif bir değerlendirilmesi yapılmamıştır (47).

Anne sigara içiyorsa, anne sütü ile beslenen bebeklerin, mama ile beslenenlere göre idrar ve plazma kotinin seviyelerinin birkaç kat daha fazla olduğu gösterilmiştir (48-50). Bununla birlikte, bazı araştırmacılar, anne sütü ile geçen nikotinin toksik etki yapmayabileceğini, alt solunum yolları enfeksiyonları ve kronik orta kulak effüzyonu sıklığının artması için, solunarak alınan dumanın (side-stream smoke) inhale edilmesinin gerekli olduğunu savunmuşlardır (51-53). Hatta bir çalışmada, sigara içen annelerin bebeklerini emzirmelerinin solunum yolu enfeksiyonlarına karşı koruyucu etki yapabileceği belirtilmiştir (54). Ancak gelişmiş ülkelerden yapılan çalışmalarda çelişkili sonuçlar da bildirilmiştir (55-57).

Anne sütü alan ve almayan bebeklerde pasif sigara içiciliğinin çocuğun sağlığına ve serum antioksidan seviyelerine yaptığı etki tam olarak araştırılmamıştır. Bu konuda yeni prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

- Dağlı E. Are low income countries targets of the tobacco industry? Plenary lecture given during the Conference on Global Lung Health and 1997 Annual Meeting of the International Union Against Tuberculosis and Lung Disease, Palais des Congres, Paris, France, 1-4 October 1997. *Int J Tuberc Lung Dis* 1999; 2:113-8.
- National Research Council. *Indoor Pollutants*. Washington National Academy Press, 1981.
- Pirkle JL, Flegal KM, Bernert JT, Brondy DJ, Etzel RA, Mauner KR. Exposure of the US population to environmental tobacco smoke. NHANES III, 1988-1991. *JAMA* 1996; 275:1230-40.
- Covey LS, Mushinski MH, Wynder EL. Smoking habits in a hospitalized population: 1970-1980. *Am J Public Health* 1983; 73:1293-7.
- Harlap S, Davies AM. Infant admissions to the hospital and maternal smoking. *Lancet* 1974; 1:529-32.
- Colley JRT, Holland WW, Corkhill RT. Influence of passive smoking and parental phlegm on pneumonia and bronchitis in early childhood. *Lancet* 1974; 2:1031-4.
- Fergusson DM, Horwood LI, Shannon FT. Parental smoking and respiratory illness in infancy. *Arch Dis Child* 1980; 55:358-61.
- Li SMJ, Peat JK, Xuan W, Berry G. Meta-analysis on the association between environmental tobacco smoke (ETS) exposure and the prevalence of lower respiratory tract infection in early childhood. *Pediatr Pulmonol* 1999; 27:5-13.
- Samet JM, Tager I, Speizer F. The relation between respiratory illness in childhood and chronic airflow obstruction in adulthood. *Am Rev Respir Dis* 1983; 127:505-23.
- Shaheen SO, Barker JP, Shiell AW, Crocker FJ, Wield GA, Holgate ST. The relationship between pneumonia in early childhood and impaired lung function in late adult life. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 149: 616-9.
- Rantakallio P. Relationship of maternal smoking to morbidity and mortality of the child up to the age of five. *Acta Paediatr Scand*. 1978; 67:621-31.
- Kraemer MJ, Richardson MA, Weiss NS, Furukawa CT, Shapiro GG, Pierson WE, et al. Risk factors for persistent middle-ear effusions. *J Amer. Med. Assoc.* 1983; 248:1022-5.
- Owen MJ, Baldwin CD, Swank PR, Pannu AK, Johnson DL, Howie VM. Relation of infant feeding practices, cigarette smoke exposure and group child care to the onset and duration of otitis media with effusion in the first two years of life. *J Pediatr* 1993; 123:702-11.
- Ey JL, Holberg CJ, Aldous MB, Wright AL, Martinez FD, Taussig LM. Passive smoke exposure and otitis media in the first year of life. *Pediatrics* 1995; 95:670-7.
- Charlton A. Children and passive smoking: a review. *J Fam Pract* 1994; 38:267-77.
- Tager IB, Weiss ST, Munoz A, Rosner B, Speizer FE. Longitudinal study of the effects of maternal smoking on pulmonary function in children. *N Engl J Med* 1983; 309:699-703.
- Strachan DP, Cook DG. Health effects of passive smoking. VI. Parental smoking and childhood asthma: longitudinal and case control studies. *Thorax* 1998; 53:204-12.
- Chilmonczyk BA, Salmun LM, Megathlin KN, Neveux LM, Palomaki GE, Knight GJ, et al. Association between exposure to environmental tobacco smoke and exacerbations of asthma in children. *N Eng J Med* 1993; 328:1665-9.
- Murray AB, Morrison BJ. The decrease in severity of asthma in children of parents who smoke since the parents have been exposing them to less cigarette smoke. *J Allergy Clin. Immunol* 1993; 91:102-10.

20. Anderson HR, Cook DG. Passive smoking and sudden infant death syndrome: review of epidemiological evidence. *Thorax* 1997; 52:1003-9.
21. Sandler DP, Wilcox AJ, Everson RB. Cumulative effects of lifetime passive smoking on cancer risk. *Lancet* 1985; 1:312-5.
22. Koo LC, Ho JH, Saw D. Measurements of passive smoking and estimates of lung cancer risk among nonsmoking Chinese females. *Int J Cancer* 1987; 39:162-9.
23. Sandler DP, Everson RB, Wilcox AJ, Browder JP. Cancer risk in adulthood from early life exposure to parents' smoking. *Am J Pub Health* 1985; 75:487-92.
24. Feldman J, Shenker IR, Etzel RA, Spierto FW, Lilienfeld DE, Nussbaum M, et al. Passive smoking alters lipid profiles in adolescents. *Pediatrics* 1991; 88:259-64.
25. Berg AT, Shapiro ED, Capobianco LA. Group day care and risk of serious infectious illnesses. *Am J Epidemiol* 1991; 133:154-63.
26. Leaderer BP, Hammond SK. Evaluation of vapor-phase nicotine and respirable suspended particle mass as markers for environmental tobacco smoke. *Environ Sci Technol* 1991; 24:770-7.
27. Marbury MC, Hammond SK, Haley NJ. Measuring exposure to environmental tobacco smoke in studies of acute health effects. *Am J Epidemiol* 1993; 137:1089-97.
28. Emmons KM, Hammond SK, Fava JL, Velicer WF, Evans JL, Monroe AD. A randomised trial to reduce passive smoke exposure in low-income households with young children. *Pediatrics* 2001; 108:18-24.
29. Ohin P, Lundh B, Westling H. Carbon monoxide blood levels and reported cessation of smoking. *Psychopharmacology* 1976; 46:263-5.
30. Coghlin J, Hammond SK, Gann PH. Development of epidemiologic tools for measuring environmental tobacco smoke exposure. *Am J Epidemiol* 1989; 130:696-704.
31. Lynch CJ. Half of selected tobacco smoke markers. *Eur J Respir Suppl* 1984; 65:63-67.
32. Greenberg RA, Haley NJ, Etzel RA, Loda FA. Measuring the exposure of infants to tobacco smoke. *N Eng J Med* 1984; 310:1075-8.
33. Hengen N, Hengen M. Gas-liquid chromatographic determination of nicotine and cotinine in plasma. *Clin Chem* 1978; 24:50.
34. Langone JJ, Gjika HB, Van Vunakis H. Nicotine and its metabolites: radioimmunoassays for nicotine and cotinine. *Biochemistry* 1973; 12:5025-30.
35. Hill P, Marquardt H. Plasma and urine changes after smoking different brands of cigarettes. *Clin Pharmacol Ther* 1980; 27:652-8.
36. Bowler RG. The determination of thiocyanate in blood serum. *Biochem J* 1944; 38:385-88.
37. Butts WC, Kuehneman M, Widdowson GM. Automated method for determining serum thiocyanate to distinguish smokers from non smokers. *Clin Chem* 1974; 20:1344-48.
38. Poulton J, Rylance GW, Taylor AWJ, Edwards C. Serum thiocyanate levels as an indicator of passive smoking in children. *Lancet* 1984; 1405-6.
39. Halliwell B. Antioxidants in human health and disease. *Ann Rev Nutr* 1996; 16:33-50.
40. van der Vliet A, O'Neill CA, Cross CE, Koostra JM, Volz WG, Halliwell B, et al. Determination of low-molecular-mass antioxidant concentrations in human respiratory tract lining fluids. *Am J Physiol* 1999; 276(2 Pt 1):L289-96.
41. Hızıl S, Coşkun T. Determinants of birth weight: Does air pollution have an influential effect? *Turk J Med Sci* 2000; 30:47-53.
42. Tamura RK, Sabbagha RE. Altered fetal growth. In: Sciarra JJ, Depp R, Eschenbach DA, eds. *Gynecology and Obstetrics*. Philadelphia: Lippincott Company, 1992: Vol 3/Chap 74.
43. Tribble DL, Giuliano LJ, Fortmann SP. Reduced plasma ascorbic acid concentrations in nonsmokers regularly exposed to environmental tobacco smoke. *Am J Clin Nutr* 1993; 58:886-90.
44. Jacob RA. Passive smoking induces oxidant damage preventable by vitamin C. *Nutrition Reviews* 2000; 58:239-41.
45. Jendryczko A, Szpyrka G, Gruszczynski, Kozowicz M. Cigarette smoke exposure of school children: Effect of passive smoking and vitamin E supplementation on blood antioxidant status. *Neoplasma* 1993; 40:199-203.
46. Strauss RS. Environmental tobacco smoke and serum vitamin C levels in children. *Pediatrics* 2001; 107:540-42.
47. Bolisetty S, Naidoo D, Lui K, Koh TH, Watson D, Montgomery R et al. Postnatal changes in maternal and neonatal plasma antioxidant vitamins and the influence of smoking. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2002; 86:F36-F40.
48. Becker AB, Manfreda J, Ferguson AC, Dimich-ward H, Watson WT, Chan-yeung M. Breast-feeding and environmental tobacco smoke exposure. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1999; 153: 689-91.
49. Mascola MA, Vunakis HV, Tager IB, Speizer FE, Hanrahan JP. Exposure of young infants to environmental tobacco smoke: Breast feeding among smoking mothers. *Am J Pub Health* 1998; 88:893-6.
50. Luck W, Nau H. Nicotine and cotinine concentrations in serum and urine of infants exposed via passive smoking or milk from smoking mothers. *J Pediatr* 1985; 107:816-20.
51. Perlman HH, Dannenberg AM, Sukaloff N. The excretion of nicotine in breast milk and urine from cigarette smoking. *JAMA* 1942; 120:1003.

52. Ferguson DM, Horwood LJ, Shannon FT, Taylor B. Parental smoking and lower respiratory illness in the first three years of life. *J Epidemiol Community Health* 1981; 35:180-4.
53. Kramer MJ, Richardson MA, Weiss NS. Risk factors for persistent middle ear effusions: otitis media, catarrh, cigarette smoke exposure and atopy. *JAMA* 1983; 249:1022-5.
54. Woodward A, Douglas RM, Graham NMH, Miles H. Acute respiratory illness in Adelaide children: breastfeeding modifies the effect of passive smoking. *J Epidemiol Community Health* 1990; 44:224-30.
55. Rylander E, Pershagen G, Eriksson M, Nordwall L. Parental smoking and other risk factors for wheezing bronchitis in children. *Eur J Epidemiol* 1993; 9: 517-26.
56. Beaudry M, Dufuour R, Marcoux S. Relation between infant feeding and infections during the first six months of life. *J Pediatr* 1995; 126: 191-7.
57. Pisacane A, Graziano L, Zona G, Granata G, Dolezalova H, Cafiero M, et al. Breastfeeding and acute lower respiratory infection. *Acta Paediatr* 1994; 83:714-8.

Geliş Tarihi: 14.06.2002

Yazışma Adres: Dr. Gonca YILMAZ
Hacettepe Üniversitesi
Çocuk Sağlığı Enstitüsü
Sosyal Pediatri AD, ANKARA
gonca.yilmaz@veezy.com