

در نقش تغذیه

فعالیت آنزیم‌ها و اهمیت آن در پاک‌سازی نیکوتین از خون

مرضیه دهقان شناسلطنه^۱، محبوبه سیفی ابوالحسن^۲
سیده زهرا موسوی نژاد^۳ و علی‌اکبر موسوی موحدی^۴
.....
۱ و ۳. دانشکده علوم پایه، گروه زیست‌شناسی دانشگاه الزهرا
۲. دانشکده علوم پایه، گروه زیست‌شناسی دانشگاه تربیت مدرس
۴. مرکز تحقیقات بیوشیمی، بیوفیزیک دانشگاه تهران

چکیده

با این که ترکیبات گوناگون سمی و زیان‌بار در دود سیگار وجود دارند، اما نیکوتین به‌عنوان مهم‌ترین ماده دود سیگار بسیار مورد توجه است. زیرا این ماده علاوه بر آسیب به کارکرد قسمت‌های مختلف بدن به‌ویژه دستگاه گردش خون، با تاثیر بر سلول‌های مغزی، اعتیاد ایجاد می‌کند و منجر به تداوم مصرف سیگار می‌شود. البته بدن روش‌های گوناگونی برای حذف نیکوتین از بدن دارد که

مهم‌ترین آن‌ها عبارت‌اند از تغییر ترکیب شیمیایی به وسیله آنزیم‌های کبد و همچنین دفع نیکوتین از راه کلیه‌ها که نتیجه هر دو تا حدودی پاک‌سازی نیکوتین از خون است. عمل آنزیم‌های کبد، ۷۰ تا ۸۰ درصد پاک‌سازی کل نیکوتین از خون را به‌عهده دارد. عوامل مختلفی ممکن است بر عمل این آنزیم‌ها اثر بگذارند و با فعال‌تر کردن و یا غیرفعال کردن آن‌ها، فرایند پاک‌سازی نیکوتین را تند یا کند کنند. یکی از این عوامل که فرد

مشقات آن از طریق کلیه‌ها و ادرار است (۶-۵). دانشمندان نشان داده‌اند پس از تزریق مقدار معینی نیکوتین رادیواکتیو به خون، حدود ۵۵ درصد ماده رادیواکتیو اولیه از راه ادرار دفع می‌شود. اما نکته مهم این است که تنها یک درصد این مقدار دفع شده، مربوط به مولکول‌های نیکوتین است و بقیه آن مربوط به مولکول‌های دیگری است که در اثر تغییرات شیمیایی در مولکول نیکوتین ایجاد شده‌اند (۷). این تغییرات شیمیایی را کبد انجام می‌دهد که به‌عنوان اصلی‌ترین راه حذف نیکوتین از خون محسوب می‌شود زیرا بین ۷۰ تا ۸۰ درصد مولکول‌های نیکوتین خون به این طریق حذف می‌شوند (۸). به این ترتیب غلظت نیکوتین در خون با سرعت بیشتری کاهش می‌یابد. همان‌گونه که ذکر شد مولکول‌های تغییر یافته مانند نیکوتین سمی نیستند، به کلیه‌ها می‌روند تا دفع شوند (۹).

فایده این فعالیت کبد چیست؟ دفع هر ماده زاید یا شیمیایی از طریق کلیه با سرعت معینی انجام می‌شود و به همین دلیل برای دفع کامل آن نیاز به زمان کافی وجود دارد. در طی این مدت غلظت ماده مورد نظر در خون به آرامی و به تدریج کم می‌شود. این واقعیت در مورد دفع نیکوتین نیز صادق است. عمل کبد بر روی نیکوتین باعث تغییر ساختار شیمیایی شده و قدرت سمی آن کاهش می‌یابد (۱۰). کبد بسیاری از سموم را به همین طریق بی‌اثر می‌کند. در مورد نیکوتین این عمل را پاک‌سازی (Clearance) نیکوتین می‌نامند.

■ آنزیم‌های CYP

سلول‌های کبدی عمل پاک‌سازی نیکوتین را

سیگاری می‌تواند به‌خوبی و به‌سادگی آن را تحت کنترل درآورد «تغذیه» است. در برخی خوراکی‌ها ترکیبات خاصی وجود دارد که با تاثیر بر عملکرد آنزیم‌های کبدی، سرعت پاک‌سازی نیکوتین را تغییر می‌دهند. نوع تغذیه بر روی دفع نیکوتین از طریق کلیه نیز اثر می‌گذارد. هم‌چنین ضرورت مصرف مواد آنتی‌اکسیدان از راه مواد غذایی برای افراد سیگاری بسیار مهم است. افزایش آگاهی افراد سیگاری از چگونگی ارتباط اثرات دود سیگار در بدن با برخی از ترکیبات غذایی، گامی مهم در جهت پیشگیری از بیماری‌ها می‌باشد.

■ مقدمه

هنگامی که فرد سیگاری، دود سیگار را وارد ریه‌های خود می‌کند، انواع بسیار زیادی مواد سمی و خطرناک، از طریق ریه‌ها، وارد خون فرد می‌شود. با این که همه این مواد به شدت برای سلامتی زیان‌بار هستند، اما از بین آن‌ها ماده «نیکوتین» اعتیادآور و خطر بیشتر دارد. مولکول نیکوتین با اثر بر سلول‌های مغزی، تمایل فرد را به مصرف سیگارهای بعدی موجب و به اصطلاح باعث اعتیاد می‌گردد (۱). این ماده علاوه بر اثر بر سلول‌های مغزی و ایجاد حس خوشایند برای فرد، کارکرد بخش‌هایی از بدن را مختل می‌کند که عمده آن‌ها مربوط به دستگاه گردش خون است (۴-۲). نتیجه آن انواع بیماری‌ها خواهد بود.

■ کبد و پاک‌سازی نیکوتین

خوشبختانه بدن راه‌هایی برای حذف نیکوتین از جریان خون دارد. یکی از این راه‌ها دفع نیکوتین و

عمل آن‌ها در هر فرد قابل تنظیم است و کبد می‌تواند در شرایط مناسب آن‌ها را فعال‌تر یا غیرفعال کند. جالب است که در مورد تنظیم عمل CYPها، مولکول‌های غذایی و یا دارویی می‌توانند دخالت کنند: ممکن است در دارو (۲۷، ۲۶) یا غذا (۲۹، ۲۸) که مصرف می‌شود مولکول‌هایی وجود داشته باشند که با دخالت خود CYPها را فعال‌تر یا غیرفعال کنند. به این ترتیب با توجه به اهمیت CYPها در پاکسازی نیکوتین، مصرف هم‌زمان سیگار با غذا یا داروها ممکن است پاکسازی نیکوتین را کندتر یا تندتر کند. واضح است که کند شدن پاکسازی نیکوتین آسیب‌های این مولکول را به بدن تشدید می‌کند، در افرادی که از نظر ژنتیکی نیز، CYPهای غیرفعال یا کم فعال داشته باشند این موضوع اهمیت بیشتری پیدا می‌کند.

■ سیگار کشیدن و تغذیه

پژوهشگران دریافته‌اند مصرف برخی مواد غذایی بر عمل کبد در پاکسازی نیکوتین از خون افراد سیگاری اثر می‌گذارد. این اثرات عمدتاً از طریق اثر بر فعالیت‌های آنزیم‌های CYP کبدی رخ می‌دهند. در اینجا یافته‌های پژوهشگران درباره برخی از مطرح‌ترین مواد غذایی ارایه می‌شود.

۱ - روش‌های معمول برای طبخ گوشت پختن سرخ کردن و کباب کردن است. در روش پختن به دلیل وجود آب فراوان در اطراف گوشت دمای آن از حدود ۱۰۰ درجه سانتی‌گراد فراتر نمی‌رود. اما در هنگام سرخ شدن، دمای گوشت به مدت زیادی بسیار بالا می‌رود. در این دمای بالا و مدت طولانی، تغییرات شیمیایی در گوشت

به کمک مولکول‌های آنزیم مختلفی که در خود دارند انجام می‌دهند (۱۵ - ۱۰). مهم‌ترین آنزیم‌های کبدی که پاکسازی نیکوتین را بر عهده دارند سیتوکروم‌های P450 (Cytochrome P450) نامیده می‌شوند که به اختصار به صورت CYP نمایش داده می‌شوند (۱۶). در مورد این آنزیم‌ها ذکر چند نکته اهمیت دارد:

۱ - وظیفه اصلی و طبیعی CYPها این است که مولکول‌های غذایی خاصی را که از دستگاه گوارش جذب خون شده‌اند به مولکول‌هایی تبدیل کند که برای سلول‌های بدن قابل استفاده باشند. این آنزیم‌ها توانایی آن را نیز دارند که بر روی مولکول نیکوتین، برخی سموم و حتی داروها نیز تغییرات مولکولی ایجاد کنند (۱۰).

۲ - مولکول‌های CYP کبد افراد مختلف، از نظر ژنتیکی گوناگون هستند (۲۰ - ۱۷). برخی افراد به‌طور ژنتیکی دارای آنزیم‌های CYP غیرفعال در کبد خود هستند (۲۱)، در برخی دیگر این آنزیم‌ها فعال هستند اما فعالیت بسیار کمتری دارند (۲۲). افرادی نیز وجود دارند که آنزیم‌های CYP بسیار فعال‌تر دارند (۲۳). در افرادی که توانایی مولکول‌های CYP آن‌ها کاهش یافته یا از بین رفته است، پاکسازی نیکوتین از خون با سرعت به مراتب کمتری انجام می‌شود. در بعضی از این افراد، این سرعت تا ۷۳ درصد افراد معمولی کاهش می‌یابد که مقدار باقی‌مانده، عمدتاً مربوط به نقش کلیه‌ها است (۲۵، ۲۴). واضح است به دلایل ژنتیکی آسیب‌های ناشی از نیکوتین بر بدن این افراد، زودتر و شدیدتر آشکار می‌شود.

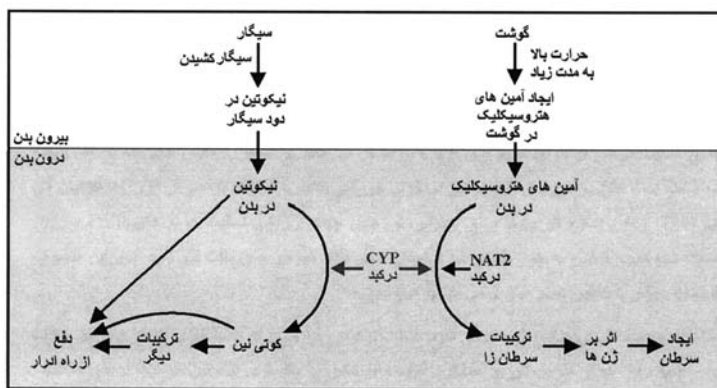
۳ - ویژگی طبیعی این آنزیم‌ها این است که

روده بزرگ (۳۵، ۳۴)، سینه (۳۶، ۳۳)، پروستات (۳۷) و مثانه (۳۸) شوند.

بعضی عوامل می‌توانند رابطه بین مصرف گوشت‌های سرخ شده را با سرطان تقویت و خطر ابتلا به سرطان را بیشتر کنند. موارد زیر از آن جمله هستند:

الف) برخی از افراد به‌طور ژنتیکی آنزیم‌های CYP فعال‌تری نسبت به دیگر افراد دارند. واضح است که قدرت تبدیل آمین‌های هتروسیکلیک به مواد سرطان‌زا در بدن این افراد بیشتر (۳۹) و در نتیجه خطر سرطان‌زایی گوشت سرخ شده بیشتر است.

رخ می‌دهد و مولکول‌های جدیدی در آن ایجاد می‌شوند که از نوع آمین‌های هتروسیکلیک (Heterocyclic Amines) هستند (۳۲ - ۳۰). این آمین‌ها پس از مصرف گوشت جذب خون می‌شوند. در بدن بعضی از انواع آنزیم‌های CYP و آنزیم‌های دیگری به نام اختصاری N-Acetyl Transferase (NAT) (۳۳)، تغییرات شیمیایی بیشتری بر روی آمین‌های هتروسیکلیک ایجاد می‌کنند. نتیجه اثر این آنزیم‌ها، تشکیل مواد جدیدی است که می‌توانند به ژن‌ها (مولکول‌های DNA) متصل شوند و با ایجاد اختلال در عملکرد درست ژن‌ها موجب ظهور سرطان به ویژه سرطان



شکل ۱ - سمت راست شکل نقش آنزیم‌های کبدی را در تغییر ترکیبات گوشت کباب یا سرخ شده و سمت چپ شکل نقش این آنزیم‌ها را در مسیر پاک‌سازی نیکوتین خون نشان می‌دهد. آنزیم‌های کبدی CYP و NAT2، آمین‌های هتروسیکلیک موجود در گوشت را به ترکیبات جدیدی تبدیل می‌کنند که سرطان‌زا هستند و پس از آن که به همراه گردش خون در سراسر بدن پخش می‌شوند می‌توانند انواع سرطان‌ها را ایجاد کنند. آنزیم‌های CYP در افرادی که گوشت را همراه سیگار مصرف می‌نمایند اهمیت خاصی می‌یابد. زیرا این آنزیم‌ها نه تنها در ایجاد ترکیبات سرطان‌زا اثر دارند بلکه در پاک‌سازی نیکوتین نیز نقش ایفا می‌کنند. این نقش دو جانبه هنگامی اهمیت بیشتری می‌یابد که توجه شود با وجود نیکوتین در خون، این آنزیم‌ها هم فعال‌تر می‌شوند و هم بیشتر ساخته می‌شوند و به این ترتیب امکان تولید ترکیبات سرطان‌زا بیشتر می‌شود. (کوئی لین نام مهم‌ترین ترکیبی است که نیکوتین در کبد به آن تبدیل می‌شود.)

ب) محققان نشان داده‌اند که در افراد سیگاری که آنزیم‌های CYP کبد آن‌ها نیکوتین خون را پاک‌سازی می‌کند، هم مقدار بیشتری از این آنزیم‌ها ساخته می‌شود و هم فعالیت آن‌ها تشدید می‌شود (۱۰). به این ترتیب کسی که سیگار و گوشت سرخ شده را هم‌زمان مصرف می‌کند امکان آسیب‌های ناشی از مواد سرطان‌زای حاصل از گوشت را در بدن خود افزایش می‌دهد. این موضوع در شکل [۱] به‌طور خلاصه ترسیم شده است.

بدیهی است در صورتی که فرد سیگاری از نظر ژنتیکی نیز دارای آنزیم‌های CYP پرکار باشد، خطر سرطان‌زایی گوشت سرخ شده برای او بسیار بیشتر می‌شود. در پژوهشی که در هاوایی بر روی ۳۴۹ بیمار مبتلا به سرطان روده بزرگ و ۴۶۷ نفر فرد سالم انجام شد مشخص شده است که در افراد سیگاری که از نظر ژنتیکی نیز مستعد بوده‌اند (CYP پرکار داشتند) مصرف گوشت قرمز سرخ شده، خطر ابتلا به سرطان روده بزرگ را نزدیک به ۹ برابر افزایش می‌دهد (۴۰).

بنابراین، معقول است که افراد سیگاری، گوشت را حتی المقدور به‌صورت پخته در رژیم غذایی خود به‌کار ببرند، خطراتی که از طریق مصرف گوشت سرخ شده ایجاد می‌شود، به دلایل مذکور برای همه افراد جامعه، حتی غیرسیگاری‌ها وجود دارد و مصرف گوشت به‌صورت پخته یک توصیه عمومی است ولی عواملی مانند زمینه‌های ژنتیکی و مصرف سیگار، توجه به آن را ضروری‌تر می‌سازند.

۲ - کافتین فعالیت برخی از انواع آنزیم‌های CYP را بیشتر می‌کند. بر اساس آزمایش‌هایی که در این

زمینه انجام شده است حتی در نوزادان ۶ ماهه نیز با تجویز خوراکی کافین، فعالیت انواعی از CYPها افزایش می‌یابد (۲۹). از این اندازه‌گیری‌ها برای یافتن روش‌هایی جهت ارزیابی فعالیت آنزیم‌های CYP نوزادان استفاده شده است. کافین به‌طور طبیعی در نوشیدنی‌هایی مانند قهوه و چای یافت می‌شود. بنابراین مصرف هم‌زمان سیگار با کافین خطرناک بوده و باید از آن پرهیز شود.

۳ - ویتامین C (اسید آسکوربیک) موجب می‌شود غلظت نیکوتین در خون افراد سیگاری کاهش یابد. بر خلاف دو نوع ماده قبل که از طریق اثر بر عملکرد آنزیم‌های کبدی بر پاک‌سازی نیکوتین اثر مخرب می‌گذاشتند، ویتامین C بر کلیه‌ها اثر گذاشته و با افزایش دفع نیکوتین از طریق ادرار پاک‌سازی نیکوتین را تسریع می‌کند (۴۱).

۴ - آب گریپ فروت به شدت از عمل فعال‌سازی آنزیم‌های CYP جلوگیری می‌کند (۴۲) و مانع تغییر شیمیایی نیکوتین به‌وسیله آنزیم‌های کبدی CYP می‌شود (۴۳) پژوهشگران نشان داده‌اند که این خاصیت آب گریپ فروت ناشی از وجود تنها یک ماده خاص در آن نیست بلکه مجموعه‌ای از ترکیبات، به همراه هم موجب آن می‌شوند. از جمله این ترکیبات می‌توان از مواد زیر نام برد:

فورانوکومارین‌ها (Furanocoumarines) 6',7' - دی‌هیدروکسی کسی برگاموتین (6',7'-di hydroxybergamottin) و برگاموتین (Bergamottin) (۴۶ - ۴۴). آب گریپ‌فروت به‌دلیل اثر بازدارندگی بر آنزیم‌های CYP در عملکرد بسیاری از داروها در بدن نیز تاثیر دارد (۴۸، ۴۷).

۵- برخی از انواع افزودنی‌های غذایی و خوراکی نیز بر پاک‌سازی نیکوتین از طریق کبد نقش موثری دارند. منتول (Menthol) یکی از این افزودنی‌هاست. این ماده عمدتاً به‌عنوان طعم‌دهنده به مواد غذایی، خمیر دندان‌ها و محتویات سیگار اضافه می‌شود تا طعم آن‌ها را مطلوب‌تر کند. پژوهش‌ها نشان داده‌اند که منتول می‌تواند از انجام بخش مهمی از فرایند پاک‌سازی نیکوتین به‌وسیله CYP‌های کبدی جلوگیری کند (۴۹). مصرف سیگارهای منتول‌دار، پاک‌سازی کبدی نیکوتین را مختل می‌کند: هنگامی که پاک‌سازی نیکوتین در فردی که سیگار منتول‌دار می‌کشد با فردی که سیگار بدون منتول مصرف می‌کند مقایسه شود، اثر بازدارندگی آن بر پاک‌سازی نیکوتین مشاهده می‌گردد (۵۰). چنین سیگارهایی اگرچه حس رضایت‌بخش مصرف سیگار را، به مدت بیشتری حفظ می‌کنند، اما صدمات بیشتری به بدن می‌رسانند.

۶- ترکیبات اکسیدکننده، موادی هستند که برای سلامتی خطرناک هستند. آن‌ها می‌توانند ترکیب شیمیایی مواد بدن را به‌طور نادرست تغییر دهند. مصرف سیگار به دو صورت می‌تواند باعث افزایش مقدار مواد اکسیدکننده در بدن شود: اول آن که دود سیگار خود حاوی مواد اکسیدکننده است که از طریق استنشاق وارد خون می‌شوند دوم آن که ترکیباتی در دود سیگار وجود دارد که پس از ورود به بدن واکنش‌هایی ایجاد می‌کنند که نتیجه آن‌ها تولید مواد اکسیدکننده است. یکی از نمونه‌های آن متیل‌آمین دود سیگار است. این ماده سمی پس از ورود به خون در اثر عمل «آنزیم

۷- آمین اکسیداز» موجود در خون سه ماده سمی فرم آلدهید، آمونیاک و پراکسید هیدروژن (آب اکسیژنه) را می‌سازد (۵۲، ۵۱). پراکسید هیدروژن به‌دلیل خاصیت اکسیدکنندگی قوی خطرناک است. مصرف خوراکی‌هایی که دارای ترکیبات ضداکسیدکنندگی (آنتی‌اکسیدان) هستند باعث کاهش اثر ترکیبات اکسیدکننده می‌شود. آشکار است که ضرورت مصرف این خوراکی‌ها برای افراد سیگاری بسیار بیشتر است. ویتامین‌های E، A و C از انواع ترکیبات آنتی‌اکسیدان هستند و در سبزی‌ها و میوه‌های تازه وجود دارند. دانشمندان نشان داده‌اند که سیگار کشیدن موجب افزایش احتمال اشتباه خاصی در تقسیم سلولی می‌شود (جابه‌جایی کروماتیدهای خواهری Sister Chromatide Exchange) و ویتامین A می‌تواند از این ضایعه جلوگیری کند (۵۳). هم‌چنین مصرف ویتامین‌های E و C از ضایعه‌ای که در یک نوع از گلبول‌های سفید خون افراد سیگاری رخ می‌دهد (کوچک شدن هسته لنفوسیت‌ها) جلوگیری می‌کند (۵۴). این اثرات به نقش آنتی‌اکسیدانی این ویتامین‌ها مربوط است (۵۵). همان‌طور که پیشتر نیز گفته شد مصرف ویتامین C به‌دلیل افزایش دفع ادراری نیکوتین نیز برای افراد سیگاری مفید است.

۷- صرف نظر از نوع غذایی که در هر وعده غذا مصرف می‌شود، پس از هر وعده غذایی شدت پاک‌سازی نیکوتین از خون فرد سیگاری افزایش نشان می‌دهد (۵۶). در واقع پس از هر وعده غذایی به‌دلیل انجام فرآیندهای جذب غذا، جریان خون در کبد بیشتر از پیش می‌شود.

امکانات و اقدامات درمانی و اجتماعی را به خود اختصاص می‌دهند. به همین جهت دقت در رژیم غذایی افراد سیگاری نه تنها از نظر فردی بلکه از جنبه اجتماعی نیز نتایج سودمندی به همراه خواهد داشت.

بر اساس مطالعات دانشمندان مصرف خوراکی‌هایی مانند انواع میوه‌ها و سبزی‌های تازه به دلیل وجود مواد آنتی‌اکسیدان نظیر ویتامین‌های E، A و C برای فرد سیگاری بسیار ضروری‌تر از افراد دیگر است. مصرف هم‌زمان نوشیدنی‌هایی مانند چای و قهوه که حاوی تئین و کافئین هستند موجب تخریب در پاک‌سازی نیکوتین از خون فرد سیگاری می‌شود. به‌جای آن آب گریپ فروت اثر چشمگیری بر پاک‌سازی نیکوتین از خون دارد.

علاوه بر این احتمال خاصیت بیماری‌زا گوشت سرخ شده برای فرد سیگاری بسیار بیشتر از افراد دیگر است و در این مورد بهترین توصیه مصرف گوشت به‌صورت پخته است.

مطالعات بر روی اثر رژیم غذایی بر سلامتی افراد سیگاری ادامه دارد و هر روزه اطلاعات جدیدی بر آنها افزوده می‌شود.

■ تقدیر و تشکر

از دانشگاه تهران، شرکت دخانیات ایران، وزارت علوم، تحقیقات و فناوری و سازمان مدیریت و برنامه‌ریزی کشور به منظور تصویب طرح «نقش تغذیه، داروها و عوامل محیطی در تعدیل آسیب‌های ناشی از دود سیگار به سلامتی انسان» تقدیر و تشکر می‌شود. این مقاله بخشی از طرح فوق است.

به‌همین دلیل ساده سرعت پاک‌سازی نیکوتین از خون نیز افزایش می‌یابد. زیرا سلول‌های کبدی فرصت تماس بیشتری با جریان خون و جذب مولکول‌های نیکوتین آن می‌یابند. پژوهشگران نشان داده‌اند که پاک‌سازی نیکوتین پس از صرف غذا به تدریج افزایش می‌یابد و ۳۰ تا ۶۰ دقیقه پس از پایان وعده غذایی به حداکثر می‌رسد. در این هنگام جریان خون کبدی نیز حدود ۳۰ درصد بیشتر می‌شود (۵۶،۵۷). بنابراین، توصیه می‌شود تا یک ساعت پس از صرف غذا سیگار مصرف نشود.

■ نتیجه‌گیری

به دلیل وجود نیکوتین و مواد سمی گوناگون در دود سیگار، افراد سیگاری و اطرافیان آن‌ها بسیار بیشتر از دیگر افراد جامعه در معرض بیماری‌ها هستند. تغذیه و کیفیت آن، بر روی آثار سوء سیگار بر سلامتی موثر است. برخی ترکیبات موجود در مواد غذایی با ترکیبات جذب شده از دود سیگار در بدن و از راه‌های بیوشیمیایی تداخل می‌کنند. نتیجه این است که مصرف برخی مواد غذایی همراه با سیگار برای سلامتی فرد سیگاری مفید و مصرف برخی دیگر، مضر است. به همین دلیل آگاهی فرد سیگاری از چگونگی تداخل اثر غذا و سیگار در بدن، به او کمک می‌کند تا نوع غذا یا زمان سیگار کشیدن را به درستی انتخاب کند. نتیجه آن، پیشگیری از ابتلا زودرس به انواع بیماری‌هایی است که سلامت او را تهدید می‌کنند. امروزه بیماری‌هایی که مستقیماً از کشیدن سیگار ناشی می‌شوند بخش عمده‌ای از

1. Balfour DJ. The neurobiology of tobacco dependence: a commentary. *Respiration* 2002; 69:7-11.
2. Waldum HL. Nilsen OG. Nelsen T. Rorvik H. Syversen U. Sandvik AK. Hagues OA. Torp SH. Brenna E. Long Term Effects of Inhaled Nicotine. *Life Sci* 1996; 16:1339-1346.
3. Ashakumary L. Vijayammal PL. Lipid Peroxidation in Nicotine treated rats. *J Environ Monit* 1996; 1: 283-290.
4. Dani JA. Heinemann S. Molecular and Cellular Aspect of Nicotine Abuse. *Neuron* 1996; 16: 905-908.
5. Benowitz NL. Jacob P. Nicotine renal excretion rate influences nicotine intake during cigarette smoking. *J Pharmacol Exp Ther* 1985; 234:153-155.
6. Murphy PJ. Enzymatic oxidation of nicotine to nicotine 1₋₍₅₋₎ iminium ion. A newly discovered intermediate in the metabolism of nicotine. *J Biol Chem*. 1973; 248: 2796-2800.
7. Deniz Yildiz. Nicotine, its metabolism and an overview of its biological effects. *Toxicol* 2004; 43:619-632
8. Benowitz NL. Jacob P. Metabolism of nicotine to cotinine studied by a dual stable isotope method. *Clin Pharmacol Ther* 1994; 56:483-493.
9. Benowitz NL. Jacob P. Fong I. Gupta S. Nicotine metabolic profile in man: comparison of cigarette smoking and transdermal nicotine. *J Pharmacol Exp Ther* 1994; 268:296-303.
10. Hukkanen J. Jacob P. Benowitz NL. Metabolism and Disposition Kinetics of Nicotine. *Pharmacol Rev* 2005; 57:79-115
11. Cashman JR. Park SB. Yang ZC. Metabolism of nicotine by human liver microsomes: stereoselective formation of trans-nicotine N₂-oxide. *Chem Res Toxicol* 1992; 5:639-646.
12. Byrd GD. Chang KM. Greene JM. Evidence for urinary excretion of glucuronide conjugates of nicotine, cotinine and trans-3_{-(4-hydroxycotinine)} in smokers. *Drug Metab Dispos* 1992; 20:192-197
13. Crooks PA. Godin CS. N-Methylation of nicotine enantiomers by human liver cytosol. *J Pharm Pharmacol* 1988; 40:153-154.
14. Neurath GB. Orth D. Pein FG. Detection of normicotine in human urine after infusion of nicotine, in *Effects of Nicotine on Biological Systems* (Adlkofer F and Thurau K eds); 1991: 45-49.
15. Brandange S. Lindblom L. The enzyme "aldehyde oxidase" is an iminium oxidase. Reaction with nicotine delta 1₋₍₅₋₎ iminium ion. *Biochem Biophys Res Commun* 1979; 91:991-996.
16. Peterson LA. Trevor A. Castagnoli N. Stereochemical studies on the cytochrome P-450 catalyzed oxidation of (S)-nicotine to the (S)-nicotine delta 1₋₍₅₋₎-iminium species. *J Med Chem* 1987; 30:249-254.
17. Oscarson M. Genetic polymorphisms in the cytochrome P450 2A6 (CYP2A6) gene: implications for interindividual differences in nicotine metabolism. *Drug Metab Dispos* 2001; 29:91-95.
18. Nakajima M. Kuroiwa Y. Yokoi T. Interindividual differences in nicotine metabolism and genetic polymorphisms of human CYP2A6. *Drug Metab Rev* 2002; 34:865-877.
19. Xu C. Goodz S. Sellers EM. CYP2A6 genetic variation and potential consequences. *Adv Drug Deliv Rev* 2002; 54:1245-1256.
20. Yamano S. Tatsuno J. Gonzalez FJ. The CYP2A3 gene product catalyzes coumarin 7-hydroxylation in human liver microsomes. *Biochemistry* 1990; 29:1322-1329.

یادآوری: علاقمندان به استفاده از تمام منابع این مطلب می‌توانند با دفتر نشریه رازی تماس بگیرند.