


## Asemptomatik İçicilerde Sigara Bağımlılığının Noninvaziv Perfüzyon Parametrelerine Etkisi

### The Effect of Smoking Addiction on Non-invasive Perfusion Parameters in Asymptomatic Smokers

Mustafa KAÇMAZ<sup>1</sup> 

#### ÖZ

**Amaç:** Tütün kullanımı, hastalıkların ve erken ölümlerin önde gelen nedenlerinden biridir. Dünya Sağlık Örgütü'nün tahminlerine göre tütün, dünya çapındaki ölümlerin yaklaşık %9'undan sorumludur. Ancak çoğu sigara tiryakisi özellikle asemptomatik dönemde iken sigaraya bağlı hiçbir anormal bulgularının olmadığını düşünmektedirler. Çalışmamızda asemptomatik sigara bağımlılarında, bazı perfüzyon parametrelerinde erken dönemde bozulma olup olmadığının tespit edilmesi amaçlanmıştır.

**Araçlar ve Yöntem:** Çalışma randomize ve prospektif olarak her grupta 70 gönüllü olmak üzere toplam 140 kişi üzerinde gerçekleştirildi. Ölçümler Masimo rainbow SET cihazı ile gerçekleştirildi. Temel perfüzyon parametreleri kayıt altına alındı.

**Bulgular:** Kalp atım hızı, methemoglobin (SpMet) ve karboksihemoglobin (SpCO) düzeyinin sigara kullanan grupta anlamlı düzeyde yüksek olduğu görüldü ( $p<0.05$ ). Perfüzyon indeksi (PI) ve Plet değişkenlik indeksi (PVI) ölçümlerinde ise her iki grup arasında anlamlı düzeyde fark bulunamadı ( $p\geq 0.05$ ). Sigara kullananlarda bağımlılık süresi ile temel perfüzyon parametreleri arasında korelasyona rastlanmadı ( $p\geq 0.05$ ).

**Sonuç:** Sigara kullanan bireyler henüz asemptomatik dönemde bile olsalar, yüksek düzeyde spCO, SpMet ve kalp atım hızına sahip olabilir. Bu bulgular, ileride oluşabilecek önemli organ disfonksiyonlarının bir ön habercisi olabilir.

**Anahtar Kelimeler:** karboksihemoglobin; methemoglobin; perfüzyon; sigara

#### ABSTRACT

**Purpose:** Tobacco use is one of the leading causes of illness and premature death. According to the estimates of the World Health Organization, tobacco is responsible for approximately 9% of deaths worldwide. However, most of the smokers think that they have no abnormal findings due to smoking, especially in the asymptomatic period. In our study, it was aimed to determine whether there is an early deterioration in some perfusion parameters in asymptomatic cigarette addicts.

**Materials and Methods:** The study was carried out randomized and prospectively on 140 people with 70 volunteers in each group. Measurements were made with the Masimo rainbow SET device. Basic perfusion parameters were recorded.

**Results:** Heart rate, methemoglobin (SpMet) and carboxyhemoglobin (SpCO) levels were found to be significantly higher in the smoking group ( $p<0.05$ ). No significant difference was found between the two groups in perfusion Index (PI) and pleth variability index (PVI) measurements ( $p\geq 0.05$ ). No correlation was found between the duration of dependence and basic perfusion parameters in smokers ( $p\geq 0.05$ ).

**Conclusion:** Smokers may have high spCO and SpMet and heart rate even when they are still in the asymptomatic period, and these findings may be a predictor of future major organ dysfunctions.

**Key Words:** carboxyhemoglobin; methemoglobin; perfusion; smoking

Gönderilme tarihi: 15.02.2021; Kabul edilme tarihi: 30.07.2021

<sup>1</sup> Ömer Halisdemir Üniversitesi Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Kliniği, Niğde, Türkiye.

Sorumlu Yazar: Mustafa Kaçmaz, Ömer Halisdemir Üniversitesi Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Kliniği, Niğde, Türkiye.  
e-posta: muskae51@gmail.com

**Makaleye atf için:** Kaçmaz M. Asemptomatik içicilerde sigara bağımlılığının noninvaziv perfüzyon parametrelerine etkisi. Ahi Evran Med J. 2021;5(3):252-257. DOI: 10.46332/aemj.880945

## GİRİŞ

Son elli yılda gerçekleştirilen sigara bağımlılığı ile mücadele çalışmaları, sigara kullanımının yaygınlığını ve buna bağlı olarak morbidite ve mortalite oranını azaltmıştır. Ancak özellikle toplumda dezavantajlı gruplar olarak tanımlanan düşük sosyo-ekonomik düzeydeki popülasyonda genel nüfus ile orantısız bir şekilde yaygın sigara kullanımı alışkanlığı devam etmektedir.<sup>1</sup> Her ne kadar sigara kullanımının azaltılmasına yönelik uygulamalar desteklenmekte ve elektronik sigara kullanımı gibi alternatif öneriler getirilmekte ise de elektronik sigara kullanımlarında da toksik maddelere maruziyet, akciğer hastalığı riski ve bağımlılık potansiyeli vardır. Nikotin bağımlılığı hala önemli bir sağlık problemi olarak varlığını sürdürmektedir.<sup>2</sup>

Sigara kullanımı birçok kronik hastalığın yanında, kardiyovasküler hastalıklar ve inme riskini de oldukça artırarak bu hastalıklara bağlı en önemli ölüm nedeni haline gelmiştir.<sup>4</sup> Sigara içen kişilerde özellikle endotel fonksiyonunun bozulması ve dolaşım problemleri nedeniyle erken kardiyovasküler ölüm riski iki katına çıkmaktadır.<sup>5</sup>

İnsanlarda endotel disfonksiyonu çoğunlukla ön koldan ölçülen flow-mediated dilation (FMD) ile ölçülür. Az miktarda sigara içen ve herhangi bir şikâyeti olmayanlarda da %5.59 oranında bozulmuş endotel disfonksiyonu gözlenmiş, bu oran kronik sigara içicilerinde tespit edilen % 6.26 oranına yakın bulunmuştur.<sup>6</sup>

Sigara dumanına maruz kalma, artmış alveolar-kapiler membran geçirgenliği, abartılı inflamasyon, artmış epitel hasarı ve endotelial disfonksiyon sonrasında ikincil bir anormal inflamatuvar yanıt ile Akut Respiratuvar distres'e (ARDS) de yatkınlık oluşturabilir.<sup>7</sup>

Çalışmamızın birincil amacı asemptomatik sigara içicilerinde nabız, oksijen saturasyonu (SpO<sub>2</sub>), perfüzyon indeksi (PI), plet değişkenlik indeksi (PVI), karbonmonoksit (CO) ve methemoglobin (SpMet) düzeylerindeki değişimin ölçülerek, semptomatik dönem öncesinde de olası etkilenmenin tespit edilmesidir. Çalışmamızın ikincil amacı ise sigara içenlerde, maruziyet süresi ile perfüzyon parametreleri arasında korelasyon olup olmadığının saptanmasıdır.

## ARAÇLAR ve YÖNTEM

Çalışmaya Ömer Halisdemir Üniversitesi Tıp Fakültesi etik kurulunun 2021 yılı 15 sayılı onayının alınması sonrasında, 18-70 yaş arasında 140 sağlıklı gönüllü dahil edildi. Gönüllüler randomize olarak iki gruba ayrıldı, kontrol grubuna (Grup K) herhangi bir sağlık problemi olmayan, hiç sigara kullanmamış veya bıraktıktan sonra en az beş yıl geçmiş olan kişiler dahil edildi. Çalışma grubunda (Grup S) dahil edilme kriterleri en az iki yıl süre ile sayıdan bağımsız olarak her gün düzenli sigara kullanım öyküsü olan, ancak sigaraya bağlı herhangi bir klinik semptomu olmayan sağlıklı içiciler, dahil edilme kriterleri ise herhangi bir solunum sistemi problemi bulunan (astım, kronik obstrüktif akciğer hastalığı vs), malign hastalığı olan, sigarayı bırakmasının üzerinden beş yıldan az süre geçmiş olanlar olarak belirlendi.

Çalışma amacıyla poliklinik birimindeki hasta yakınları arasından rastgele belirlenen gönüllülere öncelikle sigara kullanıp kullanmadıkları soruldu, her iki gruptan dahil edilme kriterlerine uygun olan ilk 70 gönüllü çalışmaya dahil edildi. Tüm gönüllülere çalışma planı ayrıntılı olarak anlatılarak bilgilendirilmiş hasta gönüllü oluru alındı. Laboratuvar biriminde ölçümü gerçekleştiren sağlık personelinin, gönüllünün hangi gruba dahil olduğu hakkında bilgisi olmadı. Çalışmanın tamamı Helsinki Deklarasyonu ilkelerine uygun olarak yürütüldü.

Çalışma amacıyla belirlenen parametreler olan SpO<sub>2</sub>, kalp hızı (PR), PI, PVI, total hemoglobin (SpHb), SpMet, karboksihemoglobin (SpCO), ölçümü için Masimo rainbow SET cihazı (Neuchatel – Switzerland) kullanıldı, hastaların demografik verileri ayrıca kayıt altına alındı. Ölçüm tamamen noninvaziv yöntemlerle gerçekleştirildi.

### İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analizler "SPSS for Windows version 22.0" paket programında yapıldı.<sup>8</sup> Karboksihemoglobin düzeyleri esas alınarak yapılan G-Power analizi sonunda, 0.90 güç, 0.5 etki büyüklüğü, tip 1 hata 0.05 olarak yapılan hesaplama sonucunda, eşit örneklem gruplarında her bir grupta 70 hasta bulunan 140 hastalık örnek büyüklüğü gerektiği hesaplanmıştır.<sup>9</sup> Sayısal değişkenler ortalaması±standart sapma ile özetlendi. Sayısal değişkenlerin

normalliği Kolmogorov Smirnov testi ile incelendi. Normal dağılım gösteren değişkenlerin gruplar arasında karşılaştırılmasında bağımsız gruplarda t-testi kullanıldı. Normalliğin sağlanmadığı değişkenler için Mann-Whitney U-testi kullanıldı. Sigara kullanım süresinin diğer değişkenler ile korelasyonu Spearman korelasyon analizi ile değerlendirildi. Anlamlılık düzeyi  $p < 0.05$  olarak alındı.

## BULGULAR

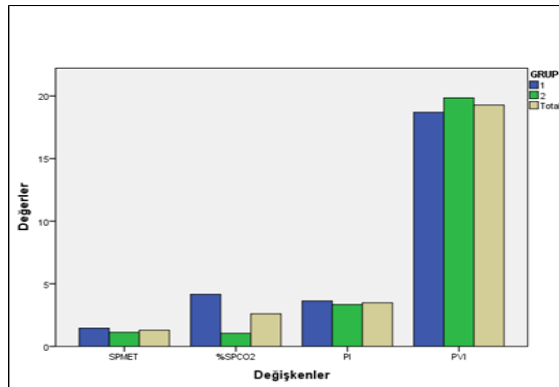
Demografik veriler açısından gruplar arasında yaş, kilo, boy açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu.  $SpO_2$  değerleri açısından değerlendirildiğinde de gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamadı ( $p=0.812$ ). Kalp atım hızı değerleri sigara kullanan grupta istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksekti ( $p=0.832$ ) (Tablo 1).

**Tablo 1.** Gruplar arasında demografik veriler ile  $SpO_2$  ve nabız değerleri.

Değişkenler	Grup S	Grup K	p
Yaş <sup>a</sup>	40.88 (20-71)	44.04 (19-69)	0.134
Boy <sup>a</sup>	171.09 (155-185)	168.81 (150-187)	0.080
Kilo <sup>a</sup>	76.88 (55-104)	76.45 (48-100)	0.838
$SpO_2$ <sup>b</sup>	97.39±1.20	97.45±1.34	0.812
Nabız <sup>b</sup>	84.46±10.51	79.30±12.49	0.001

<sup>a</sup> Student T Test, <sup>b</sup> Mann Whitney U Test.  
Veriler ortalama±SD, ortanca (min-maks), ve (%) hasta sayısı olarak sunulmuştur.  
 $SpO_2$ : Oksijen Saturasyonu.

Methemoglobin, karboksihemoglobin, perfüzyon indeks, perfüzyon variability indeks değerlerinin Grup S, grup K ve her iki grup ortalaması şeklinde gösterilmiştir (Şekil 1).



**Şekil 1.** Methemoglobin, karboksihemoglobin, perfüzyon indeks, perfüzyon variability indeks değerlerinin Grup S, grup K ve her iki grup ortalaması.

Gruplar arasında yapılan karşılaştırmada methemoglobin (SpMet) ve karboksihemoglobin (SpCO) düzeyi sigara kullanan grupta istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulundu ( $p=0.005$ ,  $p=0.001$ ). perfüzyon İndeks (Pi) ve pleth variability indeks (PVI) ölçümlerinde ise her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde fark bulunamadı ( $p=0.472$ ,  $p=0.651$ ) (Tablo 2).

**Tablo 2.** Gruplar arasında perfüzyon parametrelerinin ölçüm sonuçları.

Perfüzyon Parametreleri	Grup S	Grup K	p
SpMet	1.45±1.41	1.12±0.27	0.005
SpCO	4.16 ±2.64	1.04±1.18	0.001
PI	3.63 ±2.34	3.34±2.60	0.472
%PVI	18.70±6.67	19.85 ±8.58	0.651

Mann Whitney U Test.

Veriler ortalama±SD olarak sunulmuştur.

Oksijen Saturasyonu ( $SpO_2$ ), Perfüzyon İndex (Pi), Pleth Variability İndex (Pvi), Methemoglobin (SpMet), Karboksihemoglobin (SpCO).

Yapılan ölçümlerde sigara kullanan gruptaki gönüllülerin sigara kullanma süreleri ile ölçüm değerleri arasındaki korelasyon değerlendirildiğinde, sigara kullanım süresi ile ağırlık ( $r:0.184$ ) ( $p=0.130$ ), SpMet ( $r:0.182$ ) ( $p=0.130$ ) ve PI ( $r:0.285$ ) ( $p=0.180$ ) arasında zayıf düzeyde ancak istatistiksel olarak anlamlı olmayan pozitif korelasyon,  $SpO_2$  düzeyleri arasında ise istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamadı ( $r:-0.165$ ) ( $p=0.175$ ) . (Tablo 3).

**Tablo 3.** Sigara içim süresi ile ölçüm sonuçları arasındaki korelasyon analizi.

Ölçüm parametreleri	r	p
Kilo	0.184	0.130
$SpO_2$	0.165	0.175
Nabız	0.026	0.832
SpMet	0.182	0.135
SpCO	0.022	0.860
Pi	0.285	0.180
PVi	0.074	0.545

Spearman Korelasyon analizi

Total Hemoglobin (SpHb), Methemoglobin (SpMet), Karboksihemoglobin (SpCO), Oksijen Saturasyonu ( $SpO_2$ ), Perfüzyon İndex (Pi), Pleth Variability İndex (Pvi), Methemoglobin (SpMet), Karboksihemoglobin (SpCO).

## TARTIŞMA

Bugüne kadar, tütün dumanında ağır metallere polisiklik aromatik hidrokarbonlara ve mutajenik kimyasallara kadar 4700'den fazla farklı kimyasal tanımlanmıştır.<sup>10</sup> Bu kimyasalların birçok organ sistem disfonksiyonu yanında, endotel hasarına da yol açarak, vasküler sistemdeki

dolaşımın etkilenmesi sonucunda oluşan yan etkileri de tanımlanmıştır.

PI, izleme alanındaki nabız gücünün göreceli bir değerlendirmesidir. Pletismografik değişkenlik indeksi ise (PVI, plet değişkenlik indeksi), solunum döngüleri sırasında meydana gelen PI'daki dinamik değişimin invazif olmayan ve sürekli bir ölçüsüdür. PVI hastalarda mevcut sıvı durumunun değerlendirilmesi içinde kullanılmaktadır.<sup>11</sup> PI değeri, nabız oksimetresi ve kırmızı ve kızılötesi ışığın emilim ölçeği ile üretilir. Kırmızı ve kızılötesi ışığın pulsatil fraksiyonu (AC), kan akışımından ve pulsatil olmayan fraksiyonu (DC), ise deri ve diğer dokulardan etkilenir. Bu aşağıdaki formülle özetlenir.<sup>12</sup>

$PI = (AC/DC) \times 100(\%)$  PVI, ise sabit bir süre boyunca PI'da ventilasyon kaynaklı solunum değişikliklerinin ölçümlerini yansıtır ve şu şekilde hesaplanır:  $PVI = [(PI_{max} - PI_{min}) / PI_{max}] \times 100(\%)$  PVI'nin sıvı durumunu tutarlı bir şekilde saptadığı da gösterilmiştir.<sup>13</sup>

Sigaranın neden olduğu hastalıklar arasında, endotel disfonksiyonuna neden olarak yol açtığı kalp ve damar hastalıkları ilk sırada yer almaktadır. Sigara dumanı böbrek üstü bezlerinden adrenalin salıverilmesine yol açarak dakikalar içerisinde kan basıncını da yükseltir. Kalp atış hızını arttırır.<sup>14</sup> Yüksek kan basıncı damarları zedeler ve ateroskleroz gelişimine yol açar. Biz çalışmamızda sigara kullananlarda endotel hasarının asemptomatik erken dönemde de gelişip gelişmediğini ve vücut sıvı volümlerine etkisini PI ve PVI değerlerini ölçerek değerlendirdik. Ancak literatürde sigara içicilerinde perfüzyon parametrelerinin ölçümüne dair oldukça az sayıda raporlama olması nedeniyle bu konuda yeterli düzeyde bilgiye ulaşma imkânı kısıtlıdır.

Sigara içenlerde endotel disfonksiyonun normalden daha erken dönemde gelişmesi ve mikrovasküler komplikasyonlara neden olması sonucu, özellikle daha genç yaş grubunda tip 2 diabetin gelişmesine yol açtığı uzun zamandır bilinmektedir.<sup>15</sup> Özellikle zayıf kapiller dağılıma neden olan arteriyel kompliyansı etkileyen patolojik endotel değişiklikleri PVI'yi değiştirebilir.<sup>16</sup> Biz çalışmamızda sigara bağımlılarında oluşması muhtemel endotel disfonksiyonunun PVI'yi etkileyebileceğini düşündük. Çalışmamızda ölçtüğümüz PVI değerleri asemptomatik

içicilerin de sigaranın endotel disfonksiyonu sonucu vasküler tonusta yol açabileceği hasarın asemptomatik dönemde anlamlı ölçüde değişmediğini göstermektedir. Bunun yanında sigara bağımlılık süresi ile PVI arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde olmayan zayıf düzeyde bir korelasyon mevcuttu. Bu sonuç bize zaman içinde bir endotel disfonksiyonu ve vasküler tonus değişikliği olabileceğini de düşündürmektedir.

Karakaya ve ark.<sup>17</sup> Sigara içimi sonrasında özellikle ilk 5 ile 10 dakikalık sürede daha belirgin olmak üzere kalp atım hızında değişkenlik olduğunu belirtmişlerdir. Çalışmamızda sigara içen grupta kalp atım hızı kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksekti. Ancak ölçüm yaptığımız gruptaki gönüllülerin hiçbiri son bir saatlik zaman diliminde sigara içmemişleri. Bu sonuç bize sigara içicilerinde kalp atım hızındaki artışın daha uzun süre devam ettiğini düşüncesi ile uyumludur.

Cıvız ve Ark.<sup>18</sup> Sigara içen gönüllülerde, kullanım süresini 0-5,5-10,10 üzeri olmak üzere üç ayrı kategoriye ayırarak yaptıkları çalışmada içimden sonra kalp atım hızında artış olduğunu göstermiş ancak kalp atım hızındaki artışın bağımlılık süresi ile ilişkisine yer vermemişlerdir. Çalışmamızda bağımlılık süresi ile kalp atım hızındaki artışın korele olmadığını gözlemledik. Bu da bize kalp atım hızındaki artışın dakika veya saatlerle ölçülebi- lecek zaman diliminde gerçekleşiyor olabileceğini düşündürmektedir.

Sigara içimi sonucu üretilen karbonmonoksit, kardiyovasküler sistem, solunum sistemi ve serebrovasküler sisteme oldukça zararlı etkileri bulunan toksik bir gazdır.<sup>19</sup> Karbon monoksit, pulmoner kapiller membran boyunca hızla yayılır ve karboksihemoglobine oluşturmak için oksijenin 200 katı afinite ile hemoglobine bağlanır. Oksijen taşıma kapasitesini ve oksijenin dokulara verilmesini azaltarak belirgin hücrel hipoksi ve asidoza neden olur.<sup>20</sup> Karbon monoksit maruziyet sıklığı, kronik içiciliğin süresi, sigaranın tütün içeriği, cinsiyet ve eğitim durumundan etkilenir. Exhale edilen karbonmonoksit düzeyi sigara içenlerde ve yoğun tütün dumanına maruz kalan yerlerde sürekli bulunan ancak aktif sigara içicisi olmayan kişilerde, içmeyenlere oranla daha yüksek oranda bulunmaktadır.<sup>21</sup> SpCO düzeyleri son sigara içiminden hemen sonra en yüksek düzeyde ölçülür ve zaman geçtik-

çe ölçülen düzeyi hızla azalır. Çalışmamızda sigara kullanıcılarında son sigara içiminden bağımsız olarak spCO düzeyleri anlamlı düzeyde yüksekti. Bunun yanında sigara kullanıcılarında kullanım süresi ile spCO düzeyleri arasında bir korelasyona da rastlamadık. Buda spCO düzeylerinin kullanım süresi ile değil son sigara içim süresi ile ölçüm süresi arasındaki süreden etkilendiği düşüncesini desteklemektedir.

Methemoglobin (metHb) hemoglobin molekülünün anormal bir formudur, hemoglobin molekülünün demirin ferröz formundan (Fe<sup>2+</sup>), ferrik forma (Fe<sup>3+</sup>) oksidasyonu sonucu oluşur normalde total hemoglobini %1'inden azdır, artması durumunda doku hipoksisi ve laktik asidoza yol açabilir.<sup>22</sup> Çalışmamızda metHb düzeyleri sigara kullanan grupta anlamlı düzeyde yüksekti. Bu sigara nedeniyle inhale edilen toksik metabolitlerin oluşturduğu oksidasyonun bir sonucu olabilir. Bu sigara bağımlılığının süresi ile korele olmayan ancak anlamlı düzeyde yüksek metHb düzeyleri ile oluşabilecek doku hipoksisi ve laktik asidoz sonucunda olması muhtemel organ disfonksiyonlarının bir erken habercisi olabilir.

Sigara kullanımı nedeniyle henüz herhangi bir sağlık problemi tanımlamayan asemptomatik içiciler, sigara bağımlılık süresinden bağımsız olarak, henüz endotel disfonksiyonuna bağlı vasküler tonus değişiklikleri oluşmadan, yüksek düzeyde spCO ve metHb ve kalp atım hızına sahip olabilirler ve bu bulgular, ilerde oluşabilecek önemli organ disfonksiyonlarının bir ön habercisi olabilir. Sigara bırakma polikliniği ve benzer birimlere başvuran sigara içicilerine yapılacak tarama testlerine, erken uyarı parametresi olarak kullanılmak üzere, nabız, methb ve spCO değerleri ölçümün eklenmesini öneriyoruz.

#### Çıkar Beyanname

Herhangi bir çıkar çatışmasının olmadığını yazarlar beyan etmektedirler.

#### Araştırmacıların Katkı Oranı Beyanı

Ana fikir/Planlama: MK. Veri toplama/İşleme: MK. Veri analizi ve yorumlama: MK. Literatür taraması: MK. Yazım: MK. Gözden geçirme ve düzeltme: MK. Danışmanlık: MK.

#### KAYNAKÇA

1. Health U, Services H. The health consequences of smoking—50 years of progress: a report of the Surgeon General. Atlanta, GA: US Department of Health and Human Services, Centers for Disease 2014.
2. Dinardo P, Rome E. Vaping: The new wave of nicotine addiction. Cleveland Clin J of Med. 2019;86(12):789-798.
3. Organization WH. Global health risks: mortality and burden of disease attributable to selected major risks. World Health Organization; 2009.
4. Ezzati M, Lopez A. Estimates of global mortality attributable to smoking in 2000. The Lancet. 2003;362(9387):847-852.
5. Mons U, Müezziner A, Gellert C. Impact of smoking and smoking cessation on cardiovascular events and mortality among older adults. BMJ (Clinical research ed). 2015;350:h1551.
6. Amato M, Frigerio B, Castelnovo S. Effects of smoking regular or light cigarettes on brachial artery flow-mediated dilation. Atherosclerosis. 2013;228(1):153-160.
7. Moazed F, Burnham L, Vandivier W. Cigarette smokers have exaggerated alveolar barrier disruption in response to lipopolysaccharide inhalation. Thorax. 2016;71(12):1130-1136.
8. Kirkpatrick LA, Feeney BC. A simple guide to IBM SPSS: for version 22.0. Nelson Education; 2014.
9. Turner J, McNicol M, Sillett RJT. Distribution of carboxyhaemoglobin concentrations in smokers and non-smokers. BMJ. 1986;41(1):25-27.
10. Borgerding M, Klus HJE. Analysis of complex mixtures—cigarette smoke. Exp and Tox Pathology. 2005;57(1):43-73.
11. Warren GW, Alberg AJ, Kraft AS, Cummings KM. The 2014 Surgeon General's report: "The health consequences of smoking--50 years of progress": a paradigm shift in cancer care. Cancer. 2014;120(13):1914-1916.
12. Broch O, Bein B, Gruenewald M, et al. Accuracy of the pleth variability index to predict fluid responsiveness depends on the perfusion index. Acta anaesth. Scand. 2011;55(6):686-693.
13. Le Guen M, Follin A, Gayat E, Fischler MJM. The plethysmographic variability index does not predict fluid responsiveness estimated by esophageal Doppler during kidney transplantation: A controlled study. Medicine. 2018;97(20):e10723.
14. Wajima Z, Shiga T, Imanaga K. Does pneumoperitoneum affect perfusion index and pleth variability index in patients receiving combined epidural and general anesthesia? Bios. trends. 2018;11(6):667-674.
15. Haire-Joshu D, Glasgow RE, Tibbs TLJDC. Smoking and diabetes. 1999;22(11):1887-1898.
16. Shelley KH, Murray WB, Chang DJJocm. Arterial-pulse oximetry loops: a new method of monitoring vascular tone. Jour of Clin. Monitoring. 1997;13(4):223-228.
17. Karakaya O, Barutcu I, Kaya D, et al. Acute effect of cigarette smoking on heart rate variability. Angiology. 2007;58(5):620-624.
18. Cımbız A, Manisalgil Ü, Kesgin K, Beydemir F, Bayazıt. Genç Bireylerde Sigaranın Hemodinamik Etkilerinin Değerlendirilmesi. DPÜ Fen Bilim Enstitüsü Dergisi. 2004;(6):1-15.
19. Rose JJ, Wang L, Xu Q, et al. Carbon Monoxide Poisoning: Pathogenesis, Management, and Future Directions of Therapy. American jour of resp and crit care med. 2017;195(5):596-606.
20. Palmeri R, Gupta V. Carboxyhemoglobin Toxicity. United States: Stat Pearls Publishing LLC; 2020.

21. Zeidan RK, Rachidi S, Awada S, et al. Carbon monoxide and respiratory symptoms in young adult passive smokers: a pilot study comparing waterpipe to cigarette. *Int jour of occupational med and env health.* 2014;27(4):571-582.
22. Ludlow JT, Wilkerson RG, Nappe TM. *Methemoglobinemia.* United States: Stat Pearls. Publishing LLC.;2020.