

PROSTASİKLİN BİYOSENTEZİ VE BİR İNHİBİTÖR OLARAK NİKOTİN

Fatma AKAR (*)

ÖZET:

Bu kısa derlemede damar endotelial hücreleri tarafından oluşturulan prostasiklinin biyolojik özellikleri ve onun nikotinle etkileşimi özetlenmiştir.

PROSTACYCLIN BIOSYNTHESIS AND NICOTINE AS AN INHIBITOR

SUMMARY :

In this brief review have been summarized biological activities of prostacyclin which produced by endothelial cell of the blood vessel and its interection with nicotine.

GİRİŞ :

1976 yılında Vane ve arkadaşları tarafından yapıları aydınlatılan ve biyolojik özellikleri tanımlanmaya başlanan prostasiklin (PGL_2) günümüze kadar pek çok ilginç araştırmaya konu olmuştur.

Damar dokuları özellikle endotelial hücreler endoperoksitlerden aktif bir şekilde prostasiklin sentez etmektedirler (1, 2, 3, 4). Geniş damarların prostasiklin sentez etme yeteneğinin intimada en yüksek olduğu adventisyaya doğru giderek azaldığı gösterilmiştir (5). Damar duvarı mikrozomlarının kofaktör olmak-

sızın endoperoksitlerden prostasiklin sentez edebildiği fakat arakidonik asid'den sentezleyemediği dolayısıyla endoperoksitlerin prostasiklin sentezi için daha iyi birer substrat olabileceği bildirilmiştir (1) Damar duvarları hem kendi endojen prekürsölerinden hem de trombositlerde sentezlenen endoperoksitlerden prostasiklin sentezleyebilmektedirler (6).

Prostasiklin kimyasal olarak dayanıksız olup 2-3 dakikalık yarı ömrü vardır ve 6-okso PGF_1 alfa ya parçalanır. Alkali pH'da stabilitesi artar, pH 10,5 da $25^\circ C$ 'de 100 saatlik yarı ömrü vardır.

PGL_2 bir çok damar yatağında gevşemeye neden olmaktadır. Tavşan çöliak

(*) Gazi Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmakoloji Ana Bilim Dalı Araştırma Görevlisi.

ve mezenterik arteri (2) ile koyun koroner arteri (7) prostasiklinle spesifik olarak gevşediği için prostasiklin bioassay'i için test organ olarak kullanılmaktadır. Prostasiklin in vivo olarak test edilen tüm damar yataklarında vazodilatasyon yapmaktadır (8). İzole-perfüze kobay, tavşan ve sıçan kalplerinde arakidonik asidin belli başlı metaboliti ve güçlü bir vazodilatör olduğu gösterilmiştir (9, 10, 11, 12) Köpek ve kobayların pulmoner dolaşımında yine arakidonik asidin başka metaboliti olduğu bildirilmiştir (13, 14, 15). Arakidonik asid akciğerlerde özellikle prostasiklin ve tromboksan A_2 (TXA_2) ye dönüşmektedir (15, 16). PGI_2 ile TXA_2 arasındaki denge akciğer fiziolojisinde önemli bulunmaktadır. Köpeklerin tek bir sirkülasyonunda PGE_2 ve PGF_2 alfa'nın % 95'i parçalandığı halde PGI_2 , akciğer dolaşımında inaktive olmamaktadır (17). Akciğerlerde sentezlenen PGI_2 parçalanmadan dolaşıma katıldığı için lokal bir hormon olmaktan çok sirküle eden bir hormon olarak dikkate alınmaktadır. Dışarıdan verilen arakidonik asidin akciğerlerde PGI_2 ye dönüştüğü gösterilmiştir (14, 18). Periferik dokularda dolaşım sırasında PGI nin yaklaşık % 50'si parçalandığından arteriyel konsantrasyonun ven konsantrasyonundan daha fazla olduğu bildirilmiştir (18).

Arakidonik asid Metabolik değişim dizisinde prostasikline komşu olarak oluşan tromboksan A_2 'nin tüm etkileri prostasiklinin tersidir. Daha çok trombositlerde oluşan TXA_2 agregan ve vazokonstriktörken PGI_2 güçlü bir antiagregan ve vazodilatördür. TXA_2 ADP'den ayrı bir yoldan trombositleri agregate edebilmektedir (19). TXA_2 'nin vücut sıcaklığında yanlanması 30 sn PGI_2 'niniki 3 dak olarak bildirilmiştir (20). Prostasiklin şimdiye kadar tanımlanan en güçlü trombosit agregasyon inhibitörü olup PGE_1 'den 30-40 kat Adenosin'den 1000 kat daha güçlü bulunmuştur (1).

Prostasiklin trombosit agregasyonunu cAMP seviyesini artırarak gerçekleştirmektedir (21, 22). TXA_2 ise trombosit cAMP seviyesini düşürüp agregasyona

neden olmaktadır. PGI_2 ile TXA_2 in vivo trombosit agregasyonunun düzenlenmesinde aynı homeostatik mekanizmanın ters kutuplarını kullanmaktadır (23). Prostasiklin kendi kendinin biosentezini de hücre içi cAMP seviyesini değiştirerek düzenler (24). Prostasiklin trombosit fosfolipaz'ını ve siklooksijenaz'ını inhibe eder (25, 26). Ayrıca arakidonik asid kaskadının çeşitli basamaklarını da inhibe ederek trombosit agregasyonunu modüle etmektedir. Prostasiklin, başka hücrelerde de cAMP seviyesini artırır. Trombositlerdeki "Prostasiklin-Tromboksan" ikilisinin diğer hücrelerde de benzer biyolojik bir kontrol sistemi kurabileceği düşünülmektedir. Prostasiklin trombosit agregasyonu (trombosit-trombosit etkileşimi) nu adhezyon (trombosit-damar duvarı etkileşimi) dan daha düşük konsantrasyonda inhibe etmektedir (27). Yani prostasiklin bir dereceye kadar trombositlerin damar duvarına tutunmasına izin verir. Bunun anlamı damar duvarında oluşacak herhangi bir yaralanma durumunda trombositlerin tamir edici görevlerinden alınmamasıdır.

Daha öncede belirtildiği gibi endotelial hücreler aktif prostasiklin oluşturucularıdır. De-endoelizasyon (endoteliumun sıyınması) damarların prostasiklin sentez yeteneğini büyük ölçüde azaltmaktadır. Damar duvarında yeni intima hücrelerinin oluşması 70 günlük bir süreyi almaktadır. Endotelial hücrelerin rejenerasyonu ile prostasiklin oluşumu arasında iyi bir korelasyon olduğu bildirilmiştir (28).

PROSTASIKLIN SENTEZİNİN ENGELLENMESİ:

Lipit-peroksitlerin prostasiklin biosentezinin selektif blokünü olduğu gösterilmiştir. İlerlemiş aterosklerotik plaklarda lipit-peroksitler yüksek konsantrasyonda bulunmuştur (29). Aterom plaklarda lipit-peroksitlerin birikmesi damar duvarınca prostasiklin oluşumunu inhibe ederken trombositlere tromboksan oluşumunu engellemeyip trombüs oluşumuna zemin hazırlamak-

tadır. Aterosklerotik arterler normallerden daha az prostasiklin sentez etmektedirler (30). Yaşlanmayla prostasiklin oluşumunun azaldığı, lipit-peroksid miktarının arttığı ve kanın pıhtılaşmasının hızlandığı gösterilmiştir (31) Yine düşük dansiteli lipoproteinlerin prostasiklin oluşumunu azalttığı, yüksek dansiteli lipoproteinlerin ise artırdığı bulunmuştur (32, 33). En son yapılan çalışmalarda eikosapertaenolik asidden zengin diyetin aterom plak gelişmesini yavaşlatabileceği gösterilmiştir (34). Eikosapentaenolik asidin prostaglandine bağımlı ve bağımsız agregasyon yollarını inhibe ettiği gösterilmiştir (35).

NIKOTİN İLE PROSTASİKLİN ARASINDAKİ İLİŞKİ

Sigara içme kardiovasküler hastalıkların gelişmesinde önemli bir tehlike nedendir. Sigara içen kişilerde miyokardiyal infarktüstten ve periferel arteriyel trombozisten artmış ölüm nedeni bir çok epidemiyolojik çalışmada bildirilmiştir.

Arakidonik asid metabolizması, kardiovasküler regülasyondaki homeostatik mekanizmalarla ilgili olduğundan nikotininle arakidonik asid metabolizması arasındaki muhtemel etkileşme ilginç bir konudur. Nikotin (10^{-5} - 5×10^{-5} M) izole-perfüze sıçan akciğerinden ve tavşan kalbinden PGE-benzeri maddenin salınımına neden olmaktadır (36, 37, 38). Sigara dumanına önceden maruz bırakılan sıçan akciğerinde PGE₂'nin parçalanması önemli ölçüde azalır (39,40, 41). Sodyum arakidonat ile perfüze olan tavşan kalbi ve böbreğinden prostasiklinin stabl metaboliti 6-keto PGF₁ alfa salınımının perfüzyon ortamına nikotin konulmasıyla önemli ölçüde azaldığı bildirilmiştir (42, 43). Nikotin (10^{-7} - 10^{-4} M) perfüzyon ortamına eklenmesiyle prostasiklin oluşumunun azaldığı izole-perfüze sıçan aortu ve tavşan kalbinde gösterilmiştir (44, 45). 10^{-4} M konsantrasyonda nikotin trombositlerde TXA₂ oluşumu üzerine etki etmez. Hal-

buki PGI₂ benzeri aktivitenin oluşumu insan veni ile tavşan aort dokularında nikotinle doza bağlı olarak azalmaktadır (46, 47). Bir başka çalışmayla 10^{-5} M konsantrasyonda nikotinle insan veninin inkübasyonunda prostasiklin oluşumunun anlamlı olarak inhibe olduğu gösterilmiştir (48). Umblikal damar duvarında prostasiklin oluşumu nikotinle direkt olarak inhibe edilmektedir (49).

Bizim laboratuvarımızda da bu konuda yapılan çalışmalarda, izole-perfüze kobay kalbinde bradikinin'in izole perfüze sıçan akciğerinde anjiotensin II nin prostasiklin aracılığıyla olan cevapları perfüzyon ortamına nikotin (10^{-6} M) konulmasıyla büyük ölçüde engellenmektedir (50, 51).

Fakat başka bir çalışma 6×10^{-5} ile 6×10^{-9} M konsantrasyonları arasında kullanılan nikotinle inkübe edilen sıçan arteriyel halkalarında prostasiklin oluşumunun azalmadığını bildirir (52).

Sigara dumanının inhalasyonu sırasında arteriyel kandaki nikotin konsantrasyonu 30-40 ng/ml olarak venöz kandaki nikotin konsantrasyonu ise 13-47 ng/ml olarak ölçülmüştür (53, 54). Sigara içilmesi sırasında plazmada ulaşılan nikotin konsantrasyonunun prostasiklin oluşumunu inhibe etmeyeceği konusunda yayınlar vardır (48). Bununla birlikte nikotinün inhibitör etkisi damar dokusunun tipine ve kişiye göre değişmektedir. Prostasiklin seviyesinin sigara içmeyle azaldığı (55) sigara içen annelerden doğan bebeklerin umblikal arterlerinin daha az prostasiklin sentez ettiği (56) gösterilmiştir.

Prostasiklin sirküle eden bir antiagregatör olmaya yetecek kadar küçük fakat önemli miktarlarda akciğerlerde sentezlenip dolaşıma katılmaktadır (57). Nikotinün TXA₂ oluşumunu değiştirmeksizin PGI₂ üzerine olan selektif etkisi kandaki agregatör faktörler arasındaki dengeyi bozup trombosit agregasyonunu kolaylaştırabilir. Nikotinün trombosit fonksiyonunu agregasyon yapıcı yöne kaydırması kardiovasküler hastalıklara yatkın bir durum yaratır.

Nikotin PGE—benzeri aktivitenin açığa çıkmasına neden olurken prostasiklin benzeri aktivitenin biyosentezini engellemektedir. Nikotinin arakidonik asid kas-kadında prostasiklin sentetaz enzimini inhibe etmediği fakat siklooksijenaz enzimini inhibe ettiği göñüşü hakim görülmektedir. Nikotine duyarlılık açısından damar duvarı siklooksijenazı ile trombosit siklooksijenazı arasında dokusal bir farklılık olduğu ileri sürülmektedir (47, 58). Bunun tümüyle tersi bir tanımlama daha önce aspirinin antitrombotik etkisinde söz konusu olmuş ve yapılan çalışmalarda aspirinin damar duvarı siklooksijenazını inhibe etmiyen konsantrasyonlarının trombosit siklooksijenazını inhibe ettiği gösterilmiş ve aspirine karşı iki ters kutup arasındaki siklooksijenazın duyarlılığının farklı olduğu bildirilmiştir (59).

Sonuç olarak nikotinin son derece güçlü antiagregan ve vazodilatör bir maddenin salınımını engellediği için kardiovasküler hastalıklara zemin hazırladığını söyleyebiliriz.

KAYNAKLAR :

1. Moncada, S., Gryglewski, R.J., Bunting, S., Vane, JR. An enzyme isolated from arteries transforms prostaglandins endoperoxides to an unstable substance that inhibits platelet aggregation. *Nature* 263: 663-665, 1976.
2. Bunting, S., Gryglewski, R.J., Moncada, S., Vane, JR. Arterial walls generate from prostaglandin endoperoxide a substance (prostaglandin X) which relaxes strips of mesenteric and coeliac arteries and inhibits platelet aggregation. *Prostaglandins* 12: 897-913, 1976.
3. Weksler, B.B., Marcus, A.J. and Jaffe, E.A. Synthesis of prostacyclin by cultured human and bovine endothelial cell. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 74: 3922-3926, 1977.
4. Satoh, H., Satoh, S. Prostaglandin E₂ and I₂ production isolated dog renal arteries in the absence or presence of vascular endothelial cells. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 118 (3): 873-876, 1984.
5. Moncada, S., Herman, A.G., Higgs, E.A., Vane, J.R. Differential formation of prostacyclin (PGX) or (PGI₂) by layers of the arterial wall: An explanation for the anti-thrombotic properties of vascular endothelium. *Throm. Res.* 11: 323-344, 1977.
6. Moncada, S., Vane, J.R. Unstable metabolites of arachidonic acid and their role in haemostasis and thrombosis. *Br. Med. Bull.* 34: 129-135, 1978.
7. Dusting, G.J., Moncada, S. Vane, J.R. Prostacyclin (PGX) is the endogenous metabolite responsible for relaxation of coronary arteries induced by arachidonic acid. *Prostaglandins*, 13: 3-15, 1977.
8. Vane, J.R., Bunting, S., Moncada, S. Prostacyclin in physiology and pathophysiology. *Inter. Rev. Exp. Pathol.* 23: 161-207, 1982.
9. De Decere, E.A.M., Nugteren, D.H. and Ten Hoor, F. Prostacyclin is the major prostaglandin released from the isolated perfused rabbit and rat heart. *Nature (lond)* 268: 160-163, 1977.
10. Needleman, P., Bronson, S.D., Wyche A. Sivakoff, M., Nicolaov, K.C., Cardiac and renal prostaglandin I₂: Biosynthesis and biological effects on isolated perfused rabbit tissues. *J. Clin. Invest.* 61: 839-849, 1978.
11. Schrör, K., Moncada, S., Ubatuba, F.B., Vane, J.R. Transformation of arachidonic acid and prostaglandin endoperoxides by the guinea-pig heart. Formation of RCS and prostacyclin. *Europ. J.Pharmacol.* 47: 103-114, 1978.
12. Wennmalm, A. Prostacyclin dependent coronary vasodilation in rabbit and guinea-pig hearts. *Acta Physiol. Scand.* 106: 47-52, 1979.
13. Kadowitz, P.J., Chapnick, B.M., Felgen, L.P. Hyman, AL., Nelson, PK, Spannhake, EW. Pulmonary and systemic vasodilator effects of the newly discovered prostaglandin PGI₂. *J.Appl. Physiol.* 45: 408-413, 1978.
14. Mullane, K.M., Moncada, S., Vane, J.R. Biotransformation and cardiovascular effects of arachidonic acid in the dog. *Europ. J.Pharmacol.* 54: 217-228, 1979.

15. Dawson, W., Boot, J.R., Cockerill, A.F., Wallen DNB., Osborne, DJ. Release of novel prostaglandins and thromboxanes after immunological challenge of guinea-pig lung. *Nature (lond)* 262: 699-702, 1976.
16. Hamberg, M., Svensson, J., Hedquist, P. Strandberg, K., Samuelsson, B., Involvement of endoperoxides and thromboxane in anaphylactic reactions. *Adv. Prost. Thromb. Res.* 1: 495-501, 1976.
17. Dusting, G.J., Moncada, S.Vane, J.R. Recirculation of prostacyclin (PGI₂) in the dog. *Br. J. Pharmacol.* 64: 315-320, 1978.
18. Dusting, G.J., Moncada, S., Vane, J.R. Vascular action of arachidonic acid and its metabolites in perfused mesenteric and femoral beds of the dog. *Europ. J. Pharmacol.* 49: 65-72, 1978.
19. Kinlough-Rathbone, R.L., Packham, M.A., Reimers, H.J., Cazenave, J.P., Mustard, J.F. Mechanisms of platelet shape change, aggregation and release induced by collagen, thrombin or A23187. *J.Lab. Clin.Med.* 90: 707-719, 1977.
20. Moncada, S. Biological importance of prostacyclin. VIII. Gaddum Memorial Lecture. *Br.J. Pharmacol.* 76: 3-31, 1982.
21. Gorman, R.R., Bunting, S., and Miller, O.V. Modulation of human platelet adenylate cyclase by prostacyclin (PGX) Prostaglandins, 13: 377-388, 1977.
22. Tateson, J.E., Moncada, S. Vane, J.R. Effect of prostacyclin (PGX) on cyclic AMP concentration in human platelets. *Prostaglandins*, 13: 389-397, 1977.
23. Moncada, S. Progress in cerebrovascular disease biology and therapeutic potential of prostacyclin. *Stroke*, 14 (2) 157-168, 1983.
24. Hopkins, N.K. and Gorman, R.R. Regulation of endothelial cell cyclic nucleotide metabolism by prostacyclin. *J. Clin. Invest.* 67: 540-546, 1981.
25. Lapetina, E.G., Schmitges, C.J., Chandrabosa, K. Cuatrecasas, P. Cyclic adenosin 3'.5' monophosphate and prostacyclin inhibit membrane phospholipase activity in platelet. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 76: 828-835, 1977.
26. Malmsten, C., Granstrom, E., and Samuelsson, B. Cyclic AMP inhibits synthesis of prostaglandin endoperoxide (PGG₂) in human platelets. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 68: 569-576, 1976.
27. Higgs, E.A., Moncade, S. Vane, J.R. Caen J.P, Michel, H., Tobelem, G. Effect of prostacyclin on platelet adhesion to rabbit arterial subendothelium. *Prostaglandins*, 16: 17-22, 1978.
28. Eldor, A., Falcone, D.J., Hajjar, D.P. Minick, C.R., Weksler, B.B., Recovery of prostacyclin production by de-endothelized rabbit aorta. Critical role of smooth muscle cells. *J.Lab. Invest.* 67: 735-741, 1981.
29. Glavind, J., Hartmann, S., Clemmensen, J. Jessen, K.E., Dam, H. Studies on the role of lipidperoxydes in human pathology. II. The presence of peroxidized lipits in the athe sclerotic aorta. *Acta Pathol. Microbiol Scand.* 30: 1-6, 1952.
30. Simzinger, H., Feigl, W. and Silberbauer, K. Prostacyclin generation in atherosclerotic arteries. *Lancet*, 11: 469, 1979.
31. Chang, W.C., Murota, S.I., Nakao, J. Orimo, H., Age-related decrease in prostacyclin biosynthetic activity in rat aortic smooth muscle cells. *Biochim. Biophys. Acta*, 620: 159-166, 1980.
32. Kannel, W.B., Castelli, W.P., and Gordon, T. Cholesterol in the prediction of atherosclerotic disease. *Ann. Inter. Med.* 90: 85-91, 1979.
33. Gryglewski, R.J., and Szczeklik, A. Prostacyclin and atherosclerosis. In "Clinical pharmacology of prostacyclin" (P.J. Lewis, J.O'Grady eds) s, 89-96, Raven New York, 1981.
34. Fisher, S., Weber, P.C. Prostaglandin I₃ is formed in vivo in man after dietary eicosapentaenoic acid. *Nature*, 307: 165-168, 1984.
35. Gryglewski, R.J., Salmon, J.A., Ubatuba, F.B. Weatherley, B.C. Moncada, S., Vane, J.R., Effect of all cis-5, 8, 11,14,17 eicosapentaenoic acid and PGH₃ on platelet aggregation. *Prostaglandins*, 18: 453-478, 1979.

36. Wennmalm, A. and Junstad, M. Nicotine mediated release of prostaglandin E from rabbit heart. *Acta Physiol. Scand.* 96: 281-282, 1976.
37. Wennmalm, A. Effect of nicotine on cardiac prostaglandin and platelet thromboxane synthesis. *Br. J. Pharmacol.* 64: 559-563, 1978.
38. Wennmalm, A. Nicotine stimulates prostaglandin formation in the rabbit heart. *Br. J. Pharmacol.* 59: 95-100, 1977.
39. Mannisto, J., Uotila, P. Cigarette smoke ventilation decreases prostaglandin inactivation in rat and hamster lung. *Prostaglandins*, 23 (6): 833-839, 1982.
40. Bakhle, Y.S., Hartiala, J., Toivonen, H. Uotila, P. Effects of cigarette smoke on the metabolism of vasoactive hormones in rat isolated lung. *Br. J. Pharmacol.* 65: 495-499, 1979.
41. Berry, C.N., Umney, N.D., and Hoult J.R.S. Effect of nicotine on the release and inactivation of prostaglandins in the perfused rat lung. *J. Pharmacy Pharmacol.* 33: 326-328, 1981.
42. Alster, P., and Wennmalm, A. Effect of nicotine on the formation of prostaglandins in the rabbit kidney. *Acta Physiol. Scand. Suppl.* 479: 49-51, 1980.
43. Wennmalm, A. Nicotine inhibits the release of 6-keto PGF₁ alpha from isolated perfused rabbit heart. *Acta Physiol. Scand.* 103: 107-109, 1978.
44. Ten Hoor, F., and Ouadt, J.F. A. Effect of nicotine on prostacyclin production of the isolated pulsatingly perfused rat aorta. In fourth international prostaglandin conference, Washington D.C. Abstracts, s. 27-31, 1979.
45. Wennmalm, A. Nicotine inhibits hypoxia and arachidonic acid induced release of prostacyclin-like activity rabbit heart. *Br. J. Pharmacol.* 69: 545-549, 1980.
46. Wennmalm, A., Alster, P., Nicotine inhibits vascular prostacyclin but not platelet thromboxane formation. *Gen. Pharmacol.* 14: 189-191, 1983.
47. Alster, P. and Wennmalm, A. Effect of nicotine on the formation of prostacyclin-like activity and thromboxane in rabbit aorta and platelet. *Br. J. Pharmacol.* 81: 55-60, 1984.
48. Sonnenfeld, T., Wennmalm, A. Inhibition by nicotine of the formation of prostacyclin-like activity in rabbit and human vascular tissue. *Br. J. Pharmacol.* 71: 609-613, 1980.
49. Giessen, I.W.J.V., Zwolsman, E., Verheugt, F.W.A. F ten Hoor, Ouadt, F.J.A. and Hugenholtz P.G. Effect of nicotine on production of prostacyclin in human umbilical artery. *Br. Heart J.* 48: 493-496, 1982.
50. Türker, R.K., Ercan, Z.S., Ersoy, A., Zengil, H. Inhibition by nicotine of the vasodilator effect of bradykinin: Evidence for a prostacyclin-Dependent mechanism. *Arch. Int. Pharmacodyn. Ther.* 257: 94, 1982.
51. Ercan, Z.S., Zengil, H., Akar, F., Türker, R.K. Possible prostacyclin-mediated vascular effect of angiotensin II in the isolated perfused rat lung. *Prostaglandin. Leuk. and Med.* 12: 77-83, 1983.
52. Hartiala, J., Simberg, N. and Uotila, P. Exposure to carbon monoxide or to nicotine does not inhibit PGI₂ formation by rat arterial rings incubated with human platelet-rich plasma. *Artery*, 10: 412-419, 1982.
53. Armitage, A.K., Dollery, C.T., George, C.F. Houseman, T.H., Lewis, P.J. Turner, O.M. Absorption and metabolism of nicotine by man during cigarette smoking. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 1: 180-181, 1974.
54. Turner, J.A. Mc M, Sillett, R.W. and Mc Nicol, M.W. Effect of cigar smoking on carboxyhaemoglobin and plasma nicotine concentration in primary pipe and cigar smokers and ex-cigarette smokers. *Br. Med. J.* 2: 1387-1389, 1977.
55. Masotti-G., Poggesi, L. Galanti, G. et al. Prostacyclin production in man. In "Clinical pharmacology of prostacyclin" (P.J. Lewis and J.O'Grady eds) pp 9, Raven New York, 1981.
56. Dadak, D., Leithner, C., Sinzinger, H. and Silberbauer Diminished prostacyclin formation in umbilical arteries of babies born to women who smoke. *Lancet*, 1: 94, 1981.
57. Gryglewski, R.J., Korbut, R. and Ocetkiewicz, A. Generation of prostacyclin in lung in vivo and its release into the arterial circulation. *Nature*, 273: 765-767, 1978.

58. Alster, P., Wennmalm, A. Effect of nicotine on prostacyclin formation in rat aorta. *Europ. J. Pharmacol.* 86: 441-446, 1983.

59. Bunting, S., Moncada, S., Vane, J.R. The prostacyclin-thromboxane A_2 balance: Pathophysiological and therapeutic implication *Br. Med. Bull.* 39 (3): 271-276, 1983.