

Sigaranın Arteriosklerotik Kardiyovasküler Hastalıklar Üzerine Etkisi

Gültaç ÖZBAY¹

ÖZET:

Sigaranın arteriosklerotik kardiyovasküler hastalıkların oluşumu üzerine etkileri literatür bulguları ışığında gözden geçirilmiştir. Sigara kan koagülasyonu, dolaşım hemodinamisi, lipid profili ve kan reolojisi üzerine etki yaparak akut koroner olayı indükler, arteriosklerozun gelişmesine katkıda bulunur. Böylece trombotik mekanizma ve koroner koroner spazm etkisi ile infarktüs oluşumuna neden olur. Reinfarktüs için risk faktörü olarak kabul edilen sigaranın terkinden 2 yıl sonra koroner olaylar % 50 azalır. Sigara akut olarak sistolik kan basıncını yükseltse de, kronik sigara içiminin hipertansiyon üzerine etkisi gösterilememiştir.

Anahtar kelimeler: Sigara, arterioskleroz, koroner yetmezliği, hipertansiyon

SUMMARY

EFFECTS OF SMOKING ON ARTERIOSCLEROTIC CARDIOVASCULAR DISEASE

Effects of cigarette smoking upon cardiovascular diseases were reviewed on the light of literature findings. According to these; smoking acting upon coagulation mechanism, lipid profile and changing hemodynamic and rheologic properties of the blood, induces acute coronary event and contributes to acceleration of arteriosclerosis. Thus it causes myocardial infarction disturbing thrombotic mechanism and increasing coronary tonus. It has been accepted as a risk factor for reinfarction. Coronary events decrease as a 50 % after leaving cigarette smoking. Although smoking rises acutely systolic blood pressure, the effect of chronic smoking on the development of hypertension has not been shown.

Key Words: Cigarette smoking, arteriosclerosis, coronary vascular disease, hypertension

Epidemiyolojik çalışmalar sigaranın, daha geniş anlamıyla tütün içiminin, batı toplumlarında koroner arter hastalığı (KAH) için en iyi belirlenmiş, bağımsız risk faktörü olduğunu göstermektedir.

Sigara ile koroner arter hastalıkları arasındaki ilişki ilk olarak 1940 yılında Mayo klinik araştırmacıları tarafından bildirilmiştir (1).

1991 verilerine göre ABD'de sigara içme prevalansı % 25.7'dir. Bu oran yaklaşık olarak 46.3 milyon erişkine denktir. Prevalans 25-44 yaş diliminde en yüksek değere erişmektedir. Buna karşılık ABD'de sigara içimi gittikçe artmaktadır. Ağır sigara içiciler (günde 20 adetten fazla içenler) 1974'de % 26 iken 1985'de % 27'yi aşmaktadır (1).

TEKHARF çalışmasına göre (2) Türkiye'de 20 yaş üzerindeki erkeklerin % 59.5'i sigara içmektedir. Günde 10 adetten fazla içenler % 10.7'dir. 20 yaş üzerindeki kadınların % 18.9'u sigara içmekte ve tüm kadınların % 7.1'i günde 10 adetten fazla sigara içmektedir. Her iki cinstede de sigara içimi yaşın artması ile azalmaktadır.

ABD'de 1990 yılında sigaraya bağlı ölümler tüm ölümlerin 1/5'idir. 35-65 yaş arasındaki tüm ölümlerin ise 1/4'ünü oluşturmaktadır. Peto ve ark (3) ise 35-69 yaş arasındaki tüm ölümlerin % 30'unun sebebinin tütün olduğunu ileri sürmektedir. ABD'de 1990 yılında sigaranın sebep olduğu kardiyovasküler sebeplerle 179.820 ölüm olayı olmuş, bunların 98.921'i iskemik kalp hastalığının.

¹ Prof. Dr., Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalı, EDİRNE

23.281'i ise serebral hastalıkların neden olduğu ölümlerdir. ABD'de her yıl 53.000 kişi kendileri sigara içmedikleri halde çevresel tütüne ait nedenlerle ölmektedir. Bunların 37.000'i kardiyovasküler hastalık sonucu kaybedilmiştir (1). Çevresel tütüne maruz kalanlar kalmayanlara kıyasla % 30 daha fazla miyokard infarktüsü ve iskemik kalp hastalığından ölmektedir.

Copenhagen çalışmasında (4) 6.5 yıllık izlem süresi sonucunda sigara içmeyenlerin akut miyokard infarktüsü (M.I.) geçirme rölatif riski 1 kabul edildiğinde, günde 1-9 gr. tütün içenlerde rölatif risk 1.5, günde 20-29 gr tütün içenlerde rölatif risk 3'e yaklaşmaktadır.

British Regional Heart Study (5), 65 yaşından genç erkeklerde iskemik kalp hastalığından ölenlerin ölüm hızı ile sigara içme yoğunluğu ve süresi arasında doz cevap ilişkisi göstermiştir.

Benzer sonuçlar kadınlar için de gösterilmiştir (1,6). Nurses Health Study (7) günde 1-4 adet sigara içen kadınların içmeyenlerden 2.5 misli fatal koroner arter hastalığı ve non fatal MI'ü riski taşıdığını bildirmektedir. Günlük her gr sigara için ilk MI'ünü geçirme riski % 2-3 artmaktadır (8).

Framingham (9) ve Multifactor Primary Prevention Trial (Gotenborg) (10) sigara içimi ile AMI ve ani ölüm sıklığı arasında ilişki bildirmiştir. Buna karşılık stabil angina ile sigara içimi arasında belirgin ilişki bildirilmemiştir (11). Ancak sigara anginal eşiği düşürmektedir (12).

SİGARANIN İÇERİĞİ

Sigarada nikotin, karboksihemoglobin, karbonmonoksit, kotinin, amonyum, benzen, polisiklik hidrokarbonlar, tütün glikoproteinleri, katran olmak üzere 4000 çeşit kimyasal bileşim tanımlanmıştır (8,13).

SİGARANIN KORONER ARTER HASTALIKLARI OLUŞUMUNA ETKİSİ

Sigara:

- Koroner tonusu aktive eder ve intralüminal trombüsü indükler (Dinamik komponent).
- Arteriosklerozun gelişimini hızlandırır (Stabil komponent).

Birinci etki ile akut koroner olayın oluşmasını sağlar ve ikinci etki ile arteriosklerotik sürecin gelişmesine katkıda bulunur. Ancak bu etkinin görülmesi uzun zaman gerektiren bir süreçtir.

Sigaranın bu olayların ortaya çıkmasındaki etkilerini başlıca 4 grupta toplayabiliriz:

- Koagülasyon üzerine etkileri
- Hemodinamik etkiler

- Kan lipitleri üzerine etkiler
- Reolojik etkiler

KAN KOAGULASYONU ÜZERİNE ETKİLERİ

Kan koagülasyonu üzerine etkilerini trombositlerin sayısını, aktivasyonunu, büyüklüklerini ve agregasyonunu artırarak gösterir (14,15). Nikotin sigaranın neden olduğu trombosit aktivasyonunun indüksiyonunda mediatör etki gösterir (14,15). Arteriosklerotik kimselerde sigara içiminden sonra trombosit faktör 4 ve Beta tromboglobulin miktarı artar (16). Sigara trombosit yaşam süresini kısaltır. Sigaranın bırakılmasından sonra trombosit yaşam süresi uzar (17). Nikotin trombositlerden katekolamin ve tromboxan A2 salınımını artırır (8). Sigaranın deneysel olarak trombositlerin prostasiklin sentezini azalttığı gösterilmiştir (8,18). Serotonin salınımı artar (11). Sigara plazma fibrinojen miktarını da artırır (5). Sigaranın terki ile fibrinojen miktarı azalır. Ancak hiç sigara içmeyenlerin seviyesine düşmesi yaklaşık 5 yıl gibi uzun bir süre alır (19). 2023 kişide yapılan Northwick Park Heart Study'de (19) sigara içenlerde fibrinojen miktarı sigara içmeyenlere kıyasla yüksek bulunmuş ve sigara içme süresi ile fibrinojen düzeyleri arasında korelasyon gösterilmiştir.

Sigara içimi ile kandaki denude olan endotel hücre sayısının arttığı bildirilmiştir. Ancak denude olan hücre sayısı ile nikotin düzeyleri arasında bir ilişki bulunmamıştır (16).

Sigara içenlerde FVIIc'de azalma görülmüş, sigarayı terketmekle artış saptanmıştır (19).

HEMODİNAMİK ETKİLERİ

Sigarada bulunan karbonmonoksit ve karboksihemoglobin doku anoksisine neden olur. Nikotin katekolamin salınmasını sağlar. Tobacoglikoproteinler hipersensitivite yaparak trombosit tüketimini artırır (17). Sigara hem arteriosklerotik plakların bulunduğu epikardial damarlarda hem de distal koroner yatakta alfa adrenerjik stimülasyonla tonusu artırır (12,20).

Miyokardın bölgesel kan akımını değiştirir (13). Böylece subendokardiyal bölgenin perfüzyonu bozulur, kollateral akımın yetersizliğine neden olur, akımın pulsatil özelliğinde değişiklik yapar (21).

Endotelin (22), vazopressin, tromboxan A2 (8) artışı da vazokonstriksiyonun olmasına katkıda bulunur (23). Katekolamin salınımının etkisi ile oksijen istemi ve arteriyel stiffness artar (21).

Diyastolik duvar gerginliğini artırır (13). Bu mekanizmaların etkisi ile koroner arter hastalığı

olanlarda semptomlu veya sessiz iskemi epizotlarının ortaya çıkmasına neden olur. Sigara egzersizde sessiz iskeminin en önemli belirleyicisidir (13).

Sigara belirgin koroner arter hastalığı olmayanlarda vazospastik angina için majör risk faktörüdür. Vazokonstriksiyonun sebebi alfa adrenerjik tonusun artmasıdır (12). Halbuki diğer risk faktörlerinin hiçbiri vazospazmın oluşuna katkıda bulunmaz (23). Deanfield (13) sigara içimi sırasında koroner arter hastalığı olanlarda egzersizde derin perfüzyon anomalisi olduğunu göstermiştir.

SİGARANIN KAN LİPİTLERİ ÜZERİNE OLAN ETKİSİ

Sigaranın kan lipitleri üzerine olan etkisi katekolaminlerin etkisine bağlanmıştır. Sigara HDL kolesterolü düşürür, trigliserid düzeyini artırır, total kolesterol/HDL kolesterol oranını yükseltir, LDL kolesterolü artırır, Apo B düzeyini artırır, VLDL'leri yükseltir, Apo A1 düzeylerini düşürür (11,24). Bütün bu değişimler aterojenik etki gösterir. Sigaranın aterojenik etkisinin hiperkolesterolemi varlığında olduğu ileri sürülmüştür. Seven Countries Study'de (25) plazma kolesterol düzeyi düşük olduğunda sigaranın koroner arter hastalığına neden olmayacağı ileri sürülmüştür. 16,202 erkeği içeren randomize kontrollü OSLO çalışması (26) düşük kolesterolü diyet yanında sigarayı kesen veya azaltan grup ile bu değişiklikleri yapmayan grubun 5 yıl sonrasındaki kıyaslamasında, sigara ve diyet kısıtlaması yapılanlarda fatal ve nonfatal Mİ ve ani ölümün % 47 azaldığını ortaya koymuştur. Ancak multivariate analiz bu olumlu sonucun alınmasında sigaranın değil, kolesterolün düşüklüğünün etkili olduğunu göstermiştir. Benzer protokol uygulanan MRFIT'de (27) ise 7 yıl sonrasında diyet ve sigara değişikliği uygulanan grupta uygulanmayan gruptan yalnız sigara etkisine bağlanan ve istatistiksel anlamlılık gösteren % 8 oranında daha az akut koroner olay olduğu bildirilmiştir. Sigara ve kolesterol koroner arter hastalığı için risk belirleyicidir. Her kolesterol düzeyinde sigaranın olumsuz etkisinin olduğu bildirilmiştir (4,27). Diğer risk faktörleri varlığında yalnız sigaranın kesilmesinin koroner kalp hastalığı mortalitesini % 21 azaltığı Randomized Single Factor Smoking Intervention Trial'da gösterilmiştir (28).

Sigara koroner arter hastalığının primer profilaksisinde etkindir. Düşük kolesterolü diyetle birlikte sigaranın kesilmesi yüksek riskli sağlıklı

erkeklerde koroner kalp hastalığı riskini belirgin derecede azaltır.

SİGARANIN KANIN REOLOJİK ÖZELLİKLERİ ÜZERİNE ETKİSİ

Sigara içimi ile eritrosit sayısı artar, hafif polisitemi olur (14,29). Hemoglobin miktarı (29) ve eritrositlerin filtre olma yeteneği (30), trombosit, lökosit sayısı (31,25) ve fibrinojen düzeyleri (18,19) artar. Lökosit sayısının artışı serbest oksijen radikallerini artırır. Bu değişimler ile kanın akışkanlık özellikleri değişir. Endotel hücresi zedelenir, miyokard infarktüsünün yayılmasına etki eder.

SİGARANIN KALBİN İLETİ SİSTEMİ ÜZERİNE ETKİLERİ

Sigara sinüs düğümünün otomatitesini değiştirir. Sinüs düğümü üzerine etkisini sempatik stimülasyonu artırmakla yaptığı düşünülmektedir (32). Sigaranın koroner arter hastalığı olanlarda ventriküler fibrilasyon için vulnerabilitiyi artırdığı, koroner arter hastalığı olanlarda sağ ventrikül kökenli monofazik aksiyon potansiyellerinin kısalmasıyla gösterilmiştir. Reentry etkisiyle başlayan circus movement'in siklus uzunluğunu azaltarak ventrikül miyokardı üzerine proaritmik etki yapar (32,33).

SİGARANIN KORONER ARTER HASTALIĞI ÜZERİNE ETKİSİ

Sigara içen kimselerde henüz koroner arterlerde kritik arteriosklerotik damar lezyonları oluşmadan trombotik mekanizma veya koroner spazmı ile infarktüs oluşur. Koroner arterlerin reaktivitesi artarak spazm faktörünün de etkisi ile miyokard infarktüsü oluşur (34). Sigara içmeyenlerin infarktüslerinde ise arteriosklerotik damar duvar değişimleri ön plandadır. Aynı tür değişimler diğer koroner damarları da tutabileceğinden kollateral gelişimi için gerekli zaman şansı tanır. Sigara içenlerin miyokard infarktüsleri daha geniş olabilir ve bu da ventrikül performansını bozabilir. DART çalışması (14) miyokard infarktüsünden 18 ay sonraki mortalitenin sigara içmeyenlerde sigara içenlerden daha yüksek olduğunu göstermiştir.

Moldstad (15) ise 155'i sigara içen ve ilk AMİ'lerini geçirmekte olan 484 hastanın 3 aylık ömür beklentisini sigara içenlerde % 90, sigara içmeyenlerde ise % 70 bulmuştur.

Sigara reinfarktüs için risk faktörü kabul edilmektedir. Sekonder proflaksi de dikkate alınmalıdır. Ancak nonfatal reinfarktüsün oluşumunda tek faktör değildir.

Sigaranın miyokard infarktüsü ile yakın ilişkisine karşılık angina pectoris ile ilişkisi içme süresinden (5) çok günlük tüketilen sigara sayısı ile (4).

SİGARANIN İÇİMİNİN REKANALİZASYON ÜZERİNE ETKİSİ

Tromboz ve spazmın ön planda olduğu durumlarda spontan veya tedavi sonucu rekanalizasyon daha çabuk olmaktadır (35). TEAM 2 çalışmasında 76 yaş altında 126'sı sigara içen ve 233'ü sigara içmeyen hastada 90-240 dakikalık patency durumu araştırılmıştır. TIMI 2 + TIMI 3 akım örneği gösterenlerin sigara içen ve içmeyenlerde fark göstermemesine karşılık, sigara içenlerde TIMI 3 akım örneği gösterenler sigara içmeyenlerden daha yüksek bulunmuştur. TIMI 4 çalışması (36) da TEAM çalışmasına benzer sonuçlar göstermiştir. Sigara içenlerde miyokard infarktüsüne neden olan olay trombus ve vazospazm faktörünün önde olmasıdır. Bu durum spontan rekanalizasyonun, hem de anjioplastinin başarılı olmasına nedendir. Oysa ki sigara içmeyenlerde infarktüse neden arteriosklerotik plaktır.

SİGARANIN ARTERİOSKLEROTİK LEZYONLAR ÜZERİNE ETKİSİ

Sigara tıkaçıcı periferik arter hastalıklarının en önemli risk faktörüdür. Sigara içen erkeklerde içmeyenlerden 2,4 misli ve kadınlarda 2,9 misli sık periferik arter hastalığı görüldüğü bildirilmiştir. The Surgeon General's Report on The Health Consequences of Smoking 6000'den fazla kişide gerçekleştirilen 9 çalışmanın sonuçlarını bildiren metaanalizdir (25). Buna göre sigara içenlerin aorta abdominalis ve alt ekstremitte arterlerinde anlamlı derecede belirgin arteriosklerotik değişiklikler saptanmıştır. Aynı çalışmada, 7.000 kişiyi içeren 11 çalışmanın metaanalizinde ağır içicilerin koroner arterlerinin içmeyenlerinkinden daha fazla arteriosklerotik lezyonları içerdiği görülmüştür. Oysa ki sigara içenlerde serebral arterlerin arteriosklerotik lezyonlarının, şiddeti ve yaygınlığı içmeyenlerden farklı bulunmamıştır.

SİGARANIN KESİLMESİNİN ETKİLERİ

Kronik sigara içiciler sigarayı bıraktıklarında koroner olaylar iki yıl sonra % 50 azalır ve gittikçe

azalarak ancak 20 yıl sonra hiç içmeyenlerin riski düzeyine iner (37,38).

SİGARANIN HİPERTANSİYONLA İLİŞKİSİ

Sigara adrenerjik stimülasyonla akut olarak hem sistolik hem de diastolik kan basıncını artırır.

Sigara hipertansif hastalarda kan basıncının doğal olan sirkadiyen değişimlerini bozar. Bu ambulatuvar kan basıncı incelemelerinde sigara içmekle günlük kan basıncı yükselmesi ve gecelik düşmelerin daha belirgin olmasıyla gösterilmiştir (39). 20-59 yaşlarındaki 11.094 hipertansiyonlu erkek ve 5.000 hipertansiyonlu kadında yapılan PROCAM çalışması (40) sonucunda her iki cinsten gerek hipertansiyon tanısı yeni konmuş olanların, gerekse hipertansiyonlu olduğu bilinenlerin sayısı sigara içen grupta sigara içmeyenlerden daha az bulunmuştur. Böylece kronik sigara kullanımının hipertansiyon gelişmesi üzerine etkisi olmadığı gösterilmiş olmaktadır. Ancak sigara hipertansiyonun oluşmasında diğer risk faktörlerinin etkisini güçlendirir.

Hipertansiyonlu hastalarda komplikasyonların oluşmasını önlemek amacıyla yapılan tedavi sonucunu sigaranın etkilediği MRC çalışması ile gösterilmiştir (41). Bu çalışmada sigara içen erkek ve kadınlarda koroner arter hastalığı sıklığı beta bloker ve diüretik alanlarda azalmamasına karşılık, beta blokerlerin sigara içmeyenlerde stroke insidensini azalttığı, halbuki sigara içenlerde stroke insidensini azaltmadığı gösterilmiştir.

Koroner arter hastalığı oluşmasında risk faktörlerinin birden fazla olması durumunda aditif etki nedeniyle hipertansiyonun sigara ile birlikte olması koroner arter hastalığı riskini artırır.

SONUÇ

1. Sigara akut koroner olayların en güçlü sebeplerinden biri olan trombozisin en önemli risk faktörüdür.
2. Koroner vazospazm yapar.
3. Arteriosklerotik koroner ve periferik arter hastalıkları için önemli risk faktörüdür.
4. Arteriosklerozun gerilemesinde olumlu etki, sigarayı terkten yıllar sonra görülür.
5. Koroner arter hastalıklarının primer profilaksisinde önemli olumsuz etkisi vardır.
6. Sekonder proflakside etkisi daha azdır.
7. Sigara akut olarak sistolik ve diastolik kan basıncını artırır. Ancak bu etki devamlı değildir.
8. Hipertansiyonun gelişmesinde direkt etkisi belirgin değildir. Ancak diğer risk faktörlerinin etkisini güçlendirir.

9. Hipertansiyon tedavisinde antihipertansif ilaçların kullanılmasıyla komplikasyonların önlen-

mesini engelleyebilir. Tedavinin etkinliğini azaltır.

KAYNAKLAR

1. Bartecchi CE, MacKenzie TD, Schrier RW: The human costs of tobacco use (First of two parts). *N Engl J Med* 330: 907,1994
2. Onat A, Şenocak M, Örnek E et al: Türkiye'de erişkinlerde kalp hastalığı ve risk faktörleri sıklığı taraması. 5. Hipertansiyon ve sigara içimi. Türk Kardiyoloji Derneği ve T.C. Sağlık Bakanlığı Ortak Taraması. *Türk Kardiyol Dern Arş* 19: 169, 1991
3. Peto R, Lopez AD, Boreham J, Thun M, Heath C Jr: Mortality from tobacco in developed countries: indirect estimation from national vital statistics. *Lancet* 339: 1268, 1992.
4. Jensen G, Nyboe J, Appleyard M, Schnohr P: Risk factors for acute myocardial infarction in Copenhagen II. Smoking, alcohol intake, physical activity, obesity, oral contraception, diabetes, lipids and blood pressure. *Eur Heart J* 12: 298, 1991.
5. Cook DG, Pocock SJ, Shaper AG, Kussick SJ. Giving up smoking and the risk of heart attacks. A report from The British Regional Heart Study. *Lancet* 2: 1376, 1986.
6. Canman WJ, Barrett-Connor E, Sowers MF, Khaw K: Higher risk of cardiovascular mortality among lean hypertensive individuals in Tecumseh Michigan. *Circulation* 89: 703,1994
7. Willett WC, Green A, Stampfer MJ et al: Relative and absolute excess risks of coronary heart disease among women who smoke cigarettes. *N Engl J Med* 317: 1303, 1987.
8. Zhu Bo-ging, Sin Yi-Ping, Sievers RE, Glantz SA, Parmley WW, Wolfe CL: Exposure to environmental tobacco smoke increases myocardial infarct size in rats. *Circulation* 89: 1282, 1994.
9. Borhani NO, Miller ST, Brugger SB et al: On behalf of the MIDAS Research and Atherosclerosis. A Trial of the effects of antihypertensive drug treatment on atherosclerosis. *J Cardiovascular Pharmacology* 19 (suppl 3)S16, 1992
10. Hagman M, Wilhelmsen L, Pennert K, Wedel H: Factors of importance for prognosis in men with angina pectoris derived from a random population sample. The Multifactor Prevention Trial Gothenburg Sweden. *Am J Cardiol* 61: 530, 1988
11. Ischaemic heart disease: Risk of progression of coronary artery disease. Task Force of the Working Group on Cardiac Rehabilitation of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 13: 3 Suppl C, 1992.
12. Winniford MD, Jansen DE, Reynolds GA, Apprill P, Black WH Hillis LD: Cigarette smoking induced coronary vasoconstriction in atherosclerotic coronary artery disease and prevention by calcium antagonists and nitroglycerin. *Am J Cardiol* 59:203, 1987
13. Deanfield JE, Shea MJ, Wilson RA, Horlock P, Landsheere CM, Selwyn AP: Direct effect of smoking on the heart silent ischaemic disturbances of coronary flow. *Am J Cardiol* 57: 1005, 1986
14. Burr ML, Holliday RM, Fehily AM, White head PJ: Haematological prognostic indices after myocardial infarction evidence from the diet and reinfarction trial (DART). *Eur Heart J* 13: 166, 1992
15. Molstad P: First myocardial infarction in smokers. *Eur Heart J* 12: 753, 1991
16. Davis JW, Hartman CR, Shelton L, Ruttinger HA: A Trial of dipyridamole and aspirin in the prevention of smoking induced changes in platelets and endothelium in men with coronary artery disease. *Am J Cardiol* 63: 1450, 1989.
17. Fuster V, Chesebro JH, Frye RL, Elveback L: Platelet survival and the development of coronary artery disease in the young adult: strong family history and medical therapy. *Circulation* 63:546, 1981
18. Wilhes HC, Kelleher C, Meade TW: Smoking and plasma fibrinogen. *Lancet* 8380: 307, 1988
19. Meade TW, Imeson J, Stirling Y: Effects of changes in smoking and other characteristics on clothing factors and the risk of ischaemic heart disease. *Lancet* 8566: 986, 1987
20. Quillen JE, Rosse JD, Oskansson HJ, Minor RL, Lopez JAG, Winniford M: Acute effect of cigarette smoking on the coronary circulation: Constriction of epicardial and resistance Vessels. *J Am Coll Cardiol* 22: 642, 1993.
21. Caro CG, Parker KH, Lever MJ, Fish PJ: Effect of cigarette smoking on the pattern of arterial blood flow possible insight into mechanisms under lying the development of arteriosclerosis. *Lancet* 85498: 11, 1987
22. Krowski W, Linder L: Smoking enhances endothelin 1 and reduces noradrenalin induced vasoconstriction. *Eur Heart J* 13 abs Suppl 129, 1992.
23. Sugiishi M, Takatsu F: Cigarette smoking is a major risk factor for coronary spasm. *Circulation* 87:76, 1993.
24. Kaleli S, Akkuş T, Koçyiğit A, Aköz M, Vural H, Seheroğlu R, Koşar A: Sigara içen ve içmeyen sağlıklı kişilerle sağlıklı koroner kalp hastalarında ApoA-1, Apo-B bazı lipid parametrelerinin tayini. *Kardiyoloji* 7:204, 1994
25. Mc Gill JR HC: The cardiovascular pathology of smoking *Am Heart J* 115:250,1988
26. Hjermann I, Holme I Byre KV, Leren P: Effect of diet and smoking intervention on the incidence of coronary heart disease. Report from OSLO Study Group of a Randomised Trial in Healthy Men. *Lancet* 12:1303, 1981

27. Multiple Risk Factor Intervention Trial Research Group. Coronary heart disease death nonfatal acute myocardial infarction and other clinical outcomes in The Multiple Risk Factor Intervention Trial. *Am J Cardiol* 58: 1, 1986
28. Randomized Single Factor Smoking Intervention Trial. *N Engl J Med* 313: 1511, 1985.
29. Waage A, Naustdal T: Smoking and Polycythaemia. *Lancet* 8566:1027-1987
30. Shasha SM, Kamal H, Kristal B, Galetzky G, Roguin N, Shkolnik T: Red cell filterability in cigarette smokers and its relations to cardiac hypertrophy. *Atherosclerosis* 91, 1993.
31. Casasnovas JA, Lapetra A, Puzo J et al: Tobacco, physical exercise and lipid profile. *Eur Heart J* 13: 440, 1992
32. Niedermaier ON, Smith ML, Beightal LA, Grojec ZZ, Goldstein DS, Eekberg DL: Influence of cigarette smoking on human autonomic function. *Circulation* 88: 562, 1993.
33. Endersan K, Fortang K: Acute effects of smoking one cigarette on monophasic action potentials and intraventricular conduction in coronary artery disease. *Am J Cardiol* 63: 1522, 1989
34. Deanfield JE: Aterosklerozda total iskemik yük sempozyomu Pfizer ilaçları AŞ. 8. 4. 1995 İstanbul
35. Gomez MA, Karagounis LA, Allen A, Anderson JL, for the TEAM 2 Investigators: Effect of cigarette smoking on coronary patency after thrombolytic therapy for myocardial infarction. *Am J Cardiol* 72: 373, 1993
36. Zahger D, Cercek B, Cannon CP, et al for the TIMI 4 Investigators: How do smokers differ from nonsmokers in their response to thrombolysis (The TIMI 4 Trial). *Am J Cardiol* 75: 232, 1995
37. Weintraub WS, Klein LW, Seelaus PA, Agarwal JB, Helfant RH: Importance of total life consumption of cigarettes as a risk factor for coronary artery disease. *Am J Cardiol* 55: 669, 1985
38. Rosenberg L, Kaufman D, Helmrich SP, Shapiro S: The risk of myocardial infarction after quitting smoking in man under 55 years of age. *N Engl J Med* 313: 1511, 1985
39. Purtak K, Pucilowska B, Kabat M, Sznajderman M: Smoking influences the circadian rhythm of blood pressure in mild hypertensive patients. *Eur Heart J Abstr suppl* 14: 3, 1993.
40. Assmann G, Schutte H: The Prospective Cardiovascular Münster Study: Prevalence and prognostic significance of hyperlipidemia in men with systemic hypertension. *Am J Cardiol* 59: 9G, 1987
41. Gifford RW: Review of longterm controlled trials of usefulness of therapy for systemic hypertension. *Am J Cardiol* 63: 8B, 1989