

TÜTÜNÜN FARMAKOLOJİSİ VE TOKSİKOLOJİSİ*

Şükrü Kaymakçalan**

Tütünün insan sağlığına olan etkilerinin iyice anlaşılabilmesi için farmakoloji ve toksikolojisinin bilinmesi gerekir.

Tütünün farmakolojik ve toksik etkileri kısmen tütünde mevcut olan maddelere, kısmen de sigara, pipo veya püronun yanması esnasında teşekkül eden «piroliziz» ürünlerine bağlıdır. Sigara dumanında 2000'den fazla kimyasal maddenin bulunduğu kabul edilmektedir (19). Farmakoloji ve toksikoloji bakımından dumanında bulunan en önemli maddeleri nikotin, karbonmonoksit (CO) ve katranın esasını teşkil eden dumanın partikül fazındaki maddeler teşkil etmektedir.

Tütünün farmakoloji ve toksikolojisini 5 bölümde gözden geçirmeyi uygun bulmaktayız :

- 1.) Farmakolojik etkiler,
- 2.) Toksikolojik etkiler,
- 3.) Karsinogen etki,
- 4.) Tütünün psikolojik etkileri ve tütün alışkanlığı,
- 5.) Bazı patolojik olaylarda tütünün etki tarzı

1.) Farmakolojik etkiler :

Farmakoloji bakımından tütünün en önemli maddesini nikotin teşkil eder. Nikotinin santral ve periferik etkileri mevcuttur. Periferik etkilerin en önemlisi otonom sinir sistemi gangliyonlarında görülür. Nikotin gerek santral sinir sistemini, gerekse otonom gangliyonları doza bağlı olarak önce uyarır, sonra felceder. Farmakoloji bakımından bir otonom ganglion gibi kabul edilen sürrenal medüllasından da nikotin küçük dozlarda adrenalini açığa çıkartır, büyük dozlarda adrenalini sekresyonunu önler. Ayrıca bir çok organlardan kateşolamin relizine neden olur. Sigaranın kanda serbest yağ asitlerini yükseltmesi kateşolamin açığa çıkmasının bir sonucudur. Tütünün hiperglisemi yapıcı etkisi de daha ziyade sürrenal medüllasından adrenalini açığa çıkması ile ilgilidir. Sigaranın akciğerlerden histamin açığa çıkarabileceği de bildirilmiştir. Sigara dumanının yaptığı akut bronkokostriksiyon

* 4 Nisan 1980 günü A. Ü. Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları ve Tüberküloz Kürsüsünde düzenlenen «Tütün ve İnsan Sağlığı Sempozyumu»nda takdim edilmiştir.

** A. Ü. Tıp Fakültesi Farmakoloji Kürsü Başkanı

kısmen histamin açığa çıkması, kısmen de parasempatik stimülasyonu ile ilgilidir (19). Kanda kateşolaminlerin artması bronkokonstriksiyonu, bronkodilatasyona çevirebilir.

Kardiyovasküler sistemde nikotin genellikle vazokonstriksiyon, kan basıncı yükselmesi ve taşikardi yapar. Bu etkiler esas itibariyle sempatik stimülasyonu ve kanda kateşolaminlerin artması ile ilgilidir. Ayrıca akciğerlerden inhale edilen dumanın daha beyine ve diğer organlara ulaşmadan, glomus aortikum ve glomus karotikum'daki kemorespetörlerin nikotinle stimülasyonu aynı etkilere neden olur. Normalde nikotin koronerleri daraltmayıp, kalbin atım hacmini arttırmak ve kan basıncını yükseltmek suretiyle koroner kan akımını artırır.

Trakea kanülü vasıtasıyla sigara dumanı inhale ettirdiğimiz anesteziye kedi ve köpeklerde kan basıncı, inhalasyonun süresi ile orantılı bir şekilde artmıştır. Denikotinize sigara dumanının böyle bir etki göstermeyişi, hipertansiv etkinin nikotine bağlı olduğunu göstermektedir. Deneylerimizde gerek fentolamin, gerekse heksametonyumun sigaranın hipertansiv etkisini önlemesi, bu etkinin sempatik tenbihine ve kateşolaminlerin açığa çıkmasına bağlı olduğu görüşünü doğrulamaktadır (11).

Kürsümüzde aynı metod ile yapılan diğer bir araştırmada filitreli ve filitresiz yerli ve amerikan sigaraları dumanlarının anesteziye köpekte kan basıncına ve kalp vuruş sayısına olan etkilerinde anlamlı bir fark bulunmamıştır (12). İnsanda da filitreli veya filitresiz sigara içimine bağlı olarak nikotin ve kateşolamin itrahdında ve serbest yağ asitleri mobilizasyonunda önemli fark bulunmadığı bildirilmiştir (15).

Gastrointestinal kanalda, nikotine bağlı olarak kardiyovasküler sistemin aksine esas itibarile parasempatik stimülasyonu görülür ve barsakların gerek tonusu, gerekse motor aktivitesi artar. Nikotin mide asidi salgısını artırır ve sekretin inhibisyonuna bağlı olarak ta pankreastan bikarbonat ve su salgılanmasını azaltır.

Nikotinin nöromüsküler kavşaktaki etkisi de gangliyonlara benzer. Bununla beraber stimülasyon fazı çabucak yerini paraliziye bırakır ve reseptör desentizasyonuna bağlı bir nöromüsküler blokaj ile çizgili adeleleri felceder.

Santral sinir sisteminde de nikotin esas itibarile stimülan bir etkiye sahiptir. Doza bağlı olarak tremor ve konvülsiyon yapabilir. Nikotinin solunumu uyarması, küçük dozlarda kemoreseptörlerden kalkan reflekslerle, büyük dozlarda direkt olarak medulla oblangatadaki solunum merkezinin tenbihi ile olur. Yine medulla oblangatada area postremada bulunan «kemoreseptör trigger zone»un uyarılması ile nikotin kusturucu etki gösterir. Hipotalamik merkezlerin stimülasyonu ile nikotin hipofizin arka lobundan ADH salgılar. Son zamanlarda sigara içmenin kanda kortizon miktarını arttırdığı gösterilmiştir ve bunun da ACTH sekresyonu ile ilgili olduğu düşünülmektedir (5). İnsanda tütünün gonadotrop hormonlara bir etkisi gösterilmemiş ise de, sperm motilitesini, densitesini ve fertilitatesini azalttığı

ve bu durumun ancak sigarayı terkettikten 3 ay sonra normale döndüğü bildirilmiştir (8).

Tütünün santral sinir sistemi ile ilgili bir başka etkisi monosinaptik patella refleksi'nde azalma'dır. Bu hususun nikotine bağlı olduğu insanda nikotin aerosolu ile de gösterilmiştir (19).

2.) Toksikolojik etkiler :

Nikotin, siyanürle mukayese edilebilecek derecede toksik bir maddedir. Yetkin bir şahıs için sigaranın letal dozu 60 mg. kabul edilir (20). Ölüm hem periferik hem santral mekanizma ile husule gelir; solunum adaleleri felcine, solunum merkezinin felci eklenir. Bazen pestisid olarak kullanılan nikotin ağır zehirlenmelere neden olabilir. Nikotin sağlam deriden de geçebilir ve eskiden çocuklarda pediküloziz'e karşı kullanılan tütün enfüzyonlarının ciddi zehirlenmelere neden olduğu eski kitaplarda yazılıdır (16).

Sigara dumanının önemli toksik maddelerinden birini de CO teşkil eder. Sigara tiryakilerinde kanda dolaşan hemoglobinin yüzde 5-10'u karboksihemoglobin'e değişmiş olabilir (19). Kronik olarak sigara kullananlarda rastlanan polisitemi ve hemoglobin artışı, karboksihemoglobin teşekkülü ile izah edilir. Gebelikte kullanılan sigaranın fötuse zararlı etkisinin bir kısmının CO ile ilgili olması muhtemeldir. Gebe sıçanların kanda yüzde 15 karboksihemoglobin stürasyonu husule getirecek bir CO atmosferinde tutulması ile yavrular kontrollara nazaran daha düşük ağırlıklı olarak doğmuştur. Doğumdan sonra da bunların ağırlık kazanması daha yavaş olmuş ve beyinlerindeki protein miktarı daha az bulunmuştur.

Süt veren kadınların da sigara kullanması çocuğu için zararlıdır. Sütteki nikotin miktarı içilen sigara sayısı ile orantılı olup, fazla miktarda sigara kullanan emzikli kadında bu miktar litrede 0,5 mg. a ulaşabilir (19).

Dumanda bulunan siyanhidrik asid (HCN) de bilhassa bronş epitelindeki cilia'lar üzerine toksik tesir eder.

3.) Karsinogen etki :

Epidemiyolojik araştırmalar insanda tütün kullanılması ile akciğer kanserinden başka, larenks, ağız boşluğu, özofagus, mesane, böbrek ve pankreas kanserleri arasında da ilişki olduğunu ortaya koymuştur.

Sigara dumanındaki en önemli kanser yapıcı maddelerin 4-6 kondanse halden teşekkül eden polisiklik hidrokarbonlar olduğu kabul edilmektedir. Bilhassa farede kanserijen tesir ettiği kesinlikle gösterilen ve sigara dumanında mevcut olan polisiklik hidrokarbonlar şunlardır : Benzo (a) piren, Dibenzo (a,i) piren, Dibenzo (ah)antrasen, Benzo(c)fenantren, Diabenzo(a,h)akridin, Dibenzo(a,i)akridin, 7H Dibenzo(c,g)karbazol. Bu 7 madde içinde en fazla kanser yapıcı olan dumanda en çok bulunan benzopiren maddesidir. Diğer taraftan sigaradan elde edilen total katran, katranda mevcut benzopiren'e nazaran 40 defa karsinojen etki göster-

mektedir. Muhtemelen katranda, kendileri karsinojen olmadığı halde, karsinojenlerin etkisini arttıran bazı maddeler, yani ko-karsinojen'ler de mevcuttur. Dumanda mevcut fenoller ve yağ asidlerinin ko-karsinojen etki gösterebileceği kabul edilmektedir. Diğer taraftan ko-karsinojenlerin muhakkak suretle sigaranın yanması ile husule gelmesi gerekmez. Örneğin önceden 7,12-Dimetil-benzantrazen ile muamele edilmiş farelere sigara tütününü ekstrelerinin verilmesi cilt kanserlerine sebep olmuştur. Filhakika kanser teşekkülünden yalnız dumandaki maddelerin sorumlu olamayacağı, tütün çiğneyenlerde görülen ağız boşluğu kanserlerinden de anlaşılmaktadır (13).

Tütün ve dumanda mevcut olup, karsinojen tesir etmesi muhtemel diğer maddeler şunlardır : Polonyum 210, Nikel, Arsenik, Pestisidler, Laktonlar, Nitrozo bileşikler, Kotinin ve Kükürt.

4.) Tütünün psikolojik etkileri ve tütün alışkanlığı :

Farmakolojik etkiler bakımından tütünün en önemli maddesini teşkil eden nikotin, aynı zamanda psikolojik etkilere ve alışkanlığa da neden olan en önemli maddedir. Bunun en basit kanıtı nikotinsiz sigaraların, içenlere herhangi bir zevk vremeyişidir. A.B.D. de lahana yapraklarından sigara imal edip, piyasaya süren iki firma sonunda iflas etmişlerdir.

Nikotin insanda davranıştaki stimulan tesirine paralel olarak EEG de bir uyanıklık (alert) hali husule getirir. Nikotinin anksiyete giderici ve rahatlatıcı etkisinin ve genel olarak vermiş olduğu zevkin periferik etkileri ile ilgili olmadığı, adrenerjik bloke edici maddelerin nikotinin psikolojik etkilerini değiştirmemesi ile gösterilmiştir. Sıçanlarda nikotinin limbik sistemi aktive ederek öğrenmeyi ve hafızayı kolaylaştırdığı da saptanmıştır. İnsanda da aynı etkiyi göstermesi mümkün görülmektedir (8).

Nikotinin psikolojik bağımlılık yapması, yani «reinfors edici» olarak etki göstermesi entavenöz zerk için hazırlanmış deney hayvanlarında «self-administasyon» metodu ile gösterilebilmiştir. İlk önce 1967 de Deneau ve Inoki (3) maymunların nikotini kendilerine zerk ettiğini göstermişlerdir. Bu bakımdan maymunlar arasında büyük endividüel farklar saptanmıştır. Bir günde zerk edilen total nikotin miktarı 14 mg/kg. kadar çıkabilmiştir ki bu sayı, maymunda nikotinin toksik etkisine karşı kolayca tolerans geliştiğini ifade eder. Filhakika bu maymunlarda insandaki akut letal dozun 2 misline tekabül eder. 2 mg/kg nikotinin tesirleri 20 dakikada kaybolmuştur. Maymunda nikotin zerkleri gündüzün olup, geceleyin ara verilmiştir. Maymunda nikotin self-administrasyonu Janagita tarafından da bildirilmiştir (22).

Son zamanlarda nikotinin intravenöz self-administrasyonu sıçanlarda da gösterilmiştir (4). Sıçanda nikotinin en fazla reinfors edici dozu 30-60 µg/kg olmakla beraber, bazı sıçanlar konvülsiyon yapıcı 100 µg/kg dozunu dahi kendilerine

zerketmişlerdir. Bir sıçanın günde ortalama olarak 44 defa zerketmek suretile total olarak kendine 2,64 mg/kg nikotin enjekte ettiği saptanmıştır.

Bir sıçana gangliyon bloke edici bir madde olan mekamilamin tatbiki, nikotin self-administrasyonunu 4 defa arttırmıştır. Bu durum deney hayvanlarında opiat reseptörlerini bloke eden nalokson tatbikinden sonra morfin self-administrasyonun artmasına benzemektedir. Buna mukabil nikotinin etkilerini yalnız periferide bloke eden pentolinium, nikotin zerklerini arttırmamıştır. Mekamilamin santral sinir sistemine de ulaşan bir madde olduğundan, bu deneyler nikotinin psişik dependens yapan etkisinin santral sinir sistemindeki reseptörlerle ilgili olduğunu göstermektedir.

New York'ta Albert Einstein Tıp Fakültesinde Jarvik ve arkadaşları tarafından maymunlara sigara içme de öğretilenmiştir (14). İlk önce maymunlara su içmek istediklerinde bir tübü emmeleri gerektiği öğretilmiştir. Başlangıçta bu tübten hava gelmektedir. Bir müddet sonra bu tübe sigara yerleştirilir ve maymun tübe ağzını dayadığında otomatik olarak sigaranın yanması temin edilir. Böylece maymun sigara dumanını inhale edebilmektedir. Daha sonra da maymunun ya bir tübten sigara dumanı inhale etmesi veya başka bir tübten sıcak hava emmesi sağlanır. Maymunlar yalnız hava tübünü emmek suretile susuzluklarını giderebildikleri halde, genellikle sigara içmeyi, hava almaya tercih etmişlerdir. Örneğin dört maymundan teşekkül eden bir grupta sigaraya en fazla düşkün olanı yüzde 82,5 oranında tütünü tercih etmiş ve ancak 17,5 oranında hava emmiştir. Bu grupta en az tiryaki olan maymun bile yüzde 64 oranında sigara içmiştir. Ana ve babalarından ayrı olarak ve yarı izolasyon vaziyetinde büyüyen maymunların el ve ayak parmaklarını emmenin daha fazla olduğu bilinmektedir. Bu maymunları sigara içmeye alıştırmak daha kolay olmuştur.

Sigara içen maymunlara önceden mekamilamin zerki, sigara içmelerinde önemli azalmayı mucip olmuş ve hatta tekrarlanan mekamilamin zerkleri ile maymunlardan ikisi sigarayı tamamen terketmiştir. Bu gözlemler insanda da sigarayı bıraktırmak için bazı nikotin antagonistlerinin denenebileceğini düşündürmektedir.

Psişik dependens, alışkanlık yapan ve suistimal edilen bütün maddelerin ortak özelliği olup, bazılarında ayrıca tolerans ve fiziksel dependens te gelişir. Tütün alışkanlığında bu hususların da araştırılması gerekir.

Self-administrasyon deneylerinde, deney hayvanlarının yüksek dozlarda nikotine tahammül edebilmeleri ancak tolerans teşekkülü ile izah edilebilir. Muhtelif araştırmacılar tarafından nikotin toleransı, vertebrasız hayvanlarda, balık, kurbağa ve kuşlarda, memelilerden de fare, sıçan, köpek ve merkepte gösterilmiştir (7). İnsanda da Jones ve arkadaşları, sigara kullanan şahısların, sigara kullanmayanlara nazaran damardan zerkedilen daha yüksek mikdarlarda ki nikotine tahammül edebildiklerini göstermişlerdir (9). Başka bir araştırmada da intravenöz zerkedilen 1

mg nikotin, sigara kullanmayan şahısların hepsinde bulantı yaptığı halde, sigara kullananların hiç birinde yapmamıştır (1). Bilindiği üzere en kuvvetli tolerans husule getiren opiat gurubu maddelerde bile bütün tesirlere karşı tolerans husule gelmez. Bunun gibi tütüne alışmış şahıslarda da nikotinin taşıkardi yapıcı etkisi devam eder.

Tütünün fiziksel dependens yapabileceği ancak son yıllarda dikkati çekmiştir. A.B.D. Sağlık Bakanlığı tarafından ilk olarak 1964 de yayınlanan ve bütün dünyada büyük ilgi uyandıran Smoking and Health raporunda tütünün fiziksel dependens yapmadığı belirtilmiştir (18). On beş yıl sonra, yani 1979 da yayınlanan Smoking and Health raporunda ise bu hususa yer verilmiştir (19).

İnsanda tütün kullanılması kesildiğinde görülen bazı değişiklikler, tütüne bağlı fiziksel bağımlılığı kanıtlayan abstinens belirtileri olarak kabul edilmektedir. En sık rastlanan abstinens belirtileri kalb vuruş sayısında azalma ve kan basıncında düşmedir. Bu belirtiler çok erken, örneğin tütünü bırakmaktan 6 saat sonra başlayabilir ve şahsa göre değişmek üzere 3 günden 30 güne kadar devam edebilir. Bu değişikliklere paralel olarak idrarda kateşolaminlerin itrahi azalır. EEG de uyanıklık ve aktivite hali (arousal) nin azaldığını ve bir nevi hipo-eksitansiyon halinin bulunduğunu ifade eden değişimler görülür.

Abstinens belirtileri olarak kabul edilebilen diğer değişiklikler bulantı, baş ağrısı, konsptipasyon, diyare ve iştihaya artışıdır.

Sık rastlanan abstinens belirtilerinden biri de vücutta ağırlık artışıdır. Bunu yalnız iştihaya artışı ile izah etmek yetersiz olmaktadır. Belki de tütün kullanıldığı esnada açığa çıkan kateşolaminlerin ve glükokortikoidlerin lipolitik etkilerinin ortadan kalkması kilo artışına yol açmaktadır. Sigarayı bırakanlarda tespit edilen metabolik değişiklikler arasında kan şekerinde, kanda proteine bağlı iyod seviyesinde ve serum kalsiyum seviyesinde düşmeler saptanmıştır.

Subjektif belirtiler olarak bazı şahıslarda bir durgunluk hali, yorgunluk, uykusuzluk veya uyku değişiklikleri görülür. Bazan da karakter değişiklikleri, irritabilite artması, hostilite ve agresivite görülebilir. Sık rastlanan bir şikayet de şahsın zihni konsantrasyonda bulunamayışıdır ki, bu husus bazı objektif muayenelerle de doğrulanmıştır (17).

Genellikle kadınlarda tütün abstinens sendromunun daha belirgin olduğu, daha uzun seyrettiği ve kadınların sigarayı terketmelerinin erkeklerden daha zor olduğu bildirilmiştir. Bu farkı kadınların sigarayı bıraktıkları takdirde şişmanlayacaklarından daha fazla korkmaları ile izah etmeye olanak yoktur.

Diğer bağımlılık yapan maddelerde olduğu gibi, tütünün de psikolojik etkilerinin santral sinir sisteminde hangi nöromediatörlerle ilgili olduğu kesinlikle bilinmemektedir. Nikotinin beyin dokusundan norepinefrin ve dopamin açığa çıkart-

tiği gösterilmiştir. Nikotin beyindeki serotonin seviyesinde değiştirebilir ve asetilkolin seviyesini doza bağlı olarak arttırabilir veya azaltabilir. Fakat bütün bu değişiklikler tütünün reinfos edici mekanizmasını tam olarak izah edememektedir. Son zamanlarda bir spekülasyon olarak sigara içmenin β -endorfin açığa çıkarabileceği ve hatta sigara alışkanlığı ile alkolizm ve opiat bağımlılığı arasında bir ilgi olabileceği ileri sürülmüştür. Genellikle alkoliklerin ve opiat kullananların aynı zamanda fazla miktarda sigara kullandıklarına ve bu şahısların sigarayı terketmelerinin alkol ve opiatları bırakmalarından daha zor olduğuna işaret olunmaktadır (5).

5.) Bazı patolojik olaylarda tütünün teki tarzı :

Tütün ve amfizem :

Son zamanlarda akciğer amfizem'in oluşmasına tütünün etki tarzı anlaşılma-ya başlamıştır. Bilindiği gibi akciğer amfizemi anatomik olarak alveollerin harabiyeti ile karakterizedir. Büyük bir olasılıkla akciğerde lökositlerden ve makrofajlardan açığa çıkan elastazlar (elastolilik proteazlar) bu tahribe neden olmaktadır. Normalde kanda sirküle eden ve akciğer epitelyal sıvısında mevcut olan alfa-antitripsin, akciğer dokusunu elastazların etkisinden koruyan bir antiproteazdır. Bir şekilde alfa-1-antitripsin'in doğuştan yetersizliği akciğer amfizeminin oluşmasına zemin hazırlar. Bununla beraber amfizemli hastaların çoğunda genetik bakımdan bir alfa-1-antitripsin yetersizliği mevcut olmayıp, bu yetersizlik sonradan çevresel faktörlerle gelişir. Çevresel faktörler arasında sigara içmenin önemli bir rol oynadığı anlaşılmaktadır. Sigaranın iki ayrı mekanizma ile normalde antitripsin ve elastazlar arasında mevcut dengeyi elastazların lehine bozabildiği kabul edilmektedir.

a.) Alfa-1-antitripsin'in inaktivasyonu : Daha önce sigara dumanı sulu ekstraktlarının in vitro olarak insan alfa-1-antitripsin'ini inaktive ettiği gösterilmişti. Son zamanlarda aynı olay in vivo olarak ta sigara dumanı inhalasyonuna maruz bırakılmış sıçanların akciğerinde gösterilmiştir (6). Alfa-1-antitripsin inhibisyonunun, sigara dumanının etkisi ile direkt bir oksidasyona bağlı olabileceği düşünülmektedir.

b.) Elastaz açığa çıkarılması : Sigara dumanının akciğerde nötrofillere direkt toksik etki ile elastaz açığa çıkarması da nisbi bir alfa-1-antitripsin yetersizliğine yol açabilir. Filhakika son zamanlarda insanda da sigara içenlerin akciğer lavaj mayiinde alfa-1-antitripsin aktivitesinin, sigara içmeyenlere nazaran anlamlı bir şekilde azaldığı gösterilmiştir (2).

Tütünün vasküler etkilerinde prostaglandin (PG) lerin rolü :

Sigaranın vazodilatatör PG lerin teşekkülünü azaltması ve vazokonstriktör PG lerin teşekkülünü kolaylaştırması, tütünün vasküler etkilerinde ve koroner spazmın gelişmesinde rol oynayabilir.

Bilindiği üzere işemik bir organda husule gelen hiperemi, doku harabiyetine karşı bir nevi korunma mekanizmasıdır ve bu hiperemide PG'lerin rol oynaması kuvvetle muhtemeldir. Gönüllülerde yapılan bir araştırmada işemi esnasında önkoldaki kan akımı pletismografi ile kaydedilmiştir. Bu şahıslarda gerek indometasin tatbikinin, gerekse sigara içmenin hiperemiyi azalttığı saptanmıştır (21). Belki sigara da, indometasin gibi vasküler PG sentezini inhibe etmektedir. Diğer taraftan indometasin'in iskelet adalesi gibi, kalb adalesinde de reaktif hiperemi'yi azalttığı gösterilmiş ve nikotin de izole kalblerde prostasiklin (PGI₂) azalttığı bildirilmiştir.

Kalbde oksijen yetersizliğinde başlangıçta husule gelen koroner vazodilatasyon, hipoksi'nin ciddi bir durum arzettiği hallerde yerini bir vazokonstriksiyona bırakır ve bu durum miyokardın oksijenlenmesini daha da kötüleştirir. Belki bu vazospazm da kalbde bazı vazokonstriktör PG lerin açığa çıkması ile ilgilidir. Bu vazopazm gerek PG sentezini inhibe eden indometasin ile, gerekse PG antagonisti olarak etki gösteren klorokin ile önlenabilir. Eskiden trombositlerden açığa çıkan tromboksan A₂ (TXA₂) nin spazmojenik olduğu düşünülürdü. Halbuki aksine TXA₂ inhibitörleri koronerlerde hipoksik spazmı arttırmaktadır. Oksijen TXA₂ prodüksiyonunu arttırarak vazokonstriktör PG lerin teşekkülünü azaltır. Sigara içme, karboksihemoglobin nedeni ile oksijene zıt etki göstererek vazokonstriktör PG lerin teşekkülünü arttırabilir (10).

Son zamanlardaki epidemiyolojik araştırmalar, göstermiştir ki sigara içen kadınlarda miyokard enfarktüsü ensidansı, sigara içmeyenlerin 2 mislidir. Oral kontraseptiv ilaçlar kullanılması ise bu ensidansı 10 defa daha arttırmaktadır. Yani hem sigara içen, hem kontraseptiv ilaç kullanan bir kadında miyokard enfarktüsü ihtimali, sigara içmeyip kontraseptiv kullanmayan kadınlara nazaran 20 misli olmaktadır. Kontraseptiv ilaçların miyokard enfarktüsünü kolaylaştırıcı etkisi hakkında şu şekilde bir görüş ileri sürülmüştür (10). Miyokard'ta hipoksik spozma östradiol ve testosteron'un bir etkisi olmadığı halde, progesteron fizyolojik konantrasyonlarda bile bu spazmı bloke etmektedir. Progesteronun PGE₁ reseptörlerini işgal ettiği ve PGE₁'e agonist veya antagonist olarak etki gösterebildiği saptanmıştır. PGE₁'in hem kendisi koroner dilatatörüdür, hem de fosfolipaz'ı inhibe ederek vazokonstriktör PG'lerin sentezini önler. Progesteron belki de PG₁'e agonist bir etki ile direkt ve endirekt yollardan koroner spazmını önleyebilir. Bu görüşe göre progesteron koruyucu bir dişi hormonudur ve oral kontraseptiv kullanan kadınlarda miyokard enfarktüsü şansının artması endojen progesteron yapımının azalması ile ilgili olabilir. Bu teori oldukça ilginç görülmekle beraber erkeklerde prostat kanseri veya diğer maksatlarla estrogen tatbikinde görülen miyokard enfarktüsü riskini izah etmekten uzaktır.

LİTERATÜR

1. Backett AH, Garrod JW, Jenner P : The Effect of Smoking on Nicotine Metabolism in vivo in Man, *J Pharm Pharmacol* 23 : 62, 1971
2. Gadek JE, Fella GA, Crystal RG : Cigarette Smoking Induces Functional Antiprotease Deficiency in the Lower Respiratory Tract of Humans, *Science* 206 : 1315, 1979
3. Deneau GA, Inoki R : Nicotine Self-Administration in Monkeys, *Ann NY Acad Sci* 142 : 177, 1967
4. Hanson HM, Ivester CA, Morton BR : Nicotine Self-Administration in Rats. In : Krasnegor, N. ed. Cigarette Smoking as a Dependence Process, pp. 4-23. National Institute on Drug Abuse Research Monograph 23. DHEW Pub. No. (ADM) 79-800, Washington, D.C., 1979
6. Janoff A ve ark : Cigarette Smoke Inhalation Decreases α_1 -Antitrypsin Activity in Rat Lung, *Science* 206 : 1313, 1979
7. Jarvik ME : Tolerance to the Effects of Tobacco. In : Krasnegor, N. ed Cigarette Smoking as a Dependence Process, pp. 150-157. National Institute on Drug Abuse Research Monograph 23. DHEW Pub. No. (ADM) 79-800. Washington, D.C., 1979
8. Jarvik ME : Biological Influences on Cigarette Smoking. In : Krasnegor, N. ed, The Behavioral Aspects of Smoking, pp. 7-45. National Institute on Drug Abuse Research Monograph 26. DHEW Pub. No. (ADM) 79-882, Washington, D.C., 1979
9. Jones RT, Farrel TR III, Herning RI : Tobacco Smoking and Nicotine Tolerance. In : Krasnegor, N. ed. Self-Administration of Abused Substances : Methods for Study, pp. 202-208. National Institute on Drug Abuse Research Monograph 20. DHEW Pub. No. (ADM) 78-727. Washington, D.C. 1978
10. Karmazyn M, Manku MS, Horrobin DF : The Mechanism of Coronary Artery Spasm : Roles of Oxygen, Prostaglandins, Sex Hormones and Smoking, *Medical Hypotheses* 5 : 447, 1979
11. Kaymakçalan Ş, Kaymakçalan S : Sigara dumanının Akut Farmakolojik Tesirlerinin Tecrübe Hayvanlarında Tetkikine Ait Özel Bir Metod, *A Ü Tıp Fak Mec* 15 : 436, 1962
12. Kaymakçalan Ş ve ark : Comparison of the Cardiovascular Effect of Regular and Filter-tip Cigarette Smoke, *Arzneim Forsch* 18 : 817, 1968
13. Kaymakçalan Ş : Tütün ve Kanser (Onkoloji Yayınlarından), 1967 Yeni Desen Tic. Ltd., Şti. Matbaası, Ankara
14. Kaymakçalan Ş : Deney Hayvanlarında İlaçların Self-Administrasyonu, *A Ü Tıp Fak Mec* 26 : 463, 1973

15. Kershbaum A ve ark : Filter-Tip, and Modified Cigarettes. Nicotine Excretion, Free Fatty Acid Mobilization, and Catecholamine Excretion, J A M A 201 : 545, 1967
16. Özden AM : Tıp Müfredatı Farmakodinami ve Tedavi Dersleri, 4. Tabı, 1940, Ekspres Basımevi, İstanbul, Sayfa : 427
17. Shiffman SM : The Tobacco Withdrawal Syndrone. In : Krasnegor, N. ed. Cigarette Smoking as a Dependence Proces, pp. 158-184. National Institute on Drug Abuse Research Monograph 23, DHEW Pub. No. (ADM) 79-800, Washington D.C., 1979
18. U.S. Department of Health, Education, and Welfare, Public Health Service. General of teh Public Health Service, P.H.S. Publication No. 1103, U.S. Government Printig Office, 1964
19. U.S. Department of Health, Education, and Welfare, Public Health Service. Smoking and Health, A Report of the Surgeon General, P.H.S. Publication No. 79-50066, U.S. Government Printing Office, 1979
20. Volle RL, Koelle GB : Ganglionic Stimulating and Blocking Agents. In. Goodman, L.S. and Gilman, A. eds. The Pharmacological Basis of Therapeutics. Fifth Edition, 1975 Mcmillan Publishing Co., New York, Sayfa : 569
21. Wennmalm A : Cigarette Smoking, Prostaglandins and Reactive Hyperemia, Prostaglandins and Medicine 3 : 321, 1979
22. Yanagita T : An Experimental Framework for Evaluation of Dependence Liability of Various Types of Drugs in Monkeys, Bull Narcotics 25 : 57, 1973