

مجله پزشکی دانشگاه علوم پزشکی تبریز
سال سی و پنجم (۱۳۸۰)، شماره ۵۱، صفحه ۵۹

تظاهرات و اثرات سیگار روی پوست و تغییرات بافت الاستیک در سیگاریها

دکتر فریده گلروشان^۱ دکتر شهلا بابائی نژاد^۲ دکتر شهلا تلقینی^۳
دکتر احد رازی^۴ دکتر نسرین عبادی^۵

خلاصه

زمینه و اهداف: اثر سیگار روی بیماریهای داخلی مثل سرطان، بیماریهای قلبی و عروقی و بیماریهای ریوی کاملاً شناخته شده است اما تظاهرات پوستی همراه با مصرف سیگار ناشناخته بوده و کمتر مطالعه شده است اگرچه عوارض پوستی سیگار به اندازه اثرات داخلی آن خطرناک نیست ولی به علت تغییراتی که در ظاهر شخص به وجود می آورد مهم است.

روش بررسی: در این مقاله اثرات شناخته شده سیگار در روی پوست مرور کرده و بررسی تحقیقی خود را در روی تغییرات بافت الاستیک افراد سیگاری گزارش می کنیم. در بیوپسی پوستی از قسمت داخلی بازوی ۱۰ مرد ۶۰ ساله سیگاری انجام و با ۱۰ مرد غیر سیگاری هم سن مقایسه شده است.

یافته ها: تعداد و ضخامت فیبرهای الاستیک در افراد سیگاری در مقایسه با گروه کنترل مشخصاً افزایش یافته است. در سیگاریها فیبرهای الاستیک پهن تر و خرد شده تر بوده و به شدت پوست غیرسیگاریها رنگ نمی گیرد.

نتیجه گیری: ماتغییرات بافت الاستیک پوست نواحی غیر معرض تماس نور خورشید را در سیگاریهای قهار نشان دادیم. برای به حداقل رسیدن اثرات نور خورشید در روی پوست، تمام بیوپسی های انجام شده از نواحی غیر معرض تماس نور خورشید یعنی از قسمت داخلی بازوی افراد سیگاری برداشته شد و با نمونه بیوپسی شده از پوست افراد کنترل با شرایط یکسان از نظر سن، جنس و محل بیوپسی که سیگاری نبودند مقایسه گردید.

کلید واژه ها: پوست، سیگار، بافت الاستیک

مقدمه

سیگار تنها علت قابل پیشگیری مرگ و میر در دنیا بوده و سالانه مسوول مرگ بیش از چهار صد هزار تن در ایالات متحده و سه میلیون مرگ در دنیا می باشد (۱ و ۲). مصرف سیگار قویاً با سرطان ریه، آمفیزم، برونشیت مزمن، حمله قلبی، شوک و مرگ ناگهانی، بیماریهای عروق محیطی، آنوریسم آئورت و سایر بیماریهای خطرناک و سایر سرطانها توأم می باشد. تظاهرات پوستی کمتر مورد توجه قرار گرفته و اولین بار در سال ۱۸۵۶ توسط Solly به صورت رنگ پوست زرد رنگ پریده و

- ۱- استادیار پوست بیمارستان هفتم تیر دانشگاه علوم پزشکی تبریز - نویسنده رابط
- ۲- استاد یار پوست بیمارستان عفتم تیر دانشگاه علوم پزشکی تبریز
- ۳- استادیار آسیب شناسی بیمارستان امام خمینی دانشگاه علوم پزشکی تبریز
- ۴- استاد پزشکی قانونی و پوست بیمارستان هفتم تیر دانشگاه علوم پزشکی تبریز
- ۵- متخصص پوست

شواهد کلینیکی و تجربی نشان داده که مصرف سیگار ریسک نکروز ایسکمیک در جراحی Flap پوستی را افزایش می‌دهد اما پاتوژنز آن هنوز معلوم نشده است. جهت تفسیر این مشاهدات باید اثرات بالقوه و مخرب و مکانیسم عمل نیکوتین بررسی شود. ملاحظه شده که تزریق عضلانی نیکوتین به مقدار 4 mg/kg دو بار در روز به مدت ۴-۵ هفته سبب کاهش جریان خون مویرگی در Flap پوستی و همچنین سبب کاهش طول مدت حیات در Flap نمونه‌های آزمایشگاهی می‌شود. همچنین تزریق نیکوتین باعث افزایش حدود $1/6$ برابر نوراپی نفرین در Flap در مقایسه با گروه کنترل که سرم نمکی دریافت کرده‌اند، شده است. افرادی که روزانه بیش از یک بسته سیگار می‌کشند ۳ برابر افراد عادی دچار نکروز پیوند پوستی Flap و یا گرافت تمام ضخامت می‌شوند (۶).

پدیده رینود:

پدیده رینود، اسپاسم عروقی متناوب و قابل برگشت در شریانهای کوچک در اندامها می‌باشد. این پدیده ممکن است ایدیوپاتیکی بوده و به نام بیماری رینود گفته می‌شود و یا ثانویه به بیماریهایی مثل بیماریهای عروقی، کلاژن و اسکولر، بیماریهای خونی و نیز به علت تماسهای شغلی یا دارویی باشد. افرادی که پدیده رینود دارند باید از مصرف سیگار خودداری کنند زیرا نیکوتین باعث اسپاسم عروق خونی می‌شود. در طی بررسیهایی معلوم شده است که با مصرف سیگار جریان خون داخل سلولی بافت پوست کاهش قابل ملاحظه‌ایی دارد (۷).

ترومبوآنژیئیت ابلیتران یا بیماری بورگر:

یک بیماری التهابی انسدادی سگمانی در شریانهای کوچک و متوسط و وریدهاست: علت ترومبو آنژیئیت ابلیتران ناشناخته است ولی تمام بیمارانی که دچار این عارضه هستند سیگاری بوده و گاه با قطع سیگار این سندرم نیز تخفیف می‌یابد. بیماری بورگر در مردان جوان سیگاری ۲۵-۴۰ ساله دیده می‌شود و با افزایش مصرف سیگار در بین خانمها شیوع بیماری بورگر نیز در آنها افزایش یافته است (۷-۸).

پسوریازیس:

گرچه رابطه بین مصرف سیگار و پسوریازیس چندان قوی نیست ولی مطالعات متعدد همراهی واضحی را نشان می‌دهد. در یک مطالعه در جستجوی ریسک فاکتورهای عروق کرونر چنین به دست آمده است که مصرف سیگار اختصاصاً توأم با افزایش شیوع پسوریازیس می‌باشد ولی با افزایش مصرف سیگار شیوع پسوریازیس کاهش می‌یابد افزایش شیوع پسوریازیس توأم با مصرف سیگار در بین زنان بیشتر است. در طی مطالعاتی که برای

پرچین و چروک در پوست سیگاریها شرح داده شده، بعدها اثرات مستقیم بین چین و چروک صورت و سیگار نشان داده شده است. آگاهی از اثرات پوستی سیگار مهم است و شاید بدینوسیله بتوان بیمار را از خطرات مصرف سیگار آگاه کرد به علاوه در آن دسته از افراد که به وضع ظاهری بیش از آسیبهایی داخلی اهمیت می‌دهند به ترک سیگار می‌انجامد. هدف از این مقاله، مروری بر اثرات شناخته شده سیگار روی پوست و ارزیابی غیر طبیعی شدن نسج الاستیک پوست در نواحی غیر معرض تماس نور خورشید در سیگاریهای قهار می‌باشد. با توجه به رواج مصرف سیگار در جامعه و همچنین اهمیت روانی - اجتماعی پوست شاید انتقال این اطلاعات به جامعه گامی در راه کاهش مصرف سیگار باشد (۲).

عوارض بالینی سیگار بر روی پوست

اثر سیگار در تأخیر بهبود زخم: همراهی مصرف سیگار و تأخیر در بهبود جراحات دیر زمانی است که در تجارب بالینی شناخته شده است. محتویات سمی سیگار مخصوصاً نیکوتین، منواکسید کربن و هیدروژن سیانید مطرح کننده مکانیسمهای بالقوه‌ای است که ممکن است دخیل باشند. نیکوتین یک عامل انقباض عروقی است که جریان خون و تغذیه پوست را کاهش می‌دهد و در نتیجه ایسکمی بافتی و تأخیر در ترمیم جراحات بافتی پیش می‌آید.

نیکوتین چسبندگی پلاکتها را نیز افزایش داده و شانس انسداد ترومبوتیک در عروق کوچک و ایسکمی بافتی را افزایش می‌دهد. علاوه بر این تکثیر گلبولهای قرمز خون، فیبروبلاستها و ماکروفاژها به وسیله نیکوتین کاهش می‌یابد. منواکسید کربن سبب کاهش انتقال اکسیژن و کاهش متابولیسم آن می‌شود در حالی که هیدروژن سیانید سیستم آنزیمی ضروری جهت متابولیسم اکسیداتیو و انتقال اکسیژن در سطح سلول را کم می‌کند (۳).

از نظر بالینی، در سیگاریها بهبود ضایعات ناشی از ضربه و اعمال جراحی آهسته‌تر است. نشان داده شده که مصرف یک نخ سیگار می‌تواند به مدت بیش از ۹۰ دقیقه سبب انقباض عروقی شود. همینطور پس از مصرف یک سیگار جریان خون در انگشت شست دست تا ۲۴٪ و پس از دو سیگار تا حدود ۲۹٪ کاهش می‌یابد: مصرف سیگار به مدت ۱۰ دقیقه فشار اکسیژن بافتی را به مدت بیش از یک ساعت کاهش می‌دهد و اگر روزانه یک بسته سیگار مصرف شود فرد مذکور بخش اعظم آن روز را هیپوکسیک خواهد بود (۴ و ۵).

نکروز پیوند پوستی (Flap) در اثر نیکوتین:

۲- نمای لاغر صورت توأم با نمایش برجسته استخوانهای زیرین
۳- ظاهر آتروفیک کمی پیگمانته و کدر پوستی
۴- یک چهره پر خون پرتقالی ارغوانی یا قرمز
پوست سیگاری با عوامل محیطی دیگر مثل تماس با نور خورشید، سن، تغییر وزن و وضعیت اجتماعی تغییر نمی‌یابد. در طی یک بررسی چنین نتیجه گرفتند که نورخورشید در مقایسه با سیگار خطر بیشتری در ایجاد چروک پوستی دارد و زمانی که این دو واقعه توأم اتفاق افتد اثرات آنها بر روی پوست چندین برابر است. دریک فرضیه دیگر ارزیابی چین و چروک پوستی در رابطه با سیگار گفته شده که زنان بیشتر از مردان مستعد چروک پوستی در اثر سیگار می‌باشند (۱۷-۱۳).

اسکوآموس سل کارسینوما (S.C.C): تعدادی از محققین دریافته‌اند که نسبت قابل ملاحظه‌ای از افراد سیگاری در مقایسه با افراد غیرسیگاری دچار کراتوآکانتوم می‌شوند. بررسی بیماران با S.C.C پوستی و با در نظر گرفتن دیگرمتغیرها مثل تماس با آفتاب چنین به نظر می‌رسد که همراهی مهمی بین مصرف سیگار و S.C.C وجود دارد. علت آنکه افراد سیگاری در خطر ابتلا به S.C.C هستند احتمالاً به دلیل اثرات ایمونوساپرسیو سیگاری می‌باشد. همچنان که در افراد ایمون ساپرس شیوع S.C.C بیشتر است. برخی از محققین عقیده دارند که مصرف سیگار مستقیماً روی پوست یک اثر کارسینوژن دارد و این اثر با تعداد سیگارهای مصرفی و مدت مصرف سیگار ارتباط مستقیم دارد (۱۸).

سرطان آنوزنیال:

ریسک ابتلا به سرطان پنیس در افراد با مصرف بیش از ۱۰ عدد سیگار روزانه ۲/۲۲ برابر در مقایسه با افراد غیر سیگاری است. همچنین در بین زنان با کانسراُنوس درصد سیگارها زیاد است، خطر ابتلا به کانسراُنوس با مصرف سیگار به میزان ۷/۷ برابر افزایش می‌یابد (۱۹).

سرطان لب:

عموماً در ضایعات دیس پلاستیک و یا بدخیم لب، نورخورشید و تماس با نیکوتین به عنوان فاکتورهای مهم در نظر گرفته می‌شود. اغلب مطالعات نشان داده‌اند که مصرف سیگار می‌تواند یک خطر جدی باشد، زمانی که دو عامل توأم وجود داشته باشد خطر ابتلا بیشتر است. در یک آمار نشان داده‌اند که ۸۰٪ افرادی که دچار کانسر لب می‌شوند سیگاری می‌باشند (۱۹).

لکوپلاکی:

بررسی اثرات الکل بر روی پسوریازیس به عمل آمده بود سؤالاتی نیز در مورد سیگار مطرح شده است. همراهی پسوریازیس با مصرف الکل ثابت شده ولی با مصرف سیگار هیچ رابطه خاصی پیدا نشده است. در مطالعه دیگر رابطه بین تعداد سیگارهای مصرفی روزانه و ریسک ایجاد پسوریازیس دیده می‌شود و آنان که روزانه بیش از ۲۰ عدد سیگار می‌شکند در بالاترین ریسک ایجاد پسوریازیس قرار دارند (۱۰-۹).

پسوریازیس پوستولرکف دست و پا (P.P.P):

گرچه عده‌ای پالموپلانترپوستولوزیس را به عنوان یک گونه پوستولوزیس یا زیرگروه آن در نظر می‌گیرند ولی عقیده عمومی بر این است که یک پدیده جداگانه می‌باشد. دریک مطالعه بر روی ۲۱۶ بیمار با (PPP) و ۶۲۶ نفر با درماتوزهای دیگر به عنوان شاهد معلوم شد که ۸۰٪ از بیماران PPP در شروع بیماری سیگاری بودند درحالی که در گروه کنترل تنها ۳۶٪ سیگاری بودند و چنین نتیجه گرفته شد که خطر نسبی PPP در افراد سیگاری ۷/۲ برابر افراد غیر سیگاری است (۱۱-۱۲).

چین و چروک پوستی (Wrinkles): تابش اشعه اولتراویوله مهمترین فاکتور خارجی است که سبب پیری زودرس پوست می‌شود. باد، گرما و سیگار از دیگر فاکتورهای شایع محیطی است که می‌تواند پیری زودرس پوستی ایجاد کند. ارتباط کشیدن سیگار و چین و چروک از سال ۱۸۵۶ مورد توجه بوده است. به عنوان مثال کسانی که روزانه حداقل ۱۰ سیگار به مدت ۱۰ سال مصرف نمایند به وضوح دارای چین و چروک عمیقتری خواهند شد. پوست سیگارها به شکل رنگ پریده کدر و چروکدار توصیف شده است. در بین زنان ۳۵-۸۴ ساله ۷۹٪ سیگارها و ۱۹٪ غیرسیگارها دارای پوست سیگاری هستند. چین و چروک واضح پوستی در تمام گروههای سنی، جنسی و تماس با نورخورشید در بین سیگارها بسیار شایعتر از غیر سیگاری ها می‌باشد. همچنین چین و چروک با افزایش تعداد سیگار و سالهای مصرف آن افزایش می‌یابد. در برخی از گزارشها چنین نتیجه گرفته شده است که مصرف سیگار بیشتر از تماس با نور خورشید سبب بروز چروک پوستی می‌شود. در یک مطالعه همراهی واضحی از عادت مصرف سیگار و چروک پوستی در زنان مشاهده نشد. این اختلاف احتمالاً در رابطه با عدم تماس با آفتاب و مصرف کرمهای صورت می‌باشد. معیارهای صورت سیگاری (smokers face) به صورت یک یا چند مورد از نکات زیر تعریف شده است.

۱- خطوط واضح یا چین و چروک پوستی

نمونه‌های بیوپسی پوستی با Punch به قطر ۴ میلی متر از قسمت غیرقرارگرفته در معرض نور خورشید یعنی از قسمت داخلی بازوی مردان برداشته شد و تمام نمونه‌ها در محلول بوون تثبیت و به مرکز آسیب‌شناسی ارسال شدند. بعد از برش نمونه‌ها رنگ‌آمیزی به دو روش هماتوکسیلین - ائوزین (HE) و وروهوف صورت گرفت. به علت نبودن آنتی بادی اختصاصی جهت رنگ‌آمیزی الیاف الاستیک، مطالعه ایمونوفلورسانس امکان پذیر نشد. مطالعه با میکروسکوپ الکترونی نیز به علت نبودن میکروسکوپ الکترونی در این مرکز انجام نشد.

نتایج

در رنگ‌آمیزی H.E. الیاف الاستیک و الیاف کلاژن تقریباً مشابه رنگ گرفته و ارزیابی تغییرات آنها بسیار مشکل می‌نمود ولی در رنگ‌آمیزی وروهوف الیاف الاستیک به رنگ تیره مایل به سیاه و بقیه به رنگ روشن‌تر بوده و تغییرات الیاف الاستیک کاملاً مشهود بود.

یک الاستوز نسبی در درم تمام افراد سیگاری دیده می‌شود و فیبرهای الاستیک بالغ (mature) با تعداد بیشتر، بهتر و خرد شده‌تر از افراد غیر سیگاری می‌باشد. شبکه الاستیک سطحی در درم پایبلی در هر دو گروه مشابه به نظر می‌رسد.

در افراد سیگاری سطح نسبی اشغال شده توسط فیبرهای الاستیک و تعداد الیاف الاستیک در واحد سطح در مقایسه با افراد غیر سیگاری افزایش دارد. سطح نسبی اشغال شده توسط فیبرهای ظریف عمود بر محل اتصال درم و اپی درم (D.E.J) و شبکه الاستیک قوسی تفاوت چندانی نشان نمی‌دهد: ضخامت نسبی درم نیز در این دو گروه مشابه به نظر می‌رسد (۲۲). (شکل ۱ و ۲)

متأسفانه به دلیل عدم دسترسی به آنتی بادی لازم جهت رنگ‌آمیزی الیاف الاستیک، بررسی ایمونوفلورسانس میسر نشد. همچنین مطالعه نمونه‌ها با میکروسکوپ الکترونی به علت در دسترس نبودن میکروسکوپ الکترونی مقدور نشد. جهت مقایسه عینی یک تصویر پاتولوژیک از یک نمونه سیگاری و تصویر مشابه از یک نمونه غیرسیگاری ارائه شده است که اختلاف الیاف الاستیک را نشان می‌دهد.

عبارت از یک لکه سفید مخاطی که به آسانی کنده نمی‌شود، دندانهای نامرتب، گزش دندان و مصرف سیگار نقش مهمی در ایجاد آن دارد. لکوپلاکی در افراد ۵۰-۷۰ ساله دیده می‌شود: در مردان کمی بیشتر از زنان و شیوع آن ۳-۱ درصد براساس دفعات و نوع تنباکوی در مصرفی متفاوت است مصرف کنندگان پپی، لکوپلاکی در کام و روی زبان و در مصرف کنندگان سیگار گرفتاری کام دیده می‌شود.

اریتروپلازی و سرطان دهان:

اریتروپلازی یک لکه قرمز سطوح مخاطی است که اغلب نشانگر یک S.C.C غیر مهاجم یا S.C.C مهاجم مخاط دهان می‌باشد. ضایعات مشابه در دیگر سطوح مخاطی نیز دیده می‌شود، این حالت اغلب در مردان ۷۰-۵۰ ساله و در مصرف کنندگان تنباکو و الکل دیده می‌شود: ریسک ابتلا به S.C.C دهان در مصرف کنندگان تنباکو در مقایسه با افراد غیر سیگاری ۲ تا ۴ برابر افزایش می‌یابد این ریسک در افراد سیگاری که شدیداً الکلی هستند به میزان ۱۵ برابر افزایش می‌یابد (۲۰ و ۷).

مواد و روش تحقیق

برای انجام این بررسی از میان افراد سالم بیست نفر را انتخاب نمودیم. (ده نفر سیگاری و ده نفر غیر سیگاری) مردان بین ۷۰-۵۰ ساله در شرایط شغلی مشابه که تقریباً همگی کشاورز بودند و هیچ نوع بیماری خاصی نظیر فشار خون، دیابت یا بیماریهای بافت همبند نداشتند و همه این افراد منکر مصرف داروهای نظیر دی پنی‌سیلین، کورتیکو استروئید و کلشی سین بودند که بافت همبند را تحت تأثیر قرار می‌دهند.

افراد سیگاری حداقل ۱۰ سال سابقه مصرف سیگار به تعداد بیش از ۱۰ عدد در روز داشتند تهیه این بیست نمونه آسان نبود زیرا با وجود اینکه روزانه حداقل ۱۵۰ بیمار به درمانگاه پوست بیمارستان هفتم تیر مراجعه کردند و اکثر این عده به ویژه آقایان سیگاری بودند ولی کسانی که شرایط سنی، جنسی و شغلی تعیین شده را داشته و سابقه هیچ بیماری خاصی نداشتند و عارضه پوستی آنها که باعث مراجعه آنها به درمانگاه پوست گردیده تأثیری در نتایج آسیب‌شناسی این بررسی نداشت و از بین این افراد کسانی که اجازه نمونه برداری از پوست سالم خود را دادند، بسیار کم بودند (۲۱).

شکل ۱، نمای سیتولوژیک از یک نمونه غیر سیگاری

شکل ۲، نمای سیتولوژیک از یک نمونه سیگاری

داشتند که مصرف روزانه بیست عدد سیگار به مدت بیش از ۴۰-۳۰ سال داشتند.

تغییرات بافت الاستیک در افراد سیگاری برخلاف پوست پیر و آسیب دیده از نور خورشید (solar - elastosis) در ناحیه درم پاپیلری مشاهده نمی‌شود.

در الاستوزنوری الاستوز در نواحی درم رتیکولر درم پاپیلر همزمان وجود دارد و ناحیه‌ای به نام grenz zone بین درم و اپی درم دیده می‌شود و علاوه بر اینکه تغییرات شدیدتر از پوست سیگاریها است، رشته‌های الاستیک به مواد آمورف تغییر شکل می‌یابند. توضیح برای این تفاوت محل تغییرات در درم احتمالاً مربوط به پخش عروقی مواد توکسیک حاصل از سیگار باشد.

برداشته شده و با نمونه‌های گروه کنترل با شرایط سنی و جنسی و شغلی مشابه غیر سیگاری مقایسه شدند: سطح کلی اشغال شده توسط فیبرهای الاستیک در درم افراد سیگاری در مقایسه با افراد غیر سیگاری تقریباً ۱۰٪ افزایش نشان می‌دهد. این افزایش سطح با افزایش تعداد و افزایش پهنای فیبرها مربوط بوده و خرد شدن فیبرها در افراد سیگاری بیشتر از افراد غیر سیگاری می‌باشد.

با وجود افزایش مقدار بافت الاستیک در افراد سیگاری ضخامت درم تغییر محسوسی نشان نمی‌دهد. اختلافی که در شدت تغییرات بافت الاستیک در افراد مختلف دیده می‌شود احتمالاً در رابطه با طول مدت و تعداد سیگارهای مصرفی می‌باشد زیرا شرایط ما جهت گرفتن نمونه‌ها مصرف سیگار روزانه ده عدد به مدت حداقل ۱۰ سال بود در حالی که در بین این عده افرادی وجود

References:

- Centers for Diseases Control and Prevention. Cigarette smoking attributable mortality and years of potential life lost -United State, 1990. MMWR 1993; 42: 645-9.
- Peto R, Lopez AD, Boreham J. Mortality from tobacco in developed countries: indirect estimation from national statistics. Lancet 1992; 339:1268-78.
- Silverstein P. Smoking and wound healing. Am J- Med. 1992; 15:93(LA),P: 225 - 245.
- Adrichem LN, Hoviou SE, Strik R. Acute effects of cigarette smoking on micro circculation of the thumb. Br - J.p last Surg 1992; 45: 9-11.
- Jensen JA, Goodson WH, Hopf HW. Cigarette smoking decreases tissue oxygen'. Arch Surg 1991; 126: 1131-4.
- Goldminz D, Bennett RG. Cigarette smoking and flap and full thickness graft necrosis Arch - Dermatol - 1991;127(7): 1.12 - 5.
- Fitzpatric Thomas B. Dermatology in General Medicine'V:I, MCGraw - Hill Inc. 1993; p: 816-837,1587.
- Rook, Wilkinson, Ebling's Textbook of Dermatology 5th ed Blackwell Scientific Publication 1992; p:1943,1970.
- Poikolainen K, Reunala T, Karvonen J. Alcohol intake: a risk factor for psoriasis in young and middle aged men, Br Med J 1990; 300: 780-3.
- Nalid L, Parazzini F, Brevi A. Family history, smoking habits, alcohol consumption and risk of psoriasis. Br -J. Dermatol 1992; 127:2127.
- O'Doherty CJ, Macintyre C. 'Palmoplantar pustulosis and smoking'. Br - Med - J; 1985; 291:861-4.
- Cox NH, Ray S. Neutrophil leukocyte morphology, cigarette smoking, and palmoplantar pustulosis. Int J. Dermatol1987; 26:445-7.
- Solly S. Clinical lectures on paralysis. Lancet; 1856;26:445-7.
- Model D. Smoker's face: an underrated clinical sign? Br.Med - J 1985; 291: 1760-2.
- Model D. Smoker's face: who are the smokers? Br Med -J; 1985; 291:1755.
- Soffer A. Smoker's face: who re the smokers? Chest 1986; 89:622.
- Kadunce DP, Burr R, Gress R. Cigarette smoking: risk factor for premature facial wrinkling. Ann Intern Med 1991;114: 840-4.

18. Karagas MR, Stukel TA, Greednberg ER, Baron JA, Mott LA, Stern RS. Risk of subsequent basal cell carcinoma and squamous cell carcinoma of the skin among patients with prior skin cancer. *JAMA*. 1992; 33: 5-10.
19. Smith JB and Fenske NA. Cutaneous manifestation sand consequences of smoking *J.Am Acad Dermatol* 1996; 34:717-732 .
20. Boffetta P, Mashberg A, Winkelman R. Carcinogenic effect of tobacco smoking and alcohol drinking on anatomic sites of the oral cavity and oropharynx. *Int J cancer* 1992; 52:530-3.
21. Frances C, Boisnic S, Hartmann DJ. Changes in the elastic tissue of non - sun - exposed skin of cigarette smokers. *Br-J Dermatol* 1991; 125: 43-7.
22. Lever WF. *Histopathology of the skin* J.B.Lippincott Company 1990; 298-300.