

Pasif Sigara İçiminin Kardiyak Etkileri

Doç. Dr. Emrullah BAŞAR

Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı, Kayseri

ÖZET

Sigara içme koroner kalb hastalığına yol açan önlenebilir bir risk faktörüdür. Epidemiyolojik çalışmalar sigara içmediği halde dumana maruz kalmanın da koroner kalb hastalığı için önemli bir risk faktörü olduğunu göstermektedir. Dumana maruz kalmanın olumsuz etkisi sadece dumanın kendisinden değil, dumanda bulunan karbon monoksit, nikotin, polisiklik aromatik hidrokarbonlar, ve belki de tamamı gösterilememiş dumandaki elementlerden kaynaklanmaktadır. Pasif içiciliğin zararlı etkisi çocuklarda ayrı bir önem taşımaktadır. Uzun süre dumana maruz kalan çocuklarda koroner arter hastalığının erken gelişmesi söz konusu olabilir. Bu nedenler, literatür bilgileri gözden geçirilerek pasif içiciliğin kardiyak etkileri tartışıldı.

Anahtar kelimeler: Koroner kalb hastalığı, pasif sigara içiciliği

Aktif sigara içiminin kanser, kardiyovasküler hastalık ve kronik akciğer hastalığı gibi birçok hastalıktan dolayı yaşam kalitesini olumsuz etkilediği ve ölümlerin önemli bir sebebinin oluşturduğu bilinmektedir. Sigara içilmediği halde sigara içilen bir ortamda bulunulması pasif içicilik olarak adlandırılmaktadır. 1980'li yılların ortalarında pasif içicilerde akciğer kanseri riskinin arttığı bildirilmesinden sonra, kardiyovasküler açıdan da konunun üzerinde daha dikkatli durulmaya başlanmıştır. Bir yıl kadar önce ülkemizde de kapalı alanlarda sigara içimi kanunen yasaklanmasına karşılık, uygulamada yeterli titizliğin gösterilmediği bilinmektedir.

Akciğer kanseri ile kalb hastalığı arasında pasif içicilikten etkilenme konusunda önemli ölçüde fark vardır. ABD de yılda 200000 kişi miyokard infarktüsünden dolayı ölmektedir. Bunun tahminen 35000-40000 kişisi pasif içiciliğe bağlı iken (1), akciğer kanserinde bu sayı 3000- 4000 civarındadır. Bu durum pasif içiciliğin kardiyovasküler mortaliteye etkisinin 10 kat daha fazla olduğunu göstermektedir (2). Akciğer kanseri için 20 yıl gibi uzunca bir süre gerekirken, sigara dumanının kardiyovasküler sisteme

kronik etkilerinin yanında dramatik sonuçlara yol açabilecek akut etkileri de vardır (1) (Tablo 1). Son yıllarda yapılan epidemiyolojik çalışmalar pasif sigara içicilerinde kardiyovasküler risk artışını ortaya koymuş ve bu çalışmalardan yapılan meta analizlerde kalb hastalığından ölümlerde pasif içici olmayanlara oranla %20-30 oranında artış tespit edilmiştir (3-10). Pasif içicilerde kalb hastalığı riskindeki artışa rağmen diğer risk faktörlerinin özellikle de aynı ailedeki beslenme alışkanlığının göz ardı edilmemesi gerekir.

Pasif içicilerde sigara dumanının etkili olup olmadığını direkt olarak ölçmek zordur. Daha çok indirekt yollarla yani solunabilir partiküller ve nikotinin metaboliti olan idrar cotinin düzeylerinin ölçümüyle incelenebilir (11). Sigara içenlerle birlikte yaşayanlardaki idrar cotinin düzeyleri sigara içmeyenlerle birlikte yaşayanlara oranla 2.5- 3 kat daha yüksek bulunmuştur (12).

Akut etkileri

Sigara dumanının olumsuz etkisi nedeniyle trombosit agregasyonunun artışı, endotel hasarı, oksijen sağlanmasının azalması, oksijen ihtiyacının artması kardiyovasküler zararların gelişmesinde rol oynar. Ayrıca karbonmonoksit ve nikotinin doğrudan etkisi de katkıda bulunur.

Glantz ve Parmly pasif içicilerde artmış karboksihemoglobinin kalb hastalığı olanlarda ve sağlıklı kişilerde egzersiz kapasitesini olumsuz yönde etkilediğini, platelet agregasyonunu ve endotel hasarındaki artışın göstergesi olan kandaki ölü endotel hücre sayısının arttığını gösterdiler (13). Ayrıca aynı çalışmada dumanla karşılaşma sonucu ortaya çıkan ve aterosklerotik plak gelişme riskini artıran polisiklik aromatik hidrokarbonların arttığı da gösterildi. Davis ve arkadaşları sigara içilen bir ortamda 20 dakika tuttıkları sigara içmeyen kişilerde trombosit agregasyonunun ve ölü endotel hücre sayısının arttığını gösterdiler (14). Ölü endotel hücreleri artışı, ateroskle-

Alındığı tarih: 10 Eylül 1999, revizyon 4 Ocak 2000
Yazışma adresi: Doç Dr Emrullah Başar, Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalı 38039, Kayseri
Tlf: (0 352) 437 61 98 Faks: (0 352) 437 61 98

Tablo 1. Pasif sigara içiminin akut ve kronik etkileri

<u>A-Akut etkileri</u>
1. Trombosit agregasyon artışı
2. Endotel hasarı
3. Kalp hızı artışı
4. Oksijen ihtiyacı artışı
5. Sağlanan oksijen azalması
6. Plak rüptürü ve trombüs oluşumu
7. Vazokonstrüksiyon
8. Aritmi
<u>B-Kronik etkileri</u>
1. Köpük hücre artışı
2. Aterosklerotik plak gelişimi
3. HDL kolesterol düzeyinin azalması
4. Endotel hasarı

rotik sürecin ilk basamağını oluşturan endotel hasarını işaret eder (15).

Sigara dumanı ile karşılaşanlarda hemoglobin-carbon monoksit ilişkisi sonucu kanın oksijen taşıma kapasitesi azalır. Yeterli oksijeni karşılamak için kalp hızı artırılır. Ayrıca karbon monoksit miyokard mitokondrisi için gerekli olan miyogloblin sitokromlar (Sitokrom P-450 dahil), katalaz ve peroksidaza bağlanır ve etkisiz hale getirir (13,15,16). Bu nedenle sağlıklı olsalar bile pasif içicilerde egzersiz kapasitesi azalmaktadır. Miyokard infaktüsü sonrasında da sigara dumanı ile karşılaşılacak ortamlarda benzer bulgular ortaya çıkmaktadır (17). Akut risk daha çok hemodinamik olarak kalp hızı ve kan basıncı artışı, miyokard oksijen tüketimindeki artış, karboksihemoglobin düzeyindeki artış ve vazokonstrüksiyona yol açan endotel fonksiyonları üzerine olan olumsuz etki olarak sıralanabilir. Bütün bu etkiler plak rüptürüne yol açabilir (18). Hutchinson ve arkadaşları hayvan deneylerinde pasif sigara içiminin endotel fonksiyonunu bozduğunu, bunun da uygunsuz vazokonstrüksiyona yol açtığını gösterdiler (19). Celermajer ve arkadaşları da genç erişkinlerde pasif sigara içiminin brakial arterde endotel bağımlı vazodilatasyonu bozduğunu bunun da vasküler hasarın erken göstergesi olabileceğini bildirdiler (20).

Sigara içmeyen ve kalp hastalığı olduğu bilinen kişilerde oda havası veya karboksihemoglobin düzeylerini belli ölçülerde yükseltecek kadar karbonmonoksit ihtiva eden hava solutularak efor testi yaptırıldı-

ğında karbonmonoksit miktarı fazla olan ortamda anginanın daha erken başladığı gösterilmiştir (21). Aynı çalışmada sağlıklı genç erişkinlerde oda havasında sigara dumanının bulunması halinde treadmill ile yapılan efor testinde karşılaşılan sonuçlar koroner arter hastalığı olanlarla benzerlik gösterdiği, karboksihemoglobin oranı %1 arttığında istirahat kalp hızının arttığı, maksimum oksijen alımının azaldığı, deneklerin daha çabuk yorulduğu, egzersiz süresinin kısaldığı ve maksimum kalp hızına daha çabuk ulaşıldığı gösterilmiştir. Pasif içicilerde egzersiz sırasında venöz kanda laktat düzeyleri anlamlı olarak artmaktadır (22). Sağlıklı kişilerde bile sigara dumanına maruz kalındığında egzersiz kapasitesi azalır. Karbon monoksit düzeyleri artınca oksijen taşıma kapasitesi azalır. Bu durumda kardiyak debi artmadıkça kaslar aerobik metabolizmayı sürdüremez. Bu nedenle kalp hastası olanların semptomları daha erken başlar.

Sigara içmeyen ve koroner arter hastası olduğu bilinen kişilerde yapılan benzer bir çalışmada, efor testi sırasında karboksi hemoglobin miktarı yüksek olanlarda aritmi gelişiminin anlamlı olarak arttığı gösterilmiştir (23). Bu nedenle birden ölümlerde sigaranın rolü ihmal edilmemelidir.

Sigara içmeyen sağlıklı kişiler ve sigara içenler üzerinde 15 dakika sigara dumanına maruz kalıncıktan sonra antiagregan prostaglandinlere (E₁, I₂ ve D₂) trombosit duyarlılığı ölçülmüştür (24). Sigara içmeyenlerde trombosit duyarlılığının antiagregan prostaglandinlerden E₁ ve I₂ ye karşı anlamlı olarak azaldığı, bu etkinin 20 dakika kadar devam ettiği ve 40 dakikadan sonra ortadan kalktığı gösterilmiştir. Sigara içenler üzerinde ise anlamlı bir değişikliğin olmadığı gözlenmiş, ancak sigara içenlerde kontrollere göre trombosit agregasyonunun anlamlı olarak arttığı bildirilmiştir. Bu bulgular sigara içmeyenlerin sigara içilen bir ortamda bulunmasının, tiryakilerden daha fazla risk altına girmelerine neden olabileceğini düşündürmektedir. Benzer bir çalışma Burghuber ve arkadaşları tarafından bildirilmiştir (25). Daha önceden sigara içilmiş bir odaya sigara içmeyenler konularak trombositlerinin prostaglandin I₂'ye duyarlılığına bakıldığında, trombositlerin prostaglandinlere olan duyarlılığının azaldığı ve sigara dumanına maruz kalındığında trombosit agregasyonunun arttığı gözlenmiştir. İn vitro çalışmalarda da nikotinin hem sigara içenlerde hem de içmeyenlerde trombosit agregasyo-

nunu artırdığı, bu etkinin düşük dozlarda da ortaya çıktığı gözlenmiştir (26). Bu bulgu sigara dumanına maruz kalma ister aktif isterse pasif olsun trombositler üzerine benzer şekilde etki yaptığını göstermektedir. Pasif içiciler de duman bulunan ortamda kısa süreli kalsalar bile miyokard infarktüsü riskinin arttığı bilinmelidir. Nikotin trombositler üzerine olan bu doğrudan etkisinin yanında nikotine bağlı olarak katekolamin salınımı ve katekolaminlerin trombosit agregasyonunu artırmasıyla dolaylı etkisi de vardır (27). Sigara içen hipertansif hastalarda betabloker kullanımından sonra sağlanan mortalite azalmasının bu etkiye bağlı olduğu ileri sürülmüştür (27).

Sumida ve arkadaşları sigara içenlerde, içmeyenlerde ve pasif içicilerde intrakoronar asetilkolin vererek vazodilatör cevabı incelemişlerdir (28). Sigara içmeyenlerde damarların distal segmentlerinde anlamlı olarak dilatasyon gözlenirken, sigara içenlerde ve pasif içicilerde bütün segmentlerde vazokonstriksiyon geliştiği bildirilmiştir (28). Asetilkoline bağlı vazodilatasyonun bozulması bozulmuş endotel fonksiyonunun bir göstergesi olduğuna göre, pasif sigara içicilerinde de aktif içiciler kadar endotel fonksiyon bozukluğu geliştiği söylenebilir.

Kronik etkileri

Helsing ve arkadaşları sigara içenlerle birlikte yaşayanlarda, içmeyenlerle birlikte yaşayanlara göre aterosklerotik kalp hastalığı gelişme riskinin %24-31 oranında arttığını göstermişlerdir (29). Bir başka çalışma 50 ila 79 yaş arasındaki kadınlar üzerinde yapılmış, eşleri 10 yıldan daha fazla sigara içenlerde içmeyenlere göre koroner arter hastalığı gelişme oranının 2.7 kez daha yüksek olduğu bildirilmiştir (30). Svendsen ve arkadaşları ise kendileri sigara içmedikleri halde, sigara içen veya içmeyen bayanlarla evli, yaşları 35-57 arasında değişen 1245 erkek hastada yaptıkları çalışmada, sigara içenlerle evli olanlarda koroner arter hastalığı gelişme riskini 2.1 kat daha fazla bulunmuştur (31).

Zhu ve arkadaşları değişik konsantrasyonda sigara dumanı bulunan ortamların tavşanlar üzerine etkilerini incelemişlerdir (32). Yüksek konsantrasyonda daha fazla olmakla birlikte, hem düşük hem de yüksek konsantrasyonda kalanlarda kontrol grubuna gö-

re aortada ve pulmoner arterde lipid plaklarının anlamlı olarak geniş olduğunu ve bu bulgunun lipid değişikleri ile ilişkisinin olmadığı bildirilmiştir (32). Horozlarda, 35 ppm karbonmonoksit ihtiva eden sigara dumanı bulunan ortamda bırakılanların sigara dumanına maruz kalmayanlara göre abdominal aortada lipid plağı sayısında fark olmadığı ancak plak genişliğinin %50 daha fazla olduğu gösterilmiştir (33). İnsanlarda ise dumana maruz kalanlarda karotis arter intima kalınlığının dumansız ortamda yaşayanlara göre anlamlı olarak arttığı ve bu kalınlığın dumana maruz kalma süresiyle paralel olarak arttığı gösterilmiştir (34).

Feldman ve arkadaşları sigara içmeyen, ancak ailelerinde ve çevrelerinde sigara içenlerin bulunduğu 391 lise öğrencisinde kolesterol düzeylerine bakmışlardır (35). Sigara dumanından etkilenildiğini göstermek için serum cotinin düzeylerine de bakılmış, tamamı okul takımlarında spor yapan öğrenciler sadece annesi veya babası sigara içenler, hem annesi hem babası sigara içenler, arkadaşları sigara içenler ve hiç sigara içmeyenler olarak 5 grupta incelenmiştir. Dumana maruz kalanlarda total kolesterol/HDL kolesterol oranını arttırdığını, bu artışın serum cotinin düzeyleri 2.5 ng/ml'den fazla olanlarda daha belirgin olduğunu, cotinin düzeyleri yüksek olanlarda HDL kolesterol düşüklüğünün daha belirgin olduğunu bildirmişlerdir. Sigara içenlerde HDL kolesterol düzeyinin düşük olduğu, sigara bırakılınca yükseldiği tekrar sigaraya başladığında ise, HDL düzeylerinin yeniden düştüğü 36 gönüllü bayan üzerinde yapılan çalışmada gösterilmiştir (36). Sigara, aktif içenlerde olduğu gibi pasif içicilerde de HDL kolesterol düşüklüğüne sebep olmaktadır. Bu nedenle aktif içiciler kadar olmasa da pasif içicilerde de koroner arter hastalığı gelişmesinde önemli rol oynamaktadır. Bu nedenle pasif içiciliğin ortadan kaldırılması ile koroner arter hastalığı için önemli bir risk faktörü ortadan kaldırılmış olacaktır.

Valkonen ve arkadaşları pasif içicilerde makrofajlarda LDL kolesterol birikiminin arttığı gösterilmiştir (37). Makrofajlarda LDL kolesterol artması oluşan köpük hücre oluşumuna, bu da erken dönem "yağlı iz" oluşmasına neden olmaktadır.

Sigara dumanının bulunduğu ortamda olmak sigara içenlerde ve içmeyenlerde kardiyovasküler sistem açısından farklı sonuçlar doğurmaktadır. Sigara iç-

meyenler daha duyarlıdır. Bu durum sigara içmeyenlerin daha düşük dozlara bile duyarlı olmalarından, ve/veya uzun süre sigara dumanındaki toksinlerle karşılaşan tiryakilerin duyarsız hale gelmesinden kaynaklanıyor olabilir (13).

Ciruzzi ve arkadaşları hiç sigara içmeyen ve akut miyokard infarktüsü ile başvuran 336 hasta ile sigara içmeyen ve kardiyak hastalık dışı nedenlerle başvuran 446 hastayı karşılaştırdıklarında, evde sigara içilmesi sonucu dumana maruz kalan erkeklerde risk arttığını %14, kadınlarda ise %18 bulmuşlardır (38).

Kawachi ve arkadaşları 32.046 kadını evde veya iş yerinde dumana maruz kalanlar ve kalmayanlar olarak üç gruba ayırarak on yıl süreyle incelemişler, pasif içicilerde koroner arter hastalığı gelişmesini istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek ve ayarlanmış göreceli KKH riskini 1.58 ile 1.91 bulmuşlardır (39). Benzer bir çalışma da He ve arkadaşları tarafından yapılmıştır (40). Evde, iş yerinde, hem evde, hem iş yerinde dumana maruz kalanları kendi arasında ve dumana maruz kalmayanlarla karşılaştırmışlardır. Dumana maruz kalan üç grupta da koroner arter hastalığı riskinin arttığını, hem evde hem iş yerinde etkilenenlerde riskin daha belirgin olduğunu bildirmişlerdir. İş yeri ile evde dumana maruz kalınma karşılaştırıldığında iş yerindeki etkilenmenin daha belirgin olduğunu rapor etmişlerdir. Sigara dumanından pasif olarak etkilenmenin iş ortamında evdekinden daha fazla olduğunu bildiren diğer çalışmalar (41) da dikkate alındığında, bu durum hem kalabalık iş yerlerinde çok sayıda kişinin sigara içmesiyle hem de daha yoğun ve uzun süreli dumana maruz kalma ile ilişkili olduğunu söyleyebiliriz. Bu nedenle çok sayıda kişinin çalıştığı kapalı ortamlarda sigara içilmesine başkalarının sağlığı göz önüne alınarak müsaade edilmemelidir.

Sigara dumanına maruz kalma mitokondrielerde hücresele düzeyde etki ile miyokardın oksijen kullanma kabiliyetini ve ATP oluşumunu azaltarak kalbin pompa gücünde azalmaya yol açabilir (42).

Çocuklara etkisi

Cook ve arkadaşları çocuklarda tükürükteki cotinin düzeylerine bakarak anne, baba veya her ikisi birden sigara içenlerle ebeveynleri hiç sigara içmeyenleri karşılaştırmışlardır. Ailesi sigara içenlerde içmeyen-

lere göre cotinin düzeylerini anlamlı olarak yüksek bulmuşlardır. Hem annesi hem de babası sigara içenlerde cotinin düzeylerini bütün gruplardan yüksek bulmuşlar, sadece annesi sigara içenlerde babası sigara içenlere göre cotinin düzeylerinin yüksek olduğunu rapor etmişlerdir. Bu noktadan hareketle annenin sigara içmesinin daha önemli olduğunu vurgulamışlardır (43). Bu durum kadınların daha az oranda çalıştığı ve çocuklarla annelerin daha fazla zaman geçirdiği bizim ülkemizde daha çok önem kazanmaktadır.

Moskowitz ve arkadaşları ebeveynleri sigara içen çocuklarda tıpkı anemide, kronik akciğer hastalığında, siyanozlu kalb hastalığında veya yüksek irtifada olduğu gibi kronik doku hipoksisi olduğunu gösterdiler (44). Bu çocuklarda hemoglobin oksijen afinitesinin fizyolojik düzenleyicisi olarak etki gösteren 2,3-diphosphoglycerate (DPG) düzeylerinin anlamlı olarak yükseldiği, böylece periferik dokulara daha çok oksijen taşındığı görüldü. Bu bulgular çocuklarda hipoksinin kompanse edilmesi ve doku oksijen ihtiyacının karşılanabilmesi için DPG düzeyleri artmaktadır (44). Sigara dumanına maruz kalanlarda plazma lipoproteinleri de etkilenmektedir. Moskowitz ve arkadaşları tarafından sigara içen ailelerin çocuklarında kolesterol düzeylerinin yüksek, HDL kolesterol düzeylerinin daha düşük olduğu bildirilmiştir (44,45). Bu etki doza bağımlı bulunmuştur. Bir başka çalışmada da benzer sonuçlar bildirilmiş, ebeveynleri veya kendileri sigara içen çocuklarda yüksek dansiteli lipoproteinlerin düzeyinin düşük olduğu görülmüştür (46).

Sigaranın koroner arterler üzerine olan kronik etkilerinin ortaya çıkması için uzun bir süreye gerek olduğu dikkate alındığında, çocukluk döneminde inhale edilen dumanın çocuğun ileri yaşlardaki kardiyovasküler sağlığına etkisi olabileceği düşünülmelidir (11).

Sonuç olarak, sigara içmedikleri halde sigara içilen bir ortamda bulunanlar da kardiyovasküler hastalıklar açısından risk altındadırlar. Uzun süre dumana maruz kalanlarda kronik kalb hastalığı riski artışı önemli olmakla birlikte, akut etkileri nedeniyle ortaya çıkabilecek dramatik sonuçlar da son derece önemlidir. Sigara içilen bir ortamda meydana gelen ani ölümlerde pasif içiciliğin rolü göz ardı edilmemelidir.

KAYNAKLAR

1. Wells AJ: Passive smoking as a cause of heart disease. *J Am Coll Cardiol* 1994;24:546-54
2. Weiss ST: Cardiovascular effects of environmental tobacco smoke. *Circulation* 1996; 94:599
3. Garland C, Barrett-Connor E, Suarez L, Criqui M, Wingard D: Effects of passive smoking on ischemic heart disease mortality of nonsmokers. *Am J Epidemiol* 1985;121:645-50
4. Svendsen KH, Kuller LH, Martin MJ, Ockene JK: Effects of passive smoking in the Multiple Risk Factor Intervention Trial. *Am J Epidemiol* 1987;126:783-95
5. Helsing K, Sandler D, Comstock G et al: Heart disease mortality in nonsmokers living with smokers. *Am J Epidemiol* 1988;127:915-22
6. Hole DJ, Gillis CR, Chopra C, Hawthorne VM: Passive smoking and cardiorespiratory health in a general population in the west of Scotland. *BMJ* 1990;299:423-7
7. Lee P, Chamberlain J, Alderson M: Relationship of passive smoking to risk of lung cancer and other smoking-associated diseases. *Br J Cancer*. 1986;54:97-105
8. LaVecchia C, D'Avanzo B, Franzosi MG, Tognoni G: Passive smoking and the risk of acute myocardial infarction. *Lancet*. 1993;341:505-6
9. Steenland K, Thun M, Lally C, Heath CJ: Environmental tobacco smoke and heart disease in the American Cancer Society CPS-II cohort. *Circulation* 1996;94:622-8
10. He J, Vupputuri S, Allen K, Prerost MR, Hughes J, Whelton PK: Passive smoking and the risk of coronary heart disease- a meta analysis of epidemiologic studies. *N Engl J Med* 1999;340:929-6
11. Steenland K: Passive Smoking and the risk of heart disease. *JAMA* 1992;267:94-9
12. Wald N, Ritchie C: Validation of studies on lung cancer in nonsmokers married to smokers. *Lancet* 1984;1:1067
13. Glantz SA, Parmly WW: Passive smoking and heart disease. *Epidemiology, Physiology, and biochemistry*. *Circulation* 1991;83:1-12
14. Davis J, Shelton L, Watanabe I, Arnold J: Passive smoking affects endothelium and platelets. *Arch Intern Med* 1989;149:386-9
15. Ross R: The pathogenesis of atherosclerosis-an update. *N Engl J Med* 1986;314:488-500
16. Dywer EM, Turino GM: Carbon monoxide and cardiovascular disease. *N Engl J Med* 1989;321:1474-5
17. Leone A, Mori L, Bertanelli F, Fabiano P, Filippelli M: Indoor passive smoking:its effect on cardiac performance. *Int Cardiol* 1991;33:247-52
18. Glantz SA, Parmly WW: Passive and active smoking A problem for adults. *Circulation* 1996;94:596-8
19. Hutchinson S, Ibarra M, Chou T, Sievers R, Chatterjee K, Glantz S, Deedwania P, Parmley W: L-arginine restores normal endothelium mediated relaxation in hypercholesterolemic rabbits exposed to environmental tobacco smoke. *J Am Coll Cardiol* 1996;27:39A
20. Celermajer D, Adams M, Clarkson P, et al: Passive smoking and impaired endothelium dependent arterial dilation in healthy young adults. *N Engl J Med* 1996;334:1504
21. Allred E, Bleecker E, Chaitman B, et al: Short-term effects of carbon monoxide exposure on the exercise performance of subjects with coronary artery disease. *N Engl J Med* 1989;321:1426-75
22. McMurray R, Hicks L, Thampson D: The effects of passive inhalation of cigarette smoke on exercise performance. *Eur J Appl Physiol* 1985;54:196-200
23. Sheps D, Herbst M, Hinderliter A, et al: Production of arrhythmias by elevated COHb in patient with coronary artery disease. *Ann Intern Med* 1990;113:343-51
24. Sinzinger H, Kefalides A: Passive smoking severely decreases platelet sensitivity to antiaggregatory prostaglandins. *Lancet* 1982;2:392-3
25. Burghuber O, Punzengruber C, Sinzinger H, Haber P, Silberbauer K: Platelet sensitivity to prostacyclin in smoker and non-smoker. *Chest* 1986;90:34-8
26. Saba S, Mason R: Some effects of nicotine on platelets. *Thromb Res* 1975;7:819-24
27. Wikstrand J, Warnold I, Olsson G, Tvomilehto J, Elmfeldt D, Berglund G: Primary prevention with metoprolol in patients with hypertension: Mortality results from the MAPHY trial. *JAMA* 1988;259:1976-82
28. Sumida H, Watanabe H, Kugiyama K, Ohgushi M, Matsumura T, Yasue H: Does passive smoking impair endothelium-dependent coronary artery dilation in women? *J Am Coll Cardiol* 1998;31:811-5
29. Helsing KJ, Sandler DP, Comstock GW, Chee E: Heart disease mortality in nonsmokers living with smokers. *Am J Epidemiol* 1988;127:915-22
30. Garland C, Barrett-Connor E, Suarez L, Criqui MH, Wingard DL: Effects of passive smoking on ischemic heart disease mortality of nonsmokers: a prospective study. *Am J Epidemiol* 1985;121:645-50
31. Svendsen KH, Kuller LH, Martin MJ, Ockene JK: Effects of passive smoking in the Multiple Risk Factor Intervention Trial. *Am J Epidemiol* 1987;126:783-95
32. Zhu B-Q, Sun Y-P, Sievers RE, Isenberg WM, Glantz SA, Parmley WW: Passive smoking increases experimental atherosclerosis in cholesterol-fed rabbits. *J Am Coll Cardiol* 1993;21:225-32
33. Penn A, Snyder CA: Inhalation of sidestream cigarette smoke accelerates development of arteriosclerotic plaques. *Circulation* 1993;88:1820-5
34. Howard G, Szklo M, Evans G, Tell G, Eckfeldt J, Heiss G: Passive smoking and carotid artery wall thickness:the ARIC study (abstract). *Circulation* 1992;85:862
35. Feldman J, Shenker IR, Etzel RA, et al: Passive smoking alters lipid profiles in adolescents. *Pediatrics* 1991;88:259-64

- 36. Moffatt RJ:** Effects of cessation of smoking on serum lipids and high density lipoprotein cholesterol. *Atherosclerosis*. 1988;74:85-9
- 37. Valkonen M, Kuusi T:** Passive smoking induces atherogenic changes in low-density lipoprotein. *Circulation* 1998;97:2012-6
- 38. Ciruzzi M, Pramparo P, Esteban O et al:** Case-control study of passive smoking at home and risk of acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 1998;31:797-803
- 39. Kawachi I, Colditz GA, Speizer FE, et al:** A prospective study of passive smoking and coronary heart disease. *Circulation* 1997;95:2374-2379
- 40. He Y, Lam TH, Li LS, et al:** Passive smoking may work as a risk factor for coronary heart disease in Chinese women who have never smoked. *BMJ* 1994;308:380-4
- 41. Repace J, Lowrey A:** Predicting the lung cancer risk of domestic passive smoking. *Am Rev Respir Dis* 1987;136:1308
- 42. Gvozdjakova A, Bada V, Sany L, et al:** Smoke cardiomyopathy: Disturbance of oxidative process in myocardial mitochondria. *Cardiovasc Res* 1984;18:229-32
- 43. Cook DG, Whincup PH, Jarvis MJ, Strachan DP, Papacosta O, Bryant A:** Passive exposure to tobacco smoke in children aged 5-7 years: individual, family, and community factors. *BMJ* 1994;308:384-9
- 44. Moskowitz WB, Mosteller M, Schieken Rmet al:** Lipoprotein and oxygen transport alterations in passive smoking preadolescent children: the MCV twin study. *Circulation* 1990;81:586-92
- 45. Moskowitz WB, Schwartz PF, Schieken RM:** Childhood passive smoking, race, and coronary artery disease risk: the MCV Twin Study. *Medical Collage of Virginia. Arch Pediatr Adolesc Med* 1999;153:446-53
- 46. Pomerehn P, Hollarbush J, Clarke W, Lauer R:** Childrens' HDL-*chol*: The effect of tobacco:Smoking, smokeless, and parental smoking (abstract). *Circulation* 1990;81:720